

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Ecole Nationale Polytechnique

Département d'Automatique



Mémoire de Master en Automatique

Thème :

Analyse temporelle de la stabilité du modèle de l'hématopoïèse

Dirigé par :

Catherine BONNET (INRIA)

Frédéric MAZENC (INRIA)

Mohamed TADJINE (ENP)

Etudié par :

DJEMA Walid

Juin 2014

- ENP – Ecole Nationale Polytechnique – 10 Avenue Hassen Badi, 16200 El Harrach, ALGER
- INRIA : Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique. Supélec 91192, PARIS

Table des matières

Table des figures	2
Introduction	3
1 Modélisation mathématique de l'hématopoïèse	5
1.1 Création et renouvellement des cellules sanguines	5
1.2 Modélisation de l'hématopoïèse	7
1.2.1 La leucémie	10
1.2.2 Un nouveau modèle pour décrire la leucémie	11
1.3 Conclusion	13
2 Analyse temporelle de la stabilité des systèmes à retards	14
2.1 Introduction	14
2.2 Les concepts de la stabilité des systèmes à retards	14
2.2.1 Stabilité au sens de Lyapunov	15
2.2.2 Analyse de la stabilité par les méthodes de Lyapunov	16
2.2.3 L'approche de Lyapunov-Razumikhin	17
2.2.4 L'approche de Lyapunov-Krasovskii	18
2.2.5 Notion de bassin d'attraction	19
2.3 Outils mathématiques et complément	22
3 Application à l'analyse du modèle de l'hématopoïèse	23
3.1 Recherche des points d'équilibre du modèle	23
3.2 Analyse de la stabilité de l'origine	28
3.3 Analyse de la stabilité de l'état d'équilibre positif	30
3.3.1 L'approximation linéaire du modèle	30
3.3.2 Analyse du premier compartiment par la méthode de Razumikhin	32
3.3.3 Analyse du premier compartiment par la méthode de Krasovskii	33
3.3.4 Analyse des autres compartiments par la méthode de Krasovskii	35
3.3.5 Bassin d'attraction et analyse de robustesse	44
3.4 Analyse en fréquentiel et comparaisons	49
Conclusion et perspectives	56
Bibliographie	57

Table des figures

1.1	Processus de l'hématopoïèse	5
1.2	Progéniteurs et précurseurs des cellules sanguines	6
1.3	Représentation schématique du processus de l'hématopoïèse	7
1.4	Différence entre les cellules d'une moelle osseuse saine et malade.	11
1.5	Nouveau modèle d'un compartiment i de cellules immatures	12
1.6	Effet du blocage du coefficient K_3 à $t=20$ jours.	13
2.1	Stabilité au sens de Lyapunov	15
2.2	Stabilité asymptotique autour d'un point d'équilibre	16
3.1	Représentation compartimentale d'une génération i de cellules immatures . .	24
3.2	Tracé de Nyquist de la fonction $H(j\omega)$ pour $a = 10, b = -300, \tau = 0.25, \alpha = 1$	50

Draft

Introduction

La modélisation mathématique en biologie et en médecine est en plein essor depuis quelques années. En effet, elle est utilisée pour rechercher les mécanismes responsables de l'évolution de la dynamique observée. Cette étape est essentielle afin d'éviter la réalisation d'expériences souvent très coûteuses ou dangereuses et qui s'avèrent ensuite inexploitable. D'autre part, les biologistes sont confrontés parfois à des problèmes très complexes et doivent alors connecter leur discipline aux mathématiques et aux sciences de l'ingénierie. Ainsi la modélisation mathématique et la simulation numérique constituent aujourd'hui des outils essentiels dans la démarche de compréhension de ces phénomènes complexes. Pour répondre à ces attentes, des équipes de recherche pluridisciplinaires se sont formées. Elles se composent de mathématiciens, d'automaticiens, de pharmacologues, de biologistes et parfois même de médecins. Ces échanges sont fructueux et conduisent à des travaux de recherche communs où les deux parties bénéficient des compétences mutuelles. Les domaines de recherche de ces équipes s'étendent de l'écologie à la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, l'épidémiologie, la biologie animale ou végétale, voire la sociologie.

Le cancer est une maladie complexe et l'une des plus meurtrières de notre ère moderne. Aussi, comprendre le développement d'une tumeur cancéreuse est primordial pour améliorer les thérapies. La complexité d'un tel challenge réside dans la multiplicité des échelles et des phénomènes mis en jeu : complexité génétique, sub-cellulaire, cellulaire avec interaction forte avec l'anatomie. Une des équipes de recherche qui s'intéresse particulièrement à ces problèmes est l'équipe-projet DISCO (Systèmes dynamiques interconnectés dans des environnements complexes) de l'INRIA. Le but de ce projet est de mieux comprendre et de bien formaliser les effets induits par les environnements complexes sur les dynamiques des interconnexions ainsi que de développer des méthodes et des outils pour l'analyse et la commande de tels systèmes. Les principaux domaines d'application de l'équipe DISCO sont en médecine (leucémie myéloïde chronique et aiguë), et en biologie microbienne (digesteur anaérobie).

L'équipe DISCO collabore avec d'autres laboratoires et chercheurs en France et à l'étranger. On peut citer, entre autres, l'équipe-projet DRACULA qui s'intéresse à la modélisation et à la commande pour le vivant. Son axe de recherche principal est la modélisation de l'hématopoïèse normale et pathologique. On cite aussi Jean Clairambault, directeur de recherche de l'équipe MAMBA et co-auteur des articles de l'équipe DISCO. Ses principales recherches concernent les modèles mathématiques pour la biologie et la médecine tels que le cycle de division cellulaire et son contrôle ou la pharmacocinétique-pharmacodynamique moléculaire des médicaments anticancéreux.

Présentation du projet ALMA

La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse responsables de la production des cellules sanguines, d'où le terme parfois utilisé de cancer du sang. La leucémie aiguë est la plus fréquente des leucémies. Elle est la première cause de décès liés aux cancers chez l'enfant.

Le projet **DIGITEO ALMA** (Analyse de la Leucémie Myéloblastique Aiguë), est un projet de recherche lancé en France entre plusieurs laboratoires : INRIA, L2S (CNRS) et INSERM UMR. Dirigé par Catherine Bonnet, responsable de l'équipe DISCO, le but du projet est l'optimisation théorique de polychimiothérapies dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) qui présentent une forte duplication du gène Flt-3. Ce projet repose sur la modélisation mathématique par équations aux dérivées partielles de la dynamique des populations de cellules, approximées ici par des systèmes à retards et l'identification des modèles par une expérimentation sur cellules fraîches, leucémiques et saines. Il vise à fournir des schémas thérapeutiques théoriques optimaux qui seront eux-mêmes testés in vitro.

But du mémoire

Ce travail a été effectué dans les locaux du laboratoire L2S de Supélec et s'insère dans le cadre du projet ALMA. Plusieurs études ([1], [2], [4] et [7]) ont démontré que le processus de formation et de développement des cellules sanguines pouvait être modélisé par des modèles de systèmes non linéaires à retards distribués, le retard représentant la durée du cycle cellulaire. Le modèle décrivant le processus de l'hématopoïèse, sur lequel nous avons travaillé, est un modèle à plusieurs compartiments connectés en série et décrivant le processus naturel de prolifération-différenciation des cellules souches. Le but étant donc de trouver les conditions de stabilité de ce modèle afin d'éviter l'explosion par blocage de la différenciation et avantage de la prolifération.

Au premier chapitre est exposé le modèle de l'hématopoïèse sur lequel va porter notre analyse. Le chapitre suivant est consacré à la théorie de l'automatique élaborée pour les systèmes à retards. Le troisième chapitre comporte l'analyse détaillée du modèle de l'hématopoïèse par des outils d'analyse temporelle. Enfin, le dernier chapitre est consacré aux simulations du modèle. Par ce travail, on espère fournir aux thérapeutes des conditions théoriques de stabilisation pour le contrôle thérapeutique et le traitement de la leucémie aiguë.

Chapitre 1

Modélisation mathématique de l'hématopoïèse

1.1 Création et renouvellement des cellules sanguines

L'hématopoïèse représente l'ensemble des processus physiopathologiques qui concourent à la fabrication, à la maturation et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Chez l'être humain, une petite population de cellules souches pluripotentes et indifférenciées, situées dans la moelle osseuse, appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH), assurent cette activité de production et de renouvellement des cellules sanguines.

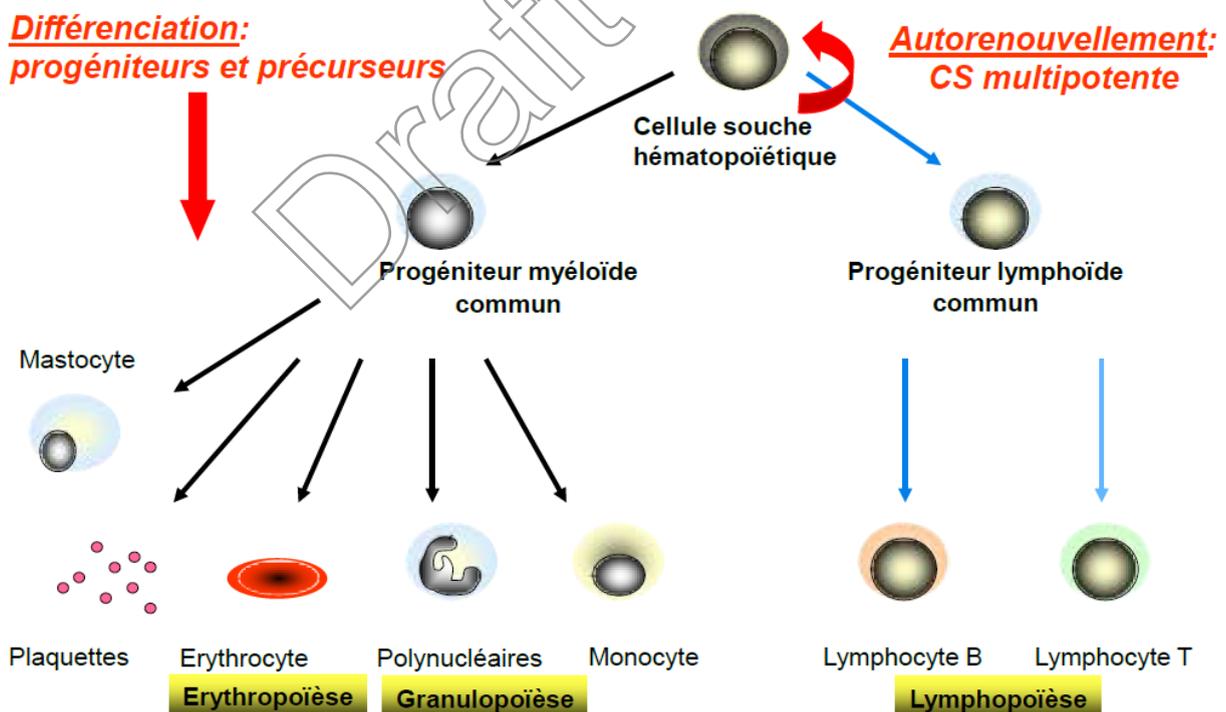


FIGURE 1.1 – Processus de l'hématopoïèse

L'auto-renouvellement d'une cellule est sa capacité à se multiplier pour donner des cellules filles identiques à la cellule souche mère. C'est une caractéristique essentielle car elle

assure le maintien et la réserve de cellules souches à l'intérieur de la moelle osseuse. Quant à la différenciation, elle se fait sous l'action de facteurs de croissance et produit des cellules de plus en plus matures. C'est un processus irréversible dans lequel une cellule souche s'engage. Au final, la cellule engagée dans une lignée cellulaire devient une cellule totalement différenciée, mature et qui entre dans la circulation sanguine (principalement les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes).

L'hématopoïèse normale est donc un processus qui permet l'équilibre entre l'auto renouvellement des cellules et leur différenciation. Les progéniteurs seront capables de donner, après différenciation, tous les types de cellules sanguines : hématocytes, leucocytes et plaquettes. La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde. La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).

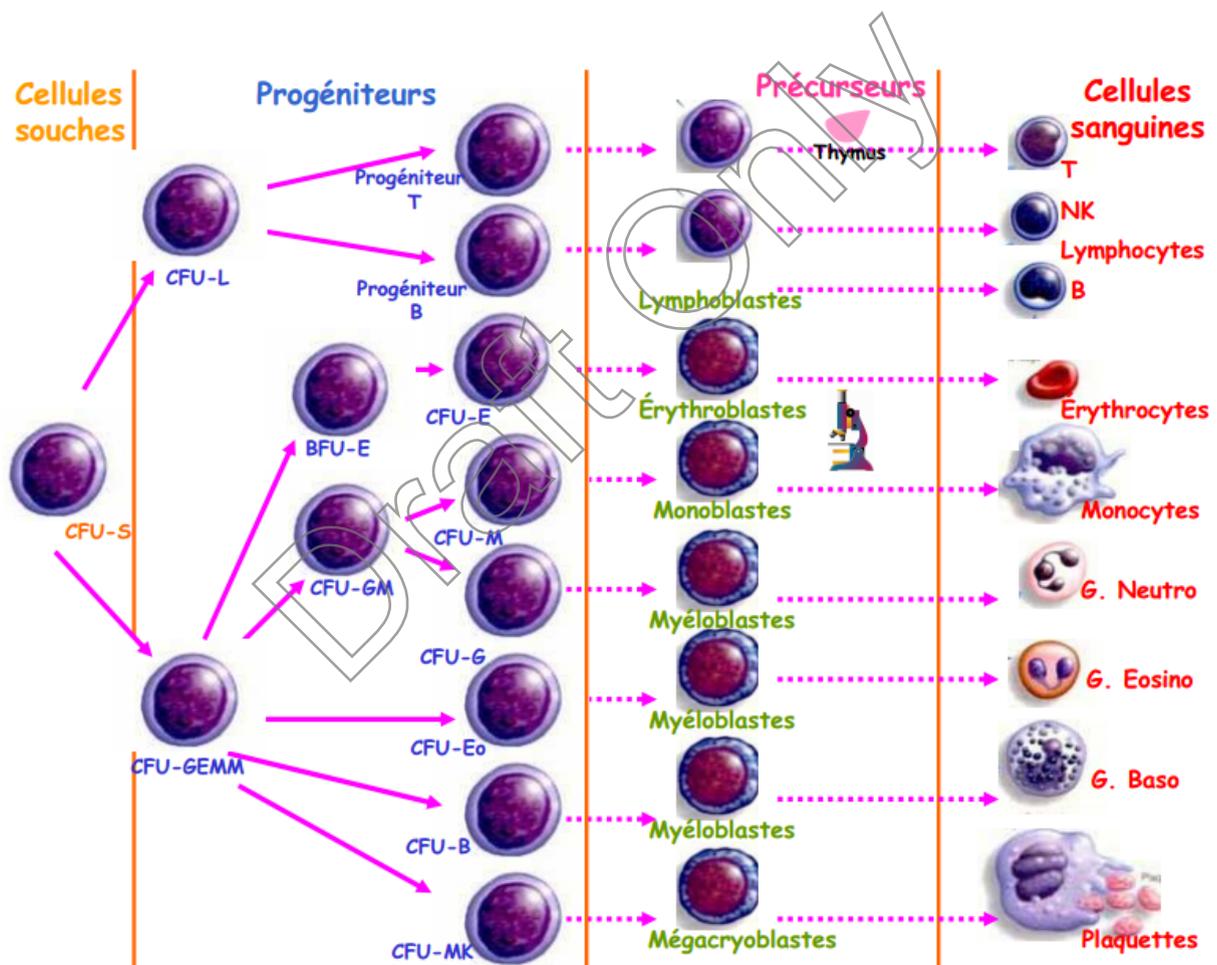


FIGURE 1.2 – Progéniteurs et précurseurs des cellules sanguines

Les progéniteurs sont au premier stade du processus de différenciation des cellules souches. Morphologiquement ils restent identiques aux cellules souches et gardent leur capacité d'auto-renouvellement. En revanche, les précurseurs sont les premières cellules morphologiquement identifiables (frottis médullaires) et elles perdent la capacité de renouvellement.

1.2 Modélisation de l'hématopoïèse

L'évolution et les interactions entre les différentes générations de cellules de lignée myéloïde sont illustrées par le schéma de la figure 1.3. Ce modèle a été établi par Adimy et Crauste [1] afin de décrire le processus de l'hématopoïèse.

En conformité avec l'expertise et l'expérience biologique, on considère deux populations différentes de cellules : les cellules immatures (n générations) et les cellules matures (m générations). Pour la première population on constate l'existence de deux sous-populations : les cellules proliférantes de densité p_i et les cellules quiescentes (non-proliférantes) qui représentent en réalité la majorité des cellules d'une génération donnée i .

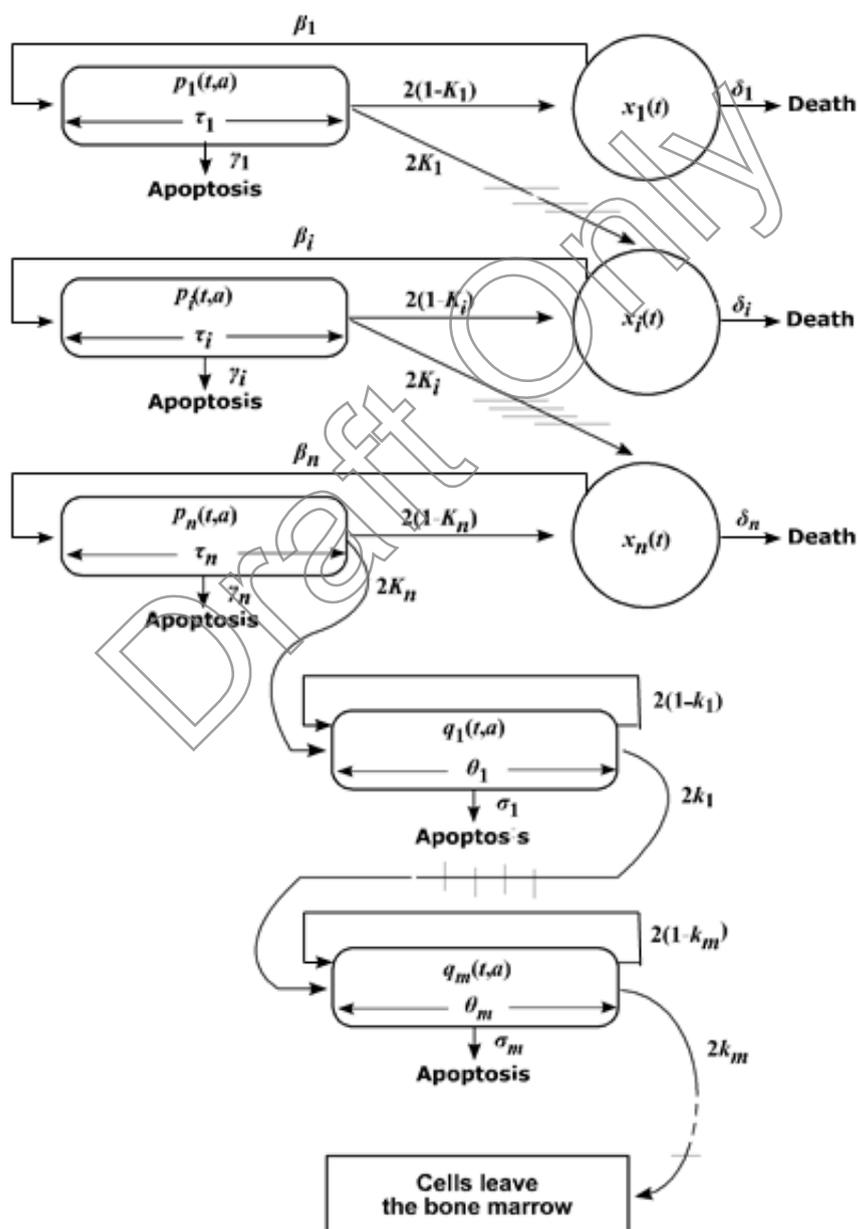


FIGURE 1.3 – Représentation schématique du processus de l'hématopoïèse

Signification biologique de chaque terme :

- δ_i, γ_i et σ_i représentent respectivement les taux de morts des cellules quiescentes, proliférantes et matures.
- β_i représente la fonction de réintroduction de la phase de repos à la phase de prolifération.
- a est l'âge de la cellule.
- θ_i et τ_i respectivement les âges maximaux des cellules proliférantes matures ou immatures.
- K_i et k_i respectivement les taux de différenciation des cellules proliférantes matures et immatures.
- $r_i(t, a)$ densité de population des cellules immatures quiescentes.
- $p_i(t, a)$ densité de population des cellules immatures proliférantes.
- $q_j(t, a)$ densité de population des cellules matures proliférantes. (le schéma 1.3 décrit aussi le fait que les cellules matures prolifèrent continuellement et n'ont pas de période de repos comme c'était le cas des cellules immatures).
- x_i représente la densité totale des cellules quiescentes d'une génération $i \in [1, n]$ de cellules immatures. Son expression est donnée par

$$x_i(t) = \int_0^{+\infty} r_i(t, a) da, \quad \text{pour tout } t \geq 0. \quad (1.1)$$

Puisque $r_i(t, a)$ est la densité de population des cellules quiescentes. On remarque que la densité x_i ne peut être que positive.

De même, on pose y_i la densité totale des cellules proliférantes :

$$y_i(t) = \int_0^{+\infty} p_i(t, a) da, \quad \text{pour tout } t \geq 0, \quad (1.2)$$

et on note aussi que la densité totale y_i est positive.

- Les cellules immatures en phase de prolifération (à gauche de la figure 1.3) peuvent mourir par apoptose avec un taux γ_i . Si elles ne meurent pas, elles vont se diviser avec un taux $g_i(a)$ qui dépend de leur âge a . Dans ce cas, chaque cellule proliférante donne naissance à deux cellules filles. Chacune de ces deux cellules filles va soit accéder à la prochaine génération (différenciation) soit entrer en phase de repos de sa génération où elle peut y demeurer toute sa vie, y mourir (avec un taux δ_i) ou être réintroduite dans la phase de prolifération avec un taux β_i . Lors de cette phase, les cellules doivent se diviser ou mourir avant d'atteindre un âge limite τ_i ($a \in [0, \tau_i]$).

A chaque division, une proportion K_i ($0 < K_i < 1$) de cellules proliférantes se différencient, c'est-à-dire passent de la phase de prolifération de la génération i à la phase de repos de la génération $i + 1$. De ce fait, $(1 - K_i)$ est le taux de cellules proliférantes qui se divisent (et survivent) sans différenciation (c'est-à-dire elles restent à la même génération i et se consacrent à l'auto-renouvellement).

Ce n'est qu'après n division que les cellules immatures deviennent matures. Ces cellules (de densité $q_j(t, a)$) ne connaissent pas de phase de repos et prolifèrent tout le temps.

Elles peuvent se différencier et devenir plus matures jusqu'à la génération m , comme elles peuvent mourir par apoptose (avec un taux σ_j) ou proliférer sans différenciation (auto-renouvellement). Enfin, les cellules de la génération m quittent la moelle osseuse et passent dans le sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes...).

En tenant compte des spécificités de l'hématopoïèse et afin de reproduire fidèlement le processus biologique étudié, on introduit certaines conditions et hypothèses sur les paramètres du modèle :

- Les deux taux de division g_i et h_j sont des fonctions continues telles que :

$$\int_0^{\tau_i} g_i(a) da = +\infty \quad (1.3)$$

$$\int_0^{\theta_j} h_j(a) da = +\infty. \quad (1.4)$$

Les expressions (1.3) et (1.4) décrivent le fait que les cellules proliférantes qui ne meurent pas durant la phase de prolifération, doivent se diviser avant qu'elles n'atteignent un âge maximal (τ_i pour les cellules immatures et θ_j pour les cellules matures).

- Soit f_i la probabilité pour une cellule, du compartiment i , de se diviser : pour tout $0 \leq a < \tau_i$, $i \in I_n$

$$f_i(a) = g_i(a) e^{-\int_0^a g_i(s) ds} \quad (1.5)$$

f_i étant une densité de probabilité, on a :

$$f_i(a) \geq 0 \quad \forall a \in [0, \tau_i] \quad \text{et} \quad \int_0^{\tau_i} f_i(a) da = 1. \quad (1.6)$$

- Enfin, le taux d'introduction β_i est supposé dépendre de $x_i(t)$. De plus, les fonctions β_i sont supposées être continues, positives et décroissantes :

$$\lim_{l \rightarrow +\infty} \beta(l) = 0. \quad (1.7)$$

Adimy et Crauste montrent dans [1] que les densités p_i et r_i satisfont les équations de transport suivantes :

$$\frac{\partial r_i}{\partial t} + \frac{\partial r_i}{\partial a} = -(\delta_i + \beta_i) r_i, \quad a > 0, \quad t > 0. \quad (1.8)$$

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} + \frac{\partial p_i}{\partial a} = -(\gamma_i + g_i(a)) p_i, \quad 0 < a < \tau_i, \quad t > 0. \quad (1.9)$$

Les conditions aux bords associées à ces deux équations décrivent d'une part le flux entre les deux phases de prolifération et de repos d'une même génération, et d'autre part le flux entre deux générations successives :

$$\left\{ \begin{array}{l} r_1(t, 0) = 2(1 - K_1) \int_0^{\tau_1} g_1(a) p_1(t, a) da, \\ \text{et pour } i \geq 2 \\ r_i(t, 0) = 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} g_i(a) p_i(t, a) da + 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} g_{i-1}(a) p_{i-1}(t, a) da, \\ p_i(t, 0) = \int_0^{+\infty} \beta_i(x_i(t)) r_i(t, a) da = \beta_i(x_i(t)) x_i(t), \\ \lim_{a \rightarrow +\infty} r_i(t, a) = 0. \end{array} \right. \quad (1.10)$$

De même, nous pouvons déterminer l'équation de transport de la densité des cellules matures q_j :

$$\frac{\partial q_j}{\partial t} + \frac{\partial q_j}{\partial a} = -(\sigma_j + h_j(a))q_j \quad , 0 < a < \theta_j, \quad t > 0. \quad (1.11)$$

Similairement à ce qui a été présenté dans le cas des cellules immatures, les conditions aux bords pour cette équation décrivent le flux entre les cellules d'une même génération et les flux avec les générations précédentes :

$$\begin{cases} q_1(t, 0) = 2(1 - k_1) \int_0^{\theta_1} h_1(a)q_1(t, a)da + 2K_n \int_0^{\tau_n} g_n(a)p_n(t, a)da, \\ \text{et pour } j \geq 2 \\ q_j(t, 0) = 2(1 - k_j) \int_0^{\theta_j} h_j(a)q_j(t, a)da + 2k_{j-1} \int_0^{\theta_{j-1}} h_{j-1}(a)q_{j-1}(t, a)da. \end{cases} \quad (1.12)$$

Le système formé par toutes ces équations peut se réduire à un système de **n équations différentielles à retards distribués**. Ce retard représente l'âge maximal d'une cellule dans le compartiment de prolifération.

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) = & 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \\ & + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ & - (\delta_i + \beta_i(x_i(t))) x_i(t) \end{aligned} \quad (1.13)$$

avec la convention $K_0 = 0$.

De même, on obtient l'équation de la dynamique des cellules matures,

$$\frac{dy_i}{dt}(t) = -\gamma_i y_i(t) + \beta_i(x_i(t)) - \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da. \quad (1.14)$$

C'est cette dernière formulation à base d'équations à retards distribués qui nous intéresse dans notre étude. En effet, ce modèle décrivant l'hématopoïèse va nous permettre d'analyser la stabilité de ce processus et surtout comprendre pourquoi des dérèglements apparaissent parfois et conduisent à l'apparition de certaines maladies graves.

1.2.1 La leucémie

La leucémie aiguë est une pathologie cancéreuse qui atteint les cellules de la moelle osseuse. Elle se caractérise par une production anormalement élevée de globules blancs immatures c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé, qui envahissent la moelle osseuse, puis migrent dans de nombreux cas vers d'autres organes à travers le sang. Diverses formes de leucémie existent et on constate dans chacune d'elles une insuffisance médullaire avec diminution de la fabrication de globules rouges ayant pour conséquence, l'anémie, diminution des plaquettes entraînant une thrombopénie avec risques d'hémorragies, et diminution des globules blancs avec neutropénie et baisse du système de défense de l'organisme, exposé aux infections.

La LAM est une maladie qui peut survenir à tout âge, mais seulement 25 % des cas sont diagnostiqués avant 25 ans. C'est surtout après 40 ans que la fréquence de la maladie augmente, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 65 ans. L'origine des LAM est le plus souvent inconnue. Les radiations ionisantes et l'exposition au benzène sont reconnues en France comme des causes professionnelles pouvant être responsables de leucémies aiguës. Les chimiothérapies et les radiothérapies proposées pour traiter d'autres cancers ont également pu être incriminées. Enfin, la préexistence d'autres maladies, touchant en particulier la moelle osseuse (myélodysplasies), prédispose également à la survenue d'une LAM. Cette maladie n'est ni contagieuse ni héréditaire.

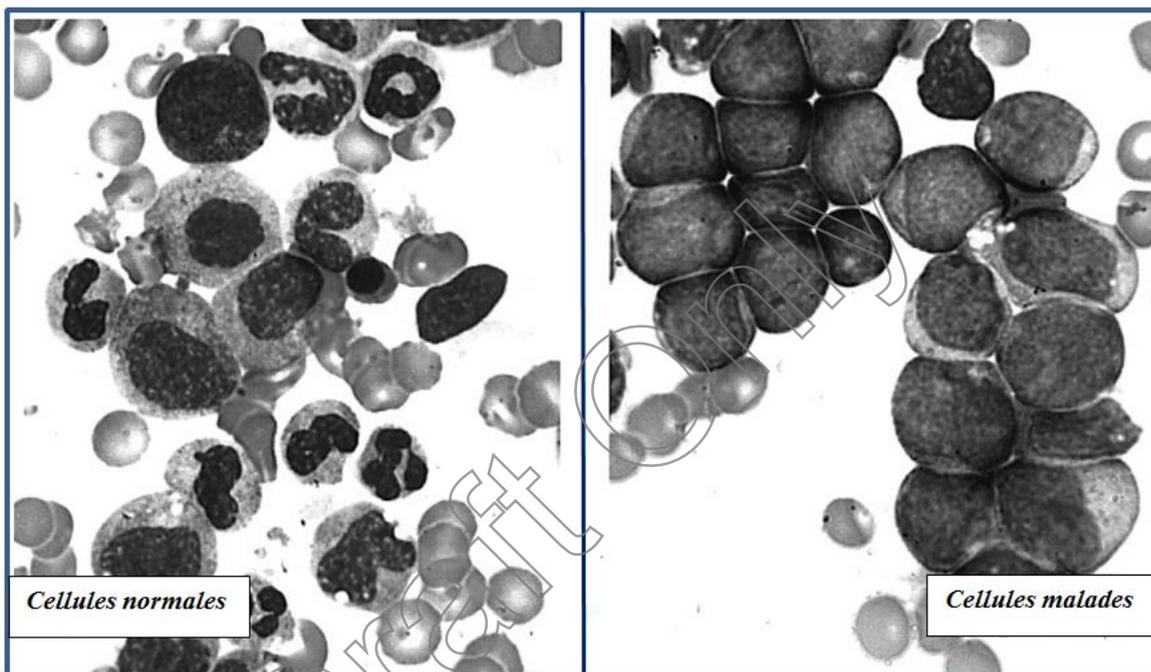


FIGURE 1.4 – Différence entre les cellules d'une moelle osseuse saine et malade.

Sur la figure 1.4 on distingue deux types de populations cellulaires. Sur l'image microscopique à gauche on observe une plus grande variété de cellules qui reflète d'une part les différents stades de développement et d'autre part les multiples types de cellules qui existent normalement dans le sang. En revanche, sur l'image microscopique à droite, on observe des cellules blastiques AML dont le développement s'est "arrêté" à un stade précoce. On note aussi que les cellules malades présentent une apparence similaire à la différence de l'aspect varié des cellules normales.

1.2.2 Un nouveau modèle pour décrire la leucémie

La modélisation mathématique est nécessaire dès lors que la complexité d'un phénomène observé ne permet plus à l'intuition d'en comprendre le fonctionnement ni d'en prévoir l'évolution. En revanche, un bon modèle doit être constamment réévalué et remis en question. Ainsi, dans le but de reproduire fidèlement la réalité de la maladie, le modèle présenté par Adimy et Crauste a été revisité par l'équipe DISCO.

Sur la figure 1.5, on observe le nouveau modèle du processus de l'hématopoïèse d'un seul compartiment i de cellules immatures.

On note qu'il est plus détaillé que le premier modèle décrit par la figure 1.1, avec notamment la phase de prolifération qui a été subdivisée en plusieurs sous-phases et une prise en compte du phénomène d'auto-renouvellement rapide suspecté dans LAM qui présentent une forte duplication du gène *flt-3*.

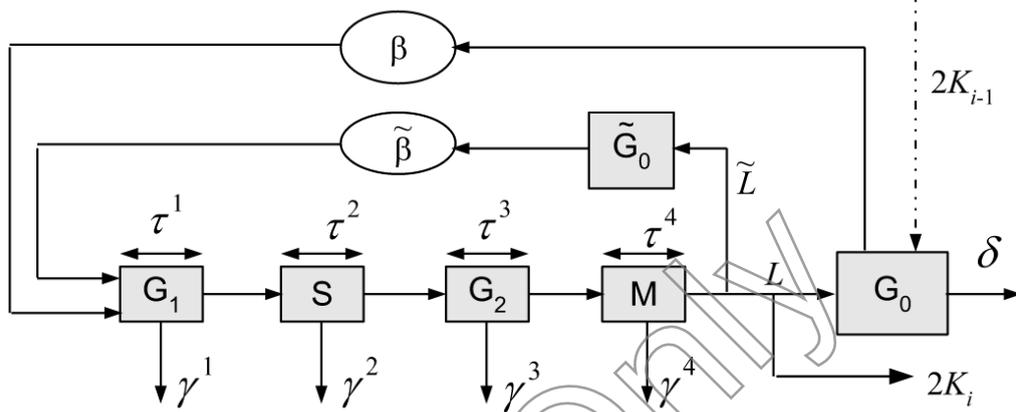


FIGURE 1.5 – Nouveau modèle d'un compartiment i de cellules immatures

Ici \tilde{G}_0 représente une phase transitoire dans laquelle les cellules ne séjournent pas.

Enfin, ce modèle conserve le même comportement global que celui d'Adimy et Crauste, mais possède un nombre de variables plus important. Les équations de transport qui décrivent cette dynamique sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p_i}{\partial t} + \frac{\partial p_i}{\partial a} = -(\gamma_i^1 + g_i^p(a))p_i, \quad 0 < a < \tau_i^1, \quad t > 0 \\ \frac{\partial l_i}{\partial t} + \frac{\partial l_i}{\partial a} = -(\gamma_i^2 + g_i^l(a))l_i, \quad 0 < a < \tau_i^2, \quad t > 0 \\ \frac{\partial n_i}{\partial t} + \frac{\partial n_i}{\partial a} = -(\gamma_i^3 + g_i^n(a))n_i, \quad 0 < a < \tau_i^3, \quad t > 0 \\ \frac{\partial m_i}{\partial t} + \frac{\partial m_i}{\partial a} = -(\gamma_i^4 + g_i^m(a))m_i, \quad 0 < a < \tau_i^4, \quad t > 0 \\ \frac{\partial r_i}{\partial t} + \frac{\partial r_i}{\partial a} = -(\delta_i + \beta_i(\int_0^{+\infty} r_i(t, a) da))r_i, \quad a > 0, \quad t > 0 \\ \frac{\partial \tilde{r}_i}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{r}_i}{\partial a} = -\beta_i(\int_0^{+\infty} \tilde{r}_i(t, a) da)\tilde{r}_i, \quad a > 0, \quad t > 0 \end{array} \right. \quad (1.15)$$

Un ensemble de conditions aux bords est associé au modèle décrit par le système (1.15). Ce dernier est ensuite transformé en un système dynamique d'équations différentielles à retards distribués. Plus de détails sur cette nouvelle modélisation peuvent être trouvés dans [11] et [12].

1.3 Conclusion

Dans ce chapitre on a donné une modélisation de la population des cellules souches de la moelle osseuse. Le passage d'une représentation par des équations aux dérivées partielles (équations de transport) à une modélisation par des équations différentielles à retards distribués, a fait ainsi apparaître un schéma classique : population de cellules = naissance - décès + migration. On retrouve ce schéma dans plusieurs modèles connus en modélisation biologique tels que le modèle de Malthus, le modèle de Verhulst ou encore le modèle de Michaelis Menter.

Dans [1], les auteurs montrent numériquement que ce modèle ne décrit pas seulement le processus naturel de l'hématopoïèse mais il reflète aussi la réalité de la leucémie telle qu'elle est décrite au paragraphe [1.2.1]. En effet, comme on le voit sur la figure ci-dessous, le blocage d'un coefficient de différenciation K_i va entraîner une augmentation anormale de la population des cellules immatures (ici x_3). La réalité biologique étant décrite par la figure 1.4

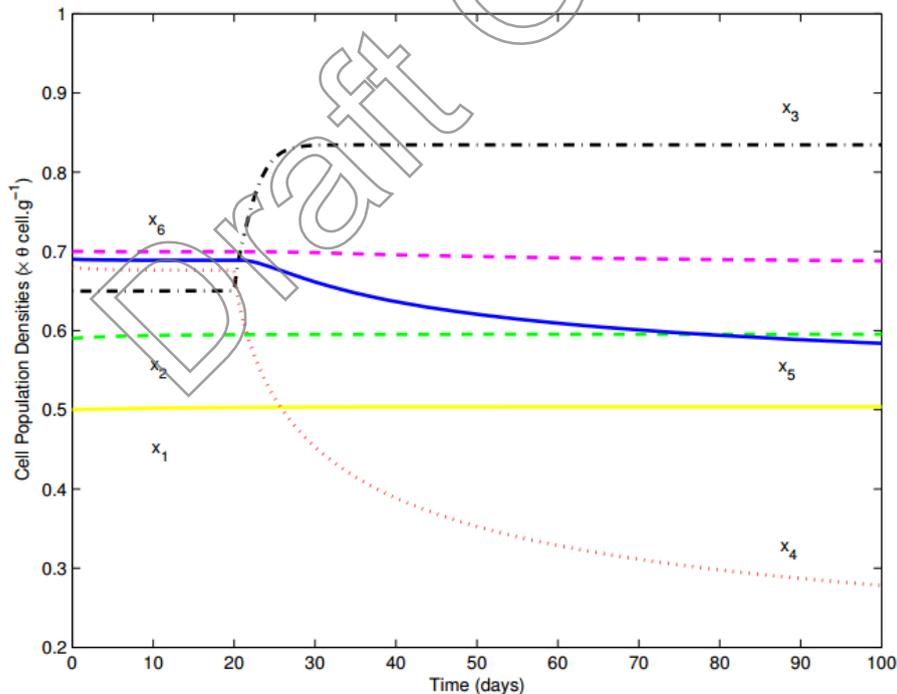


FIGURE 1.6 – Effet du blocage du coefficient K_3 à $t=20$ jours.

Dans la suite de ce travail, on va exploiter ce modèle de l'hématopoïèse et analyser sa stabilité en fonction des différents paramètres biologiques.

Chapitre 2

Analyse temporelle de la stabilité des systèmes à retards

2.1 Introduction

Dans ce chapitre on rappellera les notions de stabilité des systèmes à retards et tous les outils qui permettent d'analyser le modèle de l'hématopoïèse. Comme il a été illustré au chapitre 1, le modèle considéré présente des dynamiques retardées modélisées par des retards distribués. Cette catégorie de systèmes présente certaines particularités qui rendent leur analyse plus délicate que les systèmes sans retard. En effet, dans le domaine temporel, il se trouve que la théorie classique de Lyapunov est insuffisante pour analyser la stabilité du modèle de l'hématopoïèse. D'autre part, une théorie d'analyse fréquentielle existe et a permis une première analyse de ce modèle, mais ce virement vers le temporel se justifie par les limitations des méthodes fréquentielles. En effet, nous avons vu au dernier paragraphe du chapitre précédent que les modèles mathématiques de l'hématopoïèse ne cessent d'évoluer. Les chercheurs de l'équipe DISCO veulent explorer le cas où certains paramètres du système deviennent dépendants du temps. Les méthodes d'analyse fréquentielle sont alors inexploitable pour cette classe de systèmes.

2.2 Les concepts de la stabilité des systèmes à retards

Le modèle associé à l'hématopoïèse fait intervenir des parties dynamiques retardées et de ce fait il appartient à la classe des systèmes de dimension infinie. L'évolution de ce type de systèmes dépend d'un surcroît de valeurs passées et donc il est nécessaire de mémoriser une partie de l'histoire du système pour connaître son évolution. Cette caractéristique leur vaut également la dénomination de systèmes héréditaires et ils sont généralement représentés par des équations différentielles de la forme :

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

où f est une fonctionnelle, c'est-à-dire une « fonction de fonction ». La fonction x_t représente l'état du système sur un certain intervalle de temps et est définie par :

$$x_t = \begin{cases} [-r_{max}, 0] \rightarrow \mathbb{R} \\ \theta \mapsto x_t(\theta) = x(t + \theta). \end{cases} \quad (2.2)$$

r_{max} correspond au retard maximum, c'est-à-dire l'instant $t - r$ le plus ancien qui soit nécessaire au calcul de $\dot{x}(t)$, pour $t \geq 0$.

Par la suite C désignera l'ensemble des fonctions continues de $[-r_{max}, 0] \rightarrow \mathbb{R}$.
 A l'instant $t = 0$, la fonction $x_t = x_0$ nécessite la connaissance des valeurs de x_t sur l'intervalle de temps $-r_{max} \leq t \leq 0$. En d'autres termes, une condition initiale doit être précisée. Si la condition initiale à l'instant t_0 d'une équation différentielle ordinaire est un point x_{t_0} , celle d'une équation différentielle retardée est une fonction appartenant à C :

$$x_{t_0} = x(t_0 + \theta) = \phi(\theta), \quad \theta \in [-r_{max}, 0]. \quad (2.3)$$

2.2.1 Stabilité au sens de Lyapunov

La notion de stabilité constitue une problématique centrale en automatique. Au sens de Lyapunov, on s'intéresse au comportement du système autour d'un point d'équilibre. Les trajectoires sont dites **stables** si, pour une position initiale donnée assez proche du point d'équilibre, elles restent dans un certain voisinage appelé *domaine de stabilité*. On constate donc que le principe de stabilité selon Lyapunov se rapporte à une notion de 'distance' de l'état vis-à-vis du point d'équilibre. Il apparaît alors nécessaire d'introduire une norme afin de quantifier cet écart. Or, en dimension infinie, toutes les normes ne sont pas équivalentes. Pour les systèmes à retards on utilise **la norme continue** $\|\cdot\|_c$ définie par :

$$\|\phi\|_c = \max_{-r \leq \theta \leq 0} \|\phi(\theta)\|, \quad (2.4)$$

De façon plus formelle, l'origine du système (2.1) est dite **stable** si, $\forall \epsilon > 0$, il existe $\delta(t_0, \epsilon) > 0$ tel que :

$$\|\phi_0\|_c < \delta(t_0, \epsilon) \Rightarrow \|x(t)\| < \epsilon, \quad \forall t \geq t_0. \quad (2.5)$$

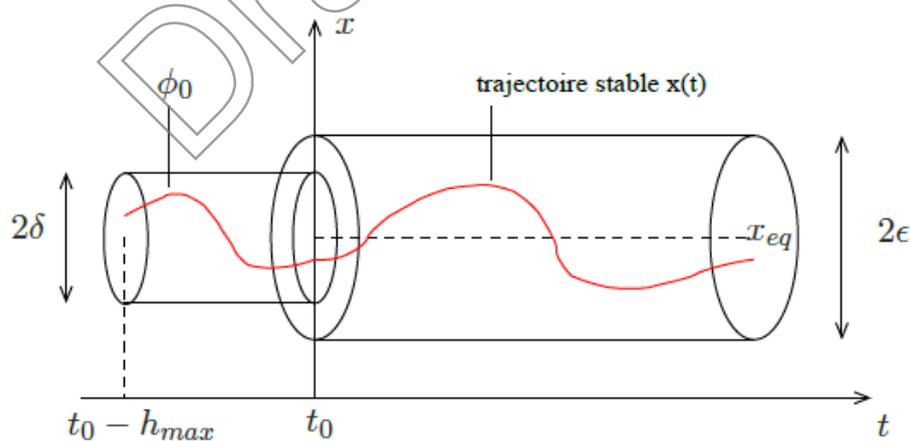


FIGURE 2.1 – Stabilité au sens de Lyapunov

Plus intéressante, la **stabilité asymptotique** assure que les trajectoires rejoignent l'état d'équilibre après un certain temps éventuellement infini.

L'origine du système (2.1) est dite **asymptotiquement stable** si elle est stable et s'il existe $\delta_a(t_0) > 0$ tel que :

$$\|\phi_0\|_c < \delta_a(t_0) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0, \quad \forall t \geq t_0. \quad (2.6)$$

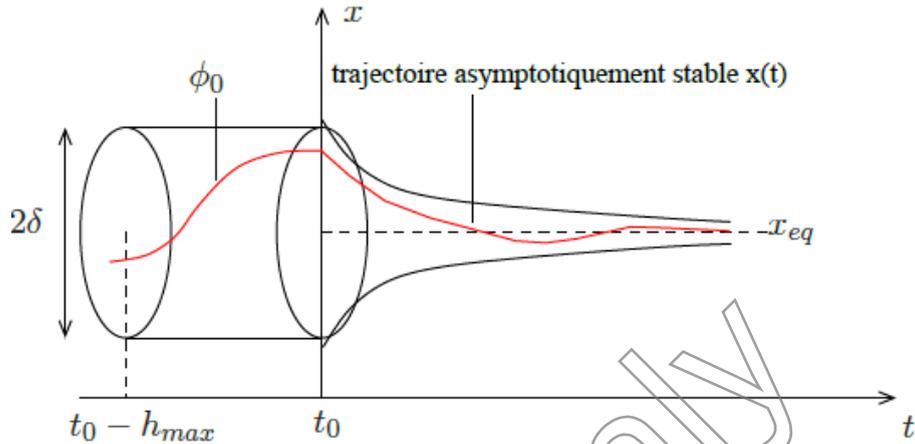


FIGURE 2.2 – Stabilité asymptotique autour d'un point d'équilibre

On définit également les notions de globalité et d'uniformité de la stabilité comme suit :

- **Globalité** si la condition de la stabilité asymptotique est garantie $\forall \phi_0 \in C$ (δ_a peut être choisi arbitrairement large).
- **Uniformité** si la condition de stabilité asymptotique est garantie indépendamment de l'instant initial t_0 .

On insiste sur la difficulté de l'étude de la stabilité dans le cas des systèmes à retards. En effet, le comportement d'une solution peut dépendre de l'instant initial choisi. Un équilibre peut, par exemple, être instable pour un instant initial donné et stable pour un autre. D'autres formulations de la stabilité des systèmes à retards sont alors apparues, par exemple [Yoshizawa, 1966], [Grujić, 1975] et [Burton et Hatvani, 1990]. Un recueil de ces théorèmes peut être trouvé, entre autres, dans [18].

2.2.2 Analyse de la stabilité par les méthodes de Lyapunov

La méthode directe de Lyapunov consiste à étudier la stabilité d'un système dynamique et la convergence de l'état $x(t)$ vers l'origine à travers **une fonction** scalaire V de l'état $x(t)$ appelée *fonction candidate à Lyapunov*.

Dans le cas des systèmes sans retard, on traduit mathématiquement cette méthode par les conditions :

- $V(x(t)) > 0, \forall t > 0, \forall x \neq x_{equilibre},$
- $V(x(t)) = 0, \text{ si } x = x_{equilibre},$
- $\|x(t)\| \rightarrow \infty \text{ implique que } V(x(t)) \rightarrow \infty.$

Intuitivement, on comprend alors que si l'énergie totale d'un système se dissipe continuellement avec le temps alors le système tend à rejoindre sa position d'équilibre. On en déduit que si la fonction candidate vérifie :

$$\dot{V}(x(t)) < 0, \quad \forall t > 0, \forall x \neq x_{\text{equilibre}} \quad (2.7)$$

le long des trajectoires du système $x(t)$, alors l'origine est un point d'équilibre *asymptotiquement stable* et V est une fonction de Lyapunov pour le système considéré.

Malheureusement, la méthode directe de Lyapunov ainsi énoncée n'est pas applicable en l'état aux systèmes à retards. Deux extensions ont été développées pour analyser cette classe particulière de systèmes de dimension infinie : La méthode de **Lyapunov-Krasovskii** et la méthode de **Lyapunov-Razumikhin**.

2.2.3 L'approche de Lyapunov-Razumikhin

Razumikhin a élaboré une approche de la théorie de Lyapunov plus adaptée aux systèmes à retards. Pour lui, le vecteur $x(t)$ possède bien un sens physique tandis que l'état du système, noté x_t , semble plus difficile à appréhender : l'état du système est une fonction qui prend ses valeurs dans $[-\tau, 0]$ sur \mathbb{R}^n . Razumikhin chercha à éviter cette modélisation et son idée consiste à rester dans l'espace des vecteurs de \mathbb{R}^n . Nous en donnons ci-dessous la formulation mathématique.

Théorème de Lyapunov-Razumikhin [1956] :

On suppose $f : \mathbb{R} \times C[-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^n$ et $p, u, v, w : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ des fonctions positives croissantes telles que $u(0) = v(0) = 0$. L'origine du système,

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

est **uniformément stable**, s'il existe une **fonction** continue définie positive $V : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}_+$ telle que :

- $u(\|x\|) \leq V(t, x) \leq v(\|x\|)$, $\forall t > 0$ et $\forall x \in \mathbb{R}^n$.
- $\dot{V}(t, x(t)) \leq -w(\|x(t)\|)$, pour **toutes les trajectoires de (2.8) vérifiant :**

$$V(t + \theta, x(t + \theta)) \leq V(t, x(t)), \quad \forall \theta \in [-\tau, 0] \quad (2.9)$$

Sous les mêmes hypothèses, s'il existe une fonction croissante $p : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$, $p(s) > s$ pour tout $s > 0$ telle que :

$$V(t + \theta, x(t + \theta)) \leq p(V(t, x(t))), \quad \forall \theta \in [-\tau, 0] \quad \text{et} \quad \dot{V}(t, x(t)) \leq -w(\|x(t)\|). \quad (2.10)$$

alors l'origine de (2.8) est **uniformément asymptotiquement stable**.

Une démonstration de ce théorème est donnée dans de nombreux ouvrages et en particuliers dans [13].

Cette méthode est souvent utilisée comme une alternative à la méthode de Lyapunov-Krasovskii. En effet, dans cette deuxième approche on ne manipule plus des fonctions mais

des fonctionnelles qu'on appelle *fonctionnelles de Lyapunov-Krasovskii*. Néanmoins, pour une analyse approfondie de la stabilité des systèmes à retards (évaluation de la robustesse, bassin d'attraction...) on utilise souvent les LKF.

2.2.4 L'approche de Lyapunov-Krasovskii

Les fonctionnelles de Krasovskii sont une extension directe de la deuxième méthode de Lyapunov (section 2.2.2) aux équations différentielles retardées.

Théorème de Lyapunov-Krasovskii [1963] :

On suppose $f : \mathfrak{R} \times C[-\tau, 0] \rightarrow \mathfrak{R}^n$ et $p, u, v, w : \mathfrak{R}^+ \rightarrow \mathfrak{R}^+$ des fonctions positives croissantes telles que $u(0) = v(0) = 0$. L'origine du système

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(t, x_t), \\ x_{t_0} = \phi(0) \in C. \end{cases} \quad (2.11)$$

est **uniformément stable**, s'il existe une **fonctionnelle** continue définie positive $V : \mathfrak{R} \times C \rightarrow \mathfrak{R}^+$ telle que :

- $u(\|\phi(0)\|) \leq V(t, \phi) \leq v(\|\phi\|_c)$,
- $\dot{V}(t, \phi) \leq -w(\|\phi(0)\|)$ pour tout t le long des trajectoires de f .

De plus, si $w(\theta) > 0$ pour $\theta > 0$ alors l'origine est **uniformément asymptotiquement stable**. Enfin, si on a $\lim_{\theta \rightarrow \infty} u(\theta) = \infty$, alors l'origine est **globalement uniformément asymptotiquement stable**.

Le lecteur pourra éventuellement consulter, entre autres, [13] pour la démonstration de ce théorème. Evidemment la difficulté majeure reste la détermination d'une telle fonctionnelle V vérifiant les spécifications de ce théorème et plus particulièrement la condition de décroissance le long des trajectoires du système considéré. A titre indicatif, on donne ce théorème de Kharitonov qui permet de construire une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii pour **un système linéaire, invariant et à un seul retard ponctuel et constant**, qu'on appelle aussi *fonctionnelle complète* :

Théorème de Kharitonov-Zhabkho [2003] :

Si le système

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau), \quad (2.12)$$

où A et B sont des matrices de dimensions appropriées et τ un retard constant, est **asymptotiquement stable** alors la **fonctionnelle**

$$\begin{aligned} V(x_t) = & x^T U(0)x(t) + 2x^T(t) \int_{-\tau}^0 U(-\tau - \theta) Bx(t + \theta) d\theta \\ & + \int_{-\tau}^0 \int_{-\tau}^0 x^T(t + \theta_1) B^T U(\theta_1 - \theta_2) Bx(t + \theta_2) d\theta_1 d\theta_2 \\ & + \int_{-\tau}^0 x^T(t + \theta) [(\tau + \theta)W_1 + W_3] x(t + \theta) d\theta. \end{aligned} \quad (2.13)$$

avec

$$U(\theta) = \int_0^\infty \Phi^T(t)[W_1 + \tau W_2 + W_3]\Phi(t + \theta)dt, \quad (2.14)$$

et W_1, W_2, W_3 sont des matrices définies positives et Φ représente la matrice fondamentale du système, **est une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii pour le système considéré** [14].

On note la complexité d'une telle fonctionnelle et les difficultés de manipulation qu'elle engendre bien qu'elle soit propre à des systèmes linéaires, invariants et à un seul retard constant. Nous avons vu au premier chapitre que le modèle de l'hématopoïèse est non linéaire avec des retards distribués. On conclut que le modèle qu'on désire analyser est plus compliqué que le système décrit par l'équation (2.12).

2.2.5 Notion de bassin d'attraction

Les fonctions de Lyapunov peuvent être employées pour estimer les bassins d'attraction des systèmes non linéaires. Pour illustrer le concept de bassin ou de région d'attraction on considère d'abord le système non linéaire sans retard

$$\dot{x} = f(x). \quad (2.15)$$

On suppose que l'origine $x = 0$ est un point d'équilibre de (2.15) et que $D \subset \mathbb{R}^n$ est un domaine incluant $x = 0$. Pour toute constante $r > 0, n \in \mathbb{N}$ et $q \in \mathbb{R}^n$, on désigne l'ensemble

$$rB_n(q) = \{x \in \mathbb{R}^n : \|x - q\| \leq r\}, \quad (2.16)$$

qu'on réduit simplement à rB_n lorsque $q = 0$.

On suppose qu'il existe une fonction de Lyapunov $V : D \rightarrow \mathbb{R}_+$ définie positive et dont la dérivée \dot{V} le long des trajectoires de (2.15) est définie négative pour tout $x \in D$.

Pour un $\epsilon > 0$, on choisit $r \in]0, \epsilon]$ tel que

$$rB_n = \{x \in \mathbb{R}^n : \|x\| \leq r\} \subset D. \quad (2.17)$$

Soit $\alpha = \min_{\|x\|=r} V(x)$. Alors $\alpha > 0$ et on prend $\beta \in]0, \alpha[$. On pose

$$A_\beta = \{x \in rB_n : V(x) \leq \beta\}. \quad (2.18)$$

On peut montrer que A_β est à l'intérieur de rB_n . La particularité de l'ensemble A_β est que toute trajectoire qui est dans A_β à l'instant initial $t = 0$, restera dans A_β pour tout $t \geq 0$, du fait que :

$$\dot{V}(t) \leq 0 \Rightarrow V(x(t)) \leq V(x(0)) \leq \beta, \quad \forall t \geq 0. \quad (2.19)$$

D'autre part, on peut montrer que puisque A_β est compact, et pour $x(0) \in A_\beta$, le système (2.15) admet une unique solution définie pour tout $t \geq 0$. Puisque $V(x)$ est continue et $V(0) = 0$, il existe un $\delta > 0$ tel que

$$\|x\| \leq \delta \Rightarrow V(x) < \beta, \quad (2.20)$$

d'où

$$\delta B_n \subset A_\beta \subset r B_n, \quad (2.21)$$

et

$$x(0) \in \delta B_n \Rightarrow x(0) \in A_\beta \Rightarrow x(t) \in A_\beta \Rightarrow x(t) \in r B_n. \quad (2.22)$$

Donc

$$\|x(0)\| < \delta \Rightarrow \|x(t)\| < r \leq \epsilon, \quad \forall t \geq 0. \quad (2.23)$$

La relation (2.23) implique que l'origine du système (2.15) est stable. Maintenant on peut montrer que $x = 0$ est asymptotiquement stable du fait que $\dot{V}(t)$ est définie négative sur D . En effet, on peut montrer que pour tout $a > 0$, il existe $T > 0$ tel que $\|x(t)\| < a$, pour tout $t > T$. On sait que pour tout $a > 0$, on peut trouver un $b > 0$ tel que $A_b \subset a B_n$. Donc il suffit de montrer que $V(x(t)) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$. On constate que puisque V est positive et décroissante alors

$$V(x(t)) \rightarrow c \geq 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty. \quad (2.24)$$

Pour prouver que $c = 0$ on peut raisonner par l'absurde. On considère $c > 0$, puisque V est continue il existe $d > 0$ tel que $d B_n \subset A_c$. La limite $V(x(t)) \rightarrow c > 0$ implique que la trajectoire $x(t)$ reste à l'extérieur de $d B_n$ pour tout $t \geq 0$. On pose

$$-\gamma = \max_{d \leq \|x\| \leq r} \dot{V}(x), \quad (2.25)$$

qui est le maximum de la fonction continue \dot{V} sur l'ensemble compact $\{d \leq \|x\| \leq r\}$.

Par conséquent

$$V(x(t)) = V(x(0)) + \int_0^t \dot{V}(x(\tau)) d\tau \leq V(x(0)) - \gamma t. \quad (2.26)$$

Puisque $-\gamma < 0$, le terme de gauche de l'inégalité (2.26) tend à devenir négatif. Ce qui est contradictoire car V est positive pour tout $t \geq 0$. On conclut que $c = 0$ et que l'origine du système (2.15) est asymptotiquement stable. Dans ce cas là, on cherche souvent à déterminer la distance à laquelle la trajectoire $x(t)$ converge vers l'origine quand t tend vers ∞ . Cette distance définit ce qu'on appelle **la région d'attraction** ou **le bassin d'attraction** R_A .

On note par $\Phi(t; x)$ la solution de (2.15) qui est initialement à l'état x quand $t = 0$. Le bassin d'attraction est l'ensemble de tous les points x tels que $\Phi(t; x)$ est définie pour tout $t \geq 0$ et $\lim_{t \rightarrow \infty} \Phi(t; x) = 0$. Chercher à déterminer exactement le bassin d'attraction R_A est souvent impossible. Néanmoins, comme il a été mentionné au début de ce paragraphe, on peut déterminer une approximation du bassin d'attraction par les fonctions de Lyapunov.

Lemme : Si $x = 0$ est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour (2.15), alors le bassin d'attraction défini par

$$R_A = \{x \in D \mid \Phi(t; x) \text{ est définie } \forall t \geq 0 \text{ et } \Phi(t; x) \rightarrow 0 \text{ lorsque } t \rightarrow \infty\}, \quad (2.27)$$

est un ensemble ouvert et invariant. De plus, R_A est borné par des trajectoires du système (2.15). Une démonstration de ce lemme est proposée, entre autres, dans l'annexe C.16 de [17].

Il est important de noter que l'ensemble D ne représente pas une estimation du bassin R_A . Certains contre-exemples peuvent être trouvés dans [17]. En effet, il suffit de remarquer que même si une trajectoire x est initialement dans le domaine D et que, du fait que $\dot{V} < 0$, $V(x)$ passe d'une surface de Lyapunov $V(x) = c_1$ à une autre surface $V(x) = c_2$ avec $c_1 > c_2$, rien ne garantit que les trajectoires $x(t)$ ne sortent pas du domaine D . En revanche, on peut estimer R_A par un sous-ensemble $A_c \subset D$, compact et positivement invariant, vérifiant :

$$A_c = \{x \in \mathbb{R}^n \mid V(x) \leq c\}. \quad (2.28)$$

On donne un choix possible pour c dans le cas des systèmes à retards. On considère

$$\dot{x}(t) = f(x(t), x_t), \quad (2.29)$$

et on suppose qu'il existe une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii vérifiant

$$u(\|\phi(0)\|) \leq V(x_t) \leq v(\|\phi\|_c), \quad (2.30)$$

sur un domaine $D \subset \mathbb{R}^n$ contenant l'origine et avec u et v des fonctions positives croissantes telles que $u(0) = v(0) = 0$. On considère que la dérivée de V le long des trajectoires de (2.29) vérifie, pour tout $x \in D$,

$$\dot{V}(t) \leq -w(\|\phi(0)\|), \quad (2.31)$$

avec $w : \mathbb{R}^n \rightarrow [0, +\infty[$.

Puisque le domaine D contient l'origine, il existe une constante $r > 0$ telle que $rB_n \subset D$. On définit la fonction croissante $\gamma : [0, r] \rightarrow [0, +\infty[$ par :

$$\gamma(s) = \min_{\{\psi \in rB_n; \|\psi\| \geq s\}} w(\psi), \quad (2.32)$$

qui satisfait $\psi(0) = 0$ et $\psi(s) > 0$ pour tout $s \in]0, r[$, parce que w est définie positive. De plus, pour tout $t \geq 0$ et $x \in rB_n$, on a

$$\dot{V}(t) \leq -\gamma(\|x(t)\|). \quad (2.33)$$

D'autre part, on déduit de (2.30) que

$$0 \leq \gamma(v^{-1}(V(x_t))) \leq \gamma(\|\phi\|_c). \quad (2.34)$$

Dans le cas de systèmes sans retards, les inégalités (2.33) et (2.34) seront respectivement équivalentes à

$$\dot{V}(t) \leq -\gamma(\|x(t)\|), \quad (2.35)$$

et

$$0 \leq \gamma(v^{-1}(V(x_t))) \leq \gamma(\|x(t)\|). \quad (2.36)$$

La combinaison de ces deux dernières inégalités permet de déduire que

$$\dot{V}(t) \leq -\bar{\gamma}(V(x(t))), \quad \forall t \geq 0 \text{ et } x \in rB_n. \quad (2.37)$$

Dans ce cas on démontre dans [16] et [17] qu'une approximation du bassin d'attraction est donnée par l'ensemble positivement invariant

$$E_r = \{x \in rB_n \mid V(x(t)) < u(r), \quad \forall t \geq 0\}. \quad (2.38)$$

C'est cette même forme d'approximation du bassin d'attraction qu'on cherche à déterminer pour les systèmes à retards. En cherchant d'abord un ensemble rB_n vérifiant $\dot{V} \leq g(V(x_t))$ avec $g < 0$.

2.3 Outils mathématiques et complément

Avant d'aborder l'analyse de l'hétopoïèse nous allons rappeler certains théorèmes et inégalités auxquels on fait souvent appel pour ce genre d'analyse.

□ **Lemme de Barbalat** : [16]

Si $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ est uniformément continue sur $[0, +\infty[$, et si

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t f(m) dm, \quad (2.39)$$

existe et est finie, alors $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = 0$.

Parmi d'autres auteurs, Slotine démontre ce lemme à la page 124 de [19].

□ **Lemme de Gronwall** : [24]

Soient ϕ , ψ et y trois fonctions continues sur un segment $[a, b]$, à valeurs positives et vérifiant l'inégalité

$$\forall t \in [a, b], \quad y(t) \leq \phi(t) + \int_a^t \psi(s)y(s) ds, \quad (2.40)$$

alors

$$\forall t \in [a, b], \quad y(t) \leq \phi(t) + \int_a^t \phi(s)\psi(s)e^{\int_s^t \psi(u) du} ds. \quad (2.41)$$

□ **Formule de la moyenne** : [23]

Soit $w \geq 0$ une fonction intégrable sur $] \alpha, \beta [$ telle que $\int_\alpha^\beta w(s) ds$ converge. Alors pour toute $f \in C([\alpha, \beta])$, il existe un point $m \in] \alpha, \beta [$ tel que

$$\int_\alpha^\beta f(s)w(s) ds = f(m) \int_\alpha^\beta w(s) ds. \quad (2.42)$$

□ **Inégalité de Young** : [16]

Pour tout $a \in \mathbb{R}$ et $b \in \mathbb{R}$, et pour tout $p > 1$ et $q > 1$ vérifiant $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$, l'inégalité de Young est donnée par

$$ab \leq \frac{1}{p}|a|^p + \frac{p-1}{p}|b|^q. \quad (2.43)$$

□ **Inégalité triangulaire** : [16]

Pour tout $a \in \mathbb{R}$ et $b \in \mathbb{R}$, et $\forall \mu > 0$, l'inégalité triangulaire est donnée par :

$$ab \leq \frac{1}{\mu}a^2 + \frac{\mu}{4}b^2. \quad (2.44)$$

□ **Inégalité de Cauchy-Schwarz** :

Soient f et g deux fonctions continues sur un intervalle $[a, b]$. Alors

$$\int_a^b |f(t)g(t)| dt \leq \sqrt{\int_a^b f(t)^2 dt} \sqrt{\int_a^b g(t)^2 dt}. \quad (2.45)$$

Chapitre 3

Application à l'analyse du modèle de l'hématopoïèse

Dans cette partie nous allons présenter une analyse dans le domaine temporel du modèle mathématique de l'hématopoïèse. La question de la stabilité a déjà été abordée par des outils d'analyse fréquentielle notamment dans [5], [8] et [12]. Dans ces travaux, le critère de Popov, le théorème du petit gain et le critère de Nyquist ont permis de tirer des conditions de stabilité plus ou moins conservatives du système étudié. Dans un premier temps, on explore ce même modèle par les méthodes de Razumikhin et de Krasovskii et ensuite on compare les résultats avec ceux déjà obtenus en fréquentiel. Cette analyse comporte la détermination des états d'équilibre, l'étude de la stabilité locale et enfin l'analyse de la robustesse.

3.1 Recherche des points d'équilibre du modèle

On rappelle l'équation de la dynamique des cellules quiescentes qui est une équation fondamentale du modèle considéré.

Pour $i \in [1, n]$ et avec la convention $K_0 = 0$,

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) = & 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \\ & + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ & - (\delta_i + \beta_i(x_i(t))) x_i(t). \end{aligned} \quad (3.1)$$

En effet, comme nous l'avons vu au chapitre 1, la dynamique des cellules proliférantes y_i dépend de la dynamique des cellules quiescentes x_i . De plus, les représentations compartimentales de ce modèle établies dans [8] illustrent bien cette dépendance. La figure 3.1 donne un exemple de représentation compartimentale d'une génération quelconque $i > 1$ de cellules immatures.

Toute génération de cellules i se compose d'un ensemble de cellules quiescentes x_i et d'un ensemble de cellules proliférantes y_i . Mais on constate que le sous-système Σ_{y_i} générant y_i , n'a pas d'impact sur Σ_i . En fait, Σ_{y_i} peut être vu comme un système séparé qui a pour entrée

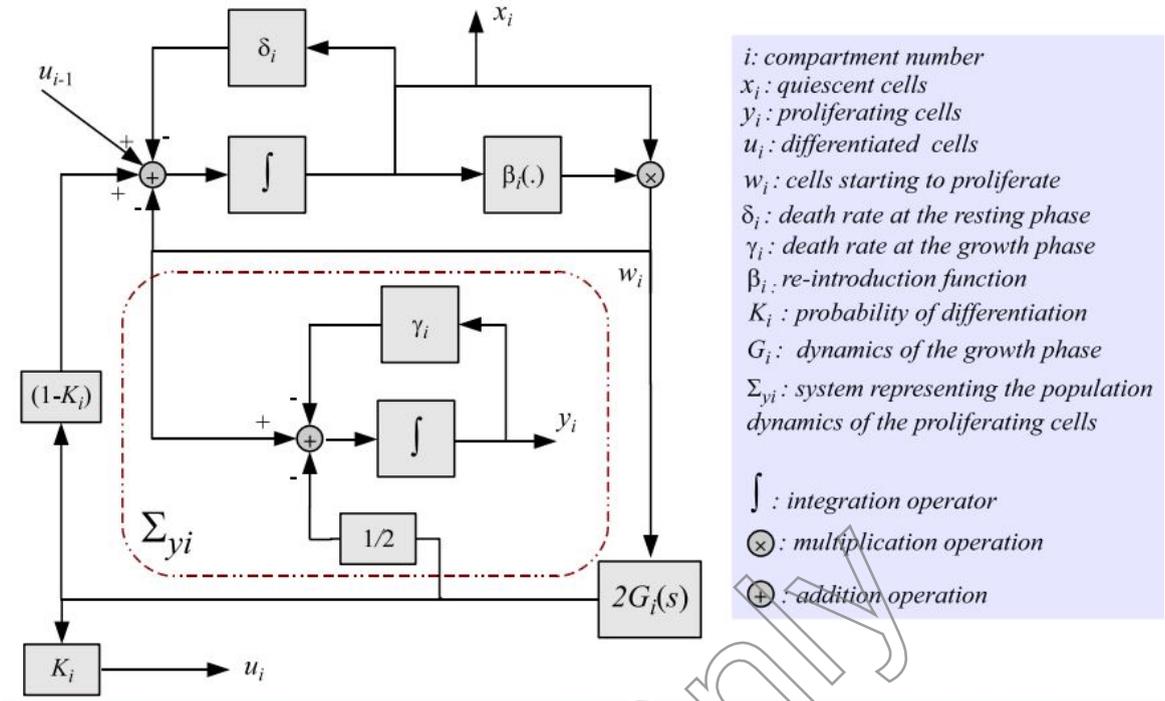


FIGURE 3.1 – Représentation compartimentale d'une génération i de cellules immatures

$(I + G_i)w_i$. On démontre que si cette entrée est bornée et tant que le paramètre γ_i (taux de mortalité des cellules proliférantes) est positif, le système Σ_{y_i} sera **BIBO stable**.

De plus, on démontre dans [1] qu'on peut exprimer les conditions aux bords associées à l'équation de la dynamique des cellules matures en fonction de la dynamique des cellules quiescentes :

$$q_1(t, 0) = 2(1 - k_1) \int_0^{\theta_1} h_1(a) q_1(t, a) da + 2K_n \int_0^{\tau_n} e^{-\gamma_n a} f_n(a) \beta_n(x_n(t - a)) x_n(t - a) da. \quad (3.2)$$

Par conséquent, on se concentre sur l'analyse de l'équation fondamentale (3.1).

Notons par $\bar{E} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)$ un état d'équilibre du système (3.1). Alors \bar{E} satisfait

$$[(2(1 - K_1) \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - 1) \beta_1(\bar{x}_1) - \delta_1] \bar{x}_1 = 0, \quad (3.3)$$

et pour $i = 2, \dots, n$,

$$2K_{i-1} \left(\int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1} a} f_{i-1}(a) da \right) \beta_{i-1}(\bar{x}_{i-1}) \bar{x}_{i-1} + [(2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1) \beta_i(\bar{x}_i) - \delta_i] \bar{x}_i = 0. \quad (3.4)$$

On remarque que l'état $E^0 = (0, \dots, 0)$ est un état d'équilibre. Biologiquement, cette situation correspond à l'extinction de toutes les générations de cellules quiescentes (immatures) et par conséquent l'extinction aussi des cellules matures.

Maintenant on s'intéresse aux points d'équilibre strictement positifs. On note un état de ce type par $E^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ tel que pour tout $i \in [1, n]$, $x_i^* > 0$.

Pour le premier compartiment :

si $i = 1$ nous avons $K_0 = 0$ et la condition (3.3) avec $\bar{x}_1 = x_1^* > 0$ devient :

$$[(2(1 - K_1) \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - 1)\beta_1(x_1^*) - \delta_1]x_1^* = 0, \quad (3.5)$$

En ayant $\alpha_1 = 2(1 - K_1) \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - 1$, on déduit la condition :

$$\alpha_1 \beta_1(x_1^*) = \delta_1. \quad (3.6)$$

Interprétation : Biologiquement cette égalité a une signification très importante. En effet, le produit $\alpha_1 \beta_1(x_1^*)$ représente la différence entre le taux de cellules quiescentes qui entrent en prolifération et le taux de cellules filles qui se consacrent uniquement à l'auto-renouvellement de la première génération. Le coefficient α_1 peut être positif, négatif ou nul. Néanmoins, on ne considère que le cas $\alpha_i > 0$ (justification dans [4]). En revanche, δ_1 , qui représente le taux de cellules quiescentes mortes dans la première génération, ne peut être que positif. La fonction β_1 est décroissante mais toujours positive et satisfait $\lim_{l \rightarrow \infty} \beta_1(l) = 0$. On en déduit que le point d'équilibre x_1^* existe si et seulement si le taux d'introduction maximale satisfait la condition :

$$\beta_1(0) > \frac{\delta_1}{\alpha_1}. \quad (3.7)$$

Pour les autres compartiments ($i > 1$) :

Dans ce cas $K_{i-1} \neq 0$ et pour un point d'équilibre $\bar{x}_i = x_i^* > 0$ la condition (3.4) devient :

$$2K_{i-1} \left(\int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1} a} f_{i-1}(a) da \right) \beta_{i-1}(\bar{x}_{i-1}) \bar{x}_{i-1} + [(2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1)\beta_i(x_i^*) - \delta_i]x_i^* = 0. \quad (3.8)$$

Ce cas peut induire plusieurs situations dont les interprétations sont intéressantes pour les personnes atteintes d'une leucémie ou pour les personnes saines.

- Situation où le point d'équilibre de la génération précédente est nul :

Si $\bar{x}_{i-1} = 0$, la génération $i - 1$ tend asymptotiquement vers son extinction et la condition nécessaire et suffisante pour que la génération i persiste (c'est-à-dire qu'un point d'équilibre $x_i^* > 0$ existe) devient :

$$\beta_i(x_i^*) > \frac{\delta_i}{\alpha_i} \quad (3.9)$$

Ce cas survient lorsque le taux de mortalité δ_{i-1} devient élevé ou lorsque l'apoptose γ_{i-1} se dérègle provoquant la mort des cellules proliférantes avant leur division.

- Situation où $K_{i-1} = 0$:

Le point d'équilibre de la génération précédente n'est plus nul $\bar{x}_{i-1} = x_{i-1}^* > 0$ mais ce blocage du processus de différenciation (situation malade) nous amène à la même condition nécessaire et suffisante pour que la génération i persiste :

$$\beta_i(x_i^*) > \frac{\delta_i}{\alpha_i} \quad (3.10)$$

En biologie, cette situation est grave car elle conduit à une surpopulation des cellules immatures de la génération $i - 1$. En effet, dans le corps humain il faut qu'il y ait beaucoup plus de cellules matures qui entrent dans la circulation sanguine que de cellules immatures. C'est là une explication de la leucémie aiguë qui est dûe à un blocage du processus de différenciation d'une ou plusieurs générations de cellules immatures.

- **Situation où $K_{i-1} \neq 0$ et $\bar{x}_{i-1} = x_{i-1}^* > 0$:**

En tenant compte de x_{i-1}^* , l'équation (3.8) devient :

$$2K_{i-1}(\int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) da) \beta_{i-1}(x_{i-1}^*) x_{i-1}^* + [(2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1) \beta_i(x_i^*) - \delta_i] x_i^* = 0, \quad (3.11)$$

où encore :

$$u_{i-1} + (\alpha_i \beta_i(x_i^*) - \delta_i) x_i^* = 0 \quad (3.12)$$

tel que :

$$u_{i-1} = 2K_{i-1}(\int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) da) \beta_{i-1}(x_{i-1}^*) x_{i-1}^* > 0 \quad (3.13)$$

Une remarque très importante est que dans la situation où $u_{i-1} > 0$, le point $x_i^* > 0$ ne peut exister que si

$$\delta_i > \alpha_i \beta_i(x_i^*) \quad (3.14)$$

En ayant cette condition, le point x_i^* existe et on obtient la relation :

$$\beta_i(x_i^*) = \frac{\delta_i}{\alpha_i} - \frac{u_{i-1}}{\alpha_i x_i^*} \quad (3.15)$$

La fonction β_i étant positive, décroissante et telle que $\lim_{l \rightarrow \infty} \beta_i(l) = 0$, on peut déduire graphiquement le point $(x_i^*, \beta_i(x_i^*))$ qui est l'intersection entre la fonction $x_i \mapsto \beta(x_i)$ et la fonction $x_i \mapsto \frac{\delta_i}{\alpha_i} - \frac{u_{i-1}}{\alpha_i x_i}$.

D'autre part, on constate qu'entre l'état d'équilibre $E^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ appelé aussi *positive steady state* et l'état trivial $E^0 = (0, \dots, 0)$ appelé *trivial steady state*, on peut avoir des états où certaines générations tendent vers l'extinction totale alors que d'autres générations persistent. On note cet état \bar{E} par *axial steady state*.

Proposition : On considère $K_i \neq 0$ pour tout $i > 1$. On pose c_0 le nombre de générations i qui satisfont la condition

$$\alpha_i \beta_i(0) \leq \delta_i, \quad (3.16)$$

et par c_1 le plus petit indice i d'une génération de cellules quiescentes vérifiant $\bar{x}_i \neq 0$. En d'autres termes, la génération d'indice c_1 satisfait la condition

$$\alpha_i \beta_i(0) > \delta_i. \quad (3.17)$$

En supposant $\alpha_i > 0$, on démontre que le système (3.1) admet $\mathbf{n} - \mathbf{c}_0 + \mathbf{1}$ *steady states*, et qu'au moins les $c_1 - 1$ premières composantes de cet état d'équilibre sont nulles.

Une preuve de cette proposition peut être trouvée dans l'annexe-B de [1].

Si on considère par exemple une population de cellules quiescentes formée par 4 générations ($n = 5$) telle que $c_0 = 2$ et $c_1 = 3$, alors on conclut que :

- 1- L'état d'équilibre strictement positif, E^* , n'existe pas.
- 2- Le système (3.1) admet dans ce cas 3 états d'équilibre qui sont l'état trivial E^0 et les deux *axial steady states* : $(0, 0, x_3^*, x_4^*)$ et $(0, 0, 0, x_4^*)$.

❶ Conclusion :

- L'état d'équilibre trivial $\bar{E} = E^0 = (0, \dots, 0)$ existe toujours. Biologiquement il traduit l'extinction de toutes les générations de cellules matures et immatures.

- L'existence d'un état d'équilibre strictement positif, noté $\bar{E} = E^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$ tel que $\forall i \in [1, n], x_i^* > 0$, est possible si et seulement si les deux conditions suivants sont vérifiées :

1- Pour $i = 1$, $\beta_1(0) > \frac{\delta_1}{\alpha_1}$.

2- Pour $i > 1$, $\delta_i > \alpha_i \beta_i(x_i)$.

Biologiquement, cet état non nul correspond à la persistance de toutes les générations de cellules. Si de plus, $\alpha_i > 0, \forall i \in I_n$, alors E^* est unique. L'existence de cet état d'équilibre n'implique pas forcément que le système converge vers E^* . Les conditions de stabilité de l'état E^* sont au coeur de notre étude dans ce mémoire.

- Des états d'équilibre intermédiaires, qu'on a noté "*axial steady states*", peuvent exister. Ils traduisent l'extinction de certaines générations de cellules et la survie des autres générations. En revanche, on se concentre par la suite sur l'analyse de la stabilité des états d'équilibre E^* et E^0 car la stabilité d'un "*axial steady state*" se déduit directement des deux précédentes.

- Enfin, lors de cette analyse on a discuté des cas où, pour une génération i donnée, l'apoptose (γ_i) se dérègle ou bien le processus de différenciation K_i se bloque. On remarque que dans cette situation on peut diviser l'ensemble des générations de 1 à n en deux sous-modèles. En effet, le cas de la génération $i + 1$ se traite comme le cas de la première génération ($i = 1$) car on aura $K_0 = K_i = 0$ et $K_i \neq 0$ pour $i \notin (0, i)$

Même si les deux hypothèses, dérèglement de l'apoptose (γ_i) et blocage du processus de différenciation K_i , nous amènent à des situations identiques quant à l'existence des points d'équilibre, on note tout de même une différence biologique fondamentale. En effet, si le dérèglement de l'apoptose (qui devient donc excessive) cause l'extinction de la génération i concernée, le blocage du processus de différenciation, lui, va entraîner une prolifération anormale et une augmentation importante de la population de cellules de la génération i . Cette génération va devenir prédominante dans le sang alors qu'elle est encore immature.

3.2 Analyse de la stabilité de l'origine

Dans ce paragraphe, nous allons nous intéresser à la stabilité du *trivial steady state* $E^0 = (0, \dots, 0)$.

Cet état ne peut être asymptotiquement stable que si toutes les générations tendent vers leur extinction. On démontre qu'il suffit qu'un seul point d'équilibre strictement positif x_i^* existe pour une génération i quelconque, pour que l'état d'équilibre $E^0 = (0, \dots, 0)$ ne soit pas globalement stable.

pour le premier compartiment ($i = 1$) :

On a vu qu'un point d'équilibre strictement positif, $x_1^* > 0$ ne peut exister que si la condition $\beta_1(0) > \frac{\delta_1}{\alpha_1}$ est vérifiée. (On suppose que $\alpha_i \geq 0, \forall i \in [1, n]$).

Biologiquement il est clair que si le taux d'auto-renouvellement est supérieur au taux de mortalité, le point d'équilibre $x_1^0 = 0$ est instable. Nous allons démontrer ce résultat mathématiquement en considérant l'équation caractéristique de l'approximation linéaire du système (3.1) qui est donnée par :

$$s + \delta_1 + \mu_1 - 2(1 - K_1)\mu_1 \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) e^{-sa} da = 0, \quad (3.18)$$

avec

$$\mu_1 = \mu_1(\bar{x}_1) := \frac{d}{dx_1}(x_1 \beta_1(x_1))|_{x_1 = \bar{x}_1}. \quad (3.19)$$

Si $\bar{x}_1 = x_1^0$ alors $\mu_1 = \beta_1(0)$ et l'équation caractéristique (3.18) ne peut avoir de racines strictement négatives que si

$$\delta_1 > \alpha_1 \beta_1(0). \quad (3.20)$$

On a vu que (3.20) est la condition d'**existence** d'un point d'équilibre strictement positif. On conclut donc que l'existence de x_1^* est une condition suffisante pour affirmer que l'équilibre x_1^0 est instable.

Maintenant on suppose que $\beta_1(0) < \frac{\delta_1}{\alpha_1}$ et on montre que dans ce cas $x_1^0 = 0$ est asymptotiquement stable.

Pour cela, on considère l'opérateur :

$$\varrho_1(t) = \int_{t-\tau_1}^t \int_{\theta}^t e^{\gamma_1(a-\theta-\tau_1)} f_1(\theta - a + \tau_1) \beta_1(x_1(a)) x(a) da d\theta. \quad (3.21)$$

Sa dérivée le long des trajectoires est

$$\begin{aligned} \dot{\varrho}_1(t) &= \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(t-\theta-\tau_1)} f_1(\theta - t + \tau_1) \beta_1(x_1(t)) x_1(t) d\theta \\ &\quad - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \beta_1(x_1(a)) x_1(a) da. \end{aligned} \quad (3.22)$$

On introduit un deuxième opérateur,

$$\zeta_1(t) = x_1(t) + 2(1 - K_1)\varrho_1(t). \quad (3.23)$$

En dérivant on trouve :

$$\dot{\zeta}_1(t) = [-\delta_1 + \alpha_1\beta_1(x_1(t))]x_1(t) \quad (3.24)$$

Puisque $\alpha_1\beta_1(0) < \delta_1$,

$$\dot{\zeta}_1(t) \leq -[\delta_1 - \alpha_1\beta_1(0)]x_1(t) \quad (3.25)$$

En intégrant de part et d'autre, on obtient pour $t \geq 0$

$$\zeta_1(t) \leq \zeta_1(0) - [\delta_1 - \alpha_1\beta_1(0)] \int_0^t x_1(l)dl \quad (3.26)$$

d'où :

$$[\delta_1 - \alpha_1\beta_1(0)] \int_0^t x_1(l)dl \leq \zeta_1(0) - \zeta_1(t). \quad (3.27)$$

Mais puisque $\zeta_1(t) \geq 0$, on peut écrire que ;

$$[\delta_1 - \alpha_1\beta_1(0)] \int_0^t x_1(l)dl \leq \zeta_1(0). \quad (3.28)$$

De l'équation (3.26) on déduit que $\zeta_1(t)$ est bornée. Puisque $x_1(t)$ et $\varrho_1(t)$ sont positifs on déduit aussi que $x(t)$ est borné. Ceci implique que $x_1(t)$ est uniformément continue.

On déduit que,

$$\int_0^t x_1(l)dl \leq \frac{\zeta_1(0)}{\delta_1 - \alpha_1\beta_1(0)}. \quad (3.29)$$

Puisque $x(t)$ est positif et uniformément continue, le lemme de Barbalat implique que,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = 0 \quad (3.30)$$

Ainsi on a démontré que **l'origine $x_1^0 = 0$ est un point d'équilibre asymptotiquement stable pour $x_1(t)$ si et seulement si le point d'équilibre strictement positif n'existe pas.**

pour un compartiment ($i > 1$) :

On rappelle que l'état d'équilibre global est $\bar{E} = (\bar{x}_1, \dots, \bar{x}_n)$. En prenant une génération de cellules i telle que $1 < i \leq n$. Deux cas sont envisageables :

cas1 : $\exists j \in [1, i[$ telle que $\lim_{t \rightarrow \infty} x_j(t) \neq 0 \rightarrow$ L'état d'équilibre trivial est donc instable.

cas2 : $\forall j \in [1, i[$, $\lim_{t \rightarrow \infty} x_j(t) = 0$

Le flux provenant des générations j va tendre asymptotiquement vers 0 et **dans ce cas, la condition nécessaire et suffisante pour que le point d'équilibre x_i^0 soit asymptotiquement stable** est que : $\alpha_i\beta_i(x_i) \leq \delta_i$ (c'est-à-dire que le taux de morts de la génération i est plus important que le taux de renouvellement de cette même génération.

Preuve :

On peut généraliser l'équation caractéristique (3.18) à $i \in I_n$,

$$s + \delta_i + \mu_i - 2(1 - K_i)\mu_i \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) e^{-sa} da = 0, \quad (3.31)$$

avec

$$\mu_i = \mu_i(\bar{x}_i) := \frac{d}{dx}(x\beta_i(x))|_{x=\bar{x}_i}. \quad (3.32)$$

Lorsque $\bar{E} = E^0$, on aura $\mu_i = \beta_i(0)$ et l'équation caractéristique devient

$$\prod_{i=1}^n \Delta_i^0(s) = 0, \quad (3.33)$$

avec

$$\Delta_i^0(s) := s + \delta_i + \beta_i(0) - 2(1 - K_i)\beta_i(0) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) e^{-s a} da. \quad (3.34)$$

Si $\forall j \in [1, i]$, $\lim_{t \rightarrow \infty} x_j(t) = 0$ alors l'existence d'un point d'équilibre strictement positif x_i^* est assurée par la condition nécessaire et suffisante : $\alpha_i \beta_i(0) > \delta_i$ et dans ce cas E^0 est instable car l'équation (3.33) aura des racines positives.

Dans le cas contraire, c'est-à-dire $\alpha_i \beta_i(0) < \delta_i$, on prend l'opérateur :

$$\zeta_i(t) = x_i(t) + 2(1 - K_i)\varrho_i(t), \quad (3.35)$$

avec :

$$\varrho_i(t) = \int_{t-\tau_i}^t \int_{\theta}^t e^{\gamma_i(a-\theta-\tau_i)} f_i(\theta - a + \tau_i) \beta_i(x_i(a)) x_i(a) da d\theta. \quad (3.36)$$

En dérivant et en utilisant la condition $\alpha_i \beta_i(0) < \delta_i$, on trouve :

$$\dot{\zeta}_i(t) \leq -[\delta_i - \alpha_i \beta_i(0)] x_i(t) \quad (3.37)$$

En intégrant de part et d'autre, on obtient pour $t \geq 0$

$$\zeta_i(t) \leq \zeta_i(0) - [\delta_i - \alpha_i \beta_i(0)] \int_0^t x_i(l) dl \quad (3.38)$$

Ce qui donne la même conclusion que pour le 1^{er} compartiment, à savoir, $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$. On trouve exactement le même résultat si on applique une récurrence.

❶ Conclusion :

L'état d'équilibre trivial (*trivial steady state*), $E^0 = (0, \dots, 0)$, est toujours un état d'équilibre du système. Il se trouve qu'il est stable (asymptotiquement stable) si et seulement si il est l'unique état d'équilibre du système. En effet, s'il existe un point d'équilibre strictement positif x_i^* (i.e la génération i vérifie $\delta_i < \alpha_i \beta_i(0)$) alors E^0 est instable.

3.3 Analyse de la stabilité de l'état d'équilibre positif

3.3.1 L'approximation linéaire du modèle

On rappelle l'équation de la dynamique des cellules quiescentes

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) &= 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1} a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \\ &\quad + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ &\quad - (\delta_i + \beta_i(x_i(t))) x_i(t), \end{aligned} \quad (3.39)$$

pour $i \in [1, n]$ et avec la convention $K_0 = 0$.

Afin d'analyser la stabilité de l'état d'équilibre strictement positif $E^* = (x_1^*, \dots, x_n^*)$, on opère le changement de variables :

$$\tilde{x}_i = x_i - x_i^*, \quad \forall i \in [1, n]. \quad (3.40)$$

Le détail du calcul pour le premier compartiment ($i = 1$) donne,

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}_1(t) &= -[\alpha_1\beta_1(x_1^*) + \beta_1(x_1(t))]x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)[\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)]da \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)da\beta_1(x_1^*)x_1^* \\ &= (\alpha_1 + 1)\beta_1(x_1^*)x_1^* - [\alpha_1\beta_1(x_1^*) + \beta_1(x_1(t))]x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)[\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)]da \\ &= -\alpha_1\beta_1(x_1^*)\tilde{x}_1(t) + \beta(x_1^*)x_1^* - \beta(x_1(t))x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)[\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)]da \end{aligned} \quad (3.41)$$

tel que :

$$\lambda_i(x_i) = \beta_i(x_i)x_i, \quad (3.42)$$

d'où :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}_1(t) &= -[\alpha_1\beta_1(x_1^*) + \beta_1(\tilde{x}_1(t) + x_1^*)]\tilde{x}_1(t) + (\beta_1(x_1^*) - \beta_1(\tilde{x}_1(t) + x_1^*))x_1^* \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)[\lambda_1(\tilde{x}_1(a) + x_1^*) - \lambda_1(x_1^*)]da. \end{aligned} \quad (3.43)$$

L'analyse de la stabilité globale du système non linéaire décrit par l'équation (3.43) est un problème difficile. Dans un premier temps, on s'intéresse aux propriétés de stabilité locale autour de l'origine du système :

$$\dot{z}_1(t) = -\beta_{1*}z_1(t) + 2L_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da, \quad (3.44)$$

et pour $i > 1$:

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) &= -\beta_{i*}z_i(t) + 2L_i\mu_i \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)z_i(a)da \\ &\quad + 2K_{i-1}\mu_{i-1} \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)z_{i-1}(a)da, \end{aligned} \quad (3.45)$$

tels que : $\forall i \in [1, n]$,

$$\mu_i := \lambda'_i(x_i^*) = \frac{d}{dx_i} x_i \beta_i(x_i)|_{x_i=x_i^*}, \quad (3.46)$$

$$\beta_{i*} = \delta_i + \mu_i, \quad (3.47)$$

$$\alpha_i = 2(1 - K_i) \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)da - 1, \quad (3.48)$$

$$L_i = 1 - K_i. \quad (3.49)$$

3.3.2 Analyse du premier compartiment par la méthode de Razumikhin

Pour $i = 1$:

On considère la fonction définie positive :

$$Q_1(z_1) = \frac{1}{2} z_1^2, \quad (3.50)$$

un simple calcul donne :

$$\dot{Q}_1(z_1(t)) = -\beta_{1*} z_1^2(t) + 2L_1 \mu_1 z_1(t) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) z_1(a) da, \quad (3.51)$$

par conséquent,

$$\dot{Q}_1(z_1(t)) \leq \frac{-2\beta_{1*} Q_1(z_1(t))}{+4\sqrt{Q_1(z_1(t))} L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \sqrt{Q_1(z_1(a))} da}. \quad (3.52)$$

Prenons une constante $q > 1$ et considérons un instant $t \geq 0$ tel que :

$$q Q_1(z_1(t)) \geq Q_1(z_1(a)), \quad \forall a \in [t-\tau_1, t] \quad (3.53)$$

Alors l'inégalité précédente donne :

$$\dot{Q}_1(z_1(t)) \leq \frac{-2\beta_{1*} Q_1(z_1(t))}{+4\sqrt{q} \sqrt{Q_1(z_1(t))} L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) da \sqrt{Q_1(z_1(t))}}, \quad (3.54)$$

qui est équivalente à :

$$\dot{Q}_1(z_1(t)) \leq 2 [-\beta_{1*} + 2\sqrt{q} L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) da] Q_1(z_1(t)). \quad (3.55)$$

On déduit du théorème de Razumikhin que l'origine du système (3.44) est asymptotiquement stable si l'inégalité

$$2L_1 |\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da < \beta_{1*}, \quad (3.56)$$

est satisfaite. Cette inégalité est équivalente à

$$2L_1 |\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - \mu_1 < \alpha_1 \beta_1(x_1^*). \quad (3.57)$$

On rappelle que la fonction β_1 est positive et décroissante. Le point d'équilibre $x_1^* > 0$ existe si et seulement si $\alpha_1 \beta_1(0) > \delta_1$ et dans ce cas nous avons $\alpha_1 \beta_1(x_1^*) = \delta_1$.

Par conséquent, l'inégalité (3.57) est équivalente à

$$2L_1 |\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - \mu_1 < \delta_1. \quad (3.58)$$

Lorsque $\mu_1 \geq 0$, la condition devient

$$\mu_1 (2L_1 \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da - 1) < \delta_1 \quad (3.59)$$

qui est équivalente à

$$\mu_1 \alpha_1 < \delta_1. \quad (3.60)$$

On considère la fonction

$$\beta_1(x_1) = \frac{\beta_1(0)}{1+x_1^N}, \quad (3.61)$$

et on rappelle que

$$\mu_1 = \frac{\partial}{\partial x_1} [\beta_1(x_1)x_1] \text{ en } x_1 = x_1^*. \quad (3.62)$$

Par conséquent,

$$\mu_1 = \beta_1(x_1^*) - N \frac{\beta_1(0)x_1^{*N}}{(1+x_1^{*N})^2}. \quad (3.63)$$

On constate que $\mu_1 < \beta_1(x_1^*) = \frac{\delta_1}{\alpha_1}$ et on en conclut que pour $\mu_1 \geq 0$ la condition (3.60) est toujours vérifiée.

En revanche, si $\mu_1 \leq 0$ l'inégalité (3.58) devient

$$-\mu_1(2L_1 \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da + 1) < \delta_1 \quad (3.64)$$

qui est équivalente à

$$-\mu_1(\alpha_1 + 2) < \delta_1 \quad (3.65)$$

❸ Conclusion :

En appliquant le théorème de Razumikhin pour le premier compartiment (système (3.44)) on démontre que :

◆ Si $\mu_1 \geq 0$:

$\mu_1 \alpha_1 < \delta_1$ est une condition **suffisante** pour obtenir une stabilité asymptotique locale autour du point d'équilibre strictement positif x_1^* . Cette condition est toujours vérifiée si on prend $\beta_1(x_1) = \frac{\beta_1(0)}{1+x_1^N}$.

◆ Si $\mu_1 \leq 0$:

$-\mu_1(\alpha_1 + 2) < \delta_1$ est une condition **suffisante** pour que le système considéré soit asymptotiquement stable autour de x_1^* .

3.3.3 Analyse du premier compartiment par la méthode de Krasovskii

Maintenant nous allons établir le même résultat en employant les fonctionnelles de Krasovskii. Comme il a été déjà mentionné, l'analyse par les LKF est mieux adaptée à l'analyse de la robustesse et permet de déterminer une approximation du bassin d'attraction.

On rappelle l'approximation linéaire du premier compartiment du modèle de l'hémapoïèse :

$$\dot{z}_1(t) = -\beta_{1*} z_1(t) + 2L_1 \mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) z_1(a) da. \quad (3.66)$$

On reprend la même fonction quadratique :

$$Q_1(z) = \frac{1}{2} z_1^2. \quad (3.67)$$

Sa dérivée le long des trajectoires est :

$$\dot{Q}_1(t) = -2\beta_{1*}Q_1(z_1(t)) + 2z_1(t)L_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da. \quad (3.68)$$

La dérivée de $Q_1(z)$ satisfait donc l'inégalité :

$$\begin{aligned} \dot{Q}_1(t) &\leq -2\beta_{1*}Q_1(z_1(t)) + 4\sqrt{Q_1(z_1(t))}L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)\sqrt{Q_1(z_1(a))}da \\ &\leq 2 \left[(-\beta_{1*} + L_1|\mu_1|C_{f_1})Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right] \end{aligned} \quad (3.69)$$

avec :

$$C_{f_1} = \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1} f_1(l)dl, \quad (3.70)$$

On pose aussi :

$$\Omega_1(z_{1t}) = \int_{t-\tau_1}^t \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1)Q_1(z_1(a))da dl. \quad (3.71)$$

Sa dérivée est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{\Omega}_1(t) &= \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(t-l-\tau_1)} f_1(l-t+\tau_1)dlQ_1(z_1(t)) \\ &\quad - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da, \end{aligned} \quad (3.72)$$

par conséquent

$$\dot{\Omega}_1(t) = C_{f_1}Q_1(z_1(t)) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da. \quad (3.73)$$

On construit une première fonctionnelle S_1 comme suit :

$$S_1(z_{1t}) = \frac{1}{2}Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1|\Omega_1(z_{1t}). \quad (3.74)$$

On vérifie que S_1 satisfait aux conditions du théorème de Lyapunov-Krasovskii énoncées au chapitre 2. On pose :

$$z_1^{max} = \max_{t-\tau_1 \leq a \leq t} \|z_1(a)\|, \quad (3.75)$$

d'où

$$\frac{1}{2}|z_1(t)|^2 \leq S_1(z_{1t}) \leq \left(\frac{1}{2} + \int_{t-\tau_1}^t \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) da dl \right) |z_1^{max}|^2, \quad (3.76)$$

qui est de la forme :

$$u(\|\phi(0)\|) \leq S_1(\phi) \leq v(\|\phi\|_c), \quad (3.77)$$

avec u et v des fonctions positives croissantes vérifiant $u(0) = v(0) = 0$.

La dérivée de S_1 le long des trajectoires de (3.66) satisfait l'inégalité suivante :

$$\begin{aligned} \dot{S}_1(t) &\leq (-\beta_{1*} + L_1|\mu_1|C_{f_1})Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \\ &\quad + L_1|\mu_1| \left(C_{f_1}Q_1(z_1(t)) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right). \end{aligned} \quad (3.78)$$

Puisque

$$\beta_{1*} = \alpha_1\beta_1(x_1^*) + \mu_1, \quad \alpha_1 = 2L_1C_{f_1} - 1 \quad \text{et} \quad \alpha_1\beta_1(x_1^*) = \delta_1, \quad (3.79)$$

l'inégalité (3.78) est donc équivalente à

$$\dot{S}_1(t) \leq [-\delta_1 - \mu_1 + 2L_1|\mu_1|C_{f_1}]Q_1(z_1(t)). \quad (3.80)$$

Finalement,

$$\dot{S}_1(t) \leq -p_1 Q_1(z_1(t)). \quad (3.81)$$

Ainsi la condition suivante est suffisante pour que \dot{S} soit définie négative,

$$p_1 = \delta_1 + \mu_1 - 2L_1|\mu_1|C_{f1} > 0. \quad (3.82)$$

④ Conclusion :

En appliquant les théorèmes de Lyapunov-Razumikhin et Lyapunov-Krasovskii dans l'analyse du système (3.66), on a obtenu les mêmes conditions suffisantes de stabilité. A savoir,

◆ Si $\mu_1 \geq 0$:

$\mu_1\alpha_1 < \delta_1$ est une condition **suffisante** pour obtenir une stabilité asymptotique locale autour du point d'équilibre strictement positif x_1^* .

◆ Si $\mu_1 \leq 0$:

$-\mu_1(\alpha_1 + 2) < \delta_1$ est une condition **suffisante** pour que le système considéré soit asymptotiquement stable autour de x_1^* .

D'une part on note qu'on peut trouver ces mêmes conditions en utilisant des méthodes fréquentielles telles que le théorème du petit gain, [8] et [5]; cette comparaison sera plus détaillée à la dernière section de ce chapitre. D'autre part on insiste sur le caractère local de ces conditions. En effet, le système (3.66) n'étant qu'une approximation linéaire du système modélisant le premier compartiment, les conclusions qui découlent de cette étude ne sont que locales. Dans un premier temps nous allons analyser localement les autres compartiments ($i \in I_n$) du modèle avant de déterminer une approximation du bassin d'attraction pour ce système.

3.3.4 Analyse des autres compartiments par la méthode de Krasovskii

On considère d'abord le sous-système formé par $z_1(t)$ et $z_2(t)$, vérifiant

$$\begin{cases} \dot{z}_1(t) = -\beta_{1*}z_1(t) + 2L_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da, \\ \dot{z}_2(t) = -\beta_{2*}z_2(t) + 2L_2\mu_2 \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a)z_2(a)da \\ \quad + 2K_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da. \end{cases} \quad (3.83)$$

On garde la même fonction quadratique

$$Q_1(z_1) = \frac{1}{2}z_1^2. \quad (3.84)$$

Sa dérivée le long des trajectoires est :

$$\dot{Q}_1(t) = -2\beta_{1*}Q_1(z_1(t)) + 2z_1(t)L_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da. \quad (3.85)$$

La dérivée de $Q_1(z_1)$ satisfait donc l'inégalité :

$$\begin{aligned} \dot{Q}_1(t) &\leq -2\beta_{1*}Q_1(z_1(t)) + 4\sqrt{Q_1(z_1(t))}L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)\sqrt{Q_1(z_1(a))}da \\ &\leq 2 \left[(-\beta_{1*} + L_1|\mu_1|C_{f_1})Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right]. \end{aligned} \quad (3.86)$$

On rappelle que

$$C_{f_1} = \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 l} f_1(l)dl. \quad (3.87)$$

L'opérateur Ω_1 a été défini précédemment comme suit

$$\Omega_1(z_{1t}) = \int_{t-\tau_1}^t \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1)Q_1(z_1(a))da dl. \quad (3.88)$$

et sa dérivée est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{\Omega}_1(t) &= \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(t-l-\tau_1)} f_1(l-t+\tau_1)dl Q_1(z_1(t)) \\ &\quad - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da. \end{aligned} \quad (3.89)$$

Par conséquent

$$\dot{\Omega}_1(t) = C_{f_1}Q_1(z_1(t)) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da. \quad (3.90)$$

Maintenant on introduit le deuxième opérateur

$$\Lambda_1(z_{1t}) = \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1)Q_1(z_1(a))dadl, \quad (3.91)$$

et on construit une première fonctionnelle R_1 comme suit :

$$R_1(z_{1t}) = \frac{1}{2}Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1|\Omega_1(z_{1t}) + \frac{p_1}{4C_{f_1}}\Lambda_1(z_{1t}), \quad (3.92)$$

avec

$$p_1 = \mu_1 - 2L_1|\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a)da + \delta_1 > 0. \quad (3.93)$$

On peut montrer que la fonctionnelle R_1 est positive et satisfait les hypothèses du théorème de Lyapunov-Krasovskii.

De l'inégalité (3.86) et de l'égalité (3.90), on déduit que la dérivée de R_1 le long des trajectoires de (3.83) satisfait l'inégalité suivante :

$$\begin{aligned} \dot{R}_1(t) &\leq (-\beta_{1*} + L_1|\mu_1|C_{f_1})Q_1(z_1(t)) + L_1|\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \\ &\quad + L_1|\mu_1| \left[C_{f_1}Q_1(z_1(t)) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right] + \frac{p_1}{4C_{f_1}}\dot{\Lambda}_1(t). \end{aligned} \quad (3.94)$$

Puisque

$$\beta_{1*} = \alpha_1\beta_1(x_1^*) + \mu_1, \quad \alpha_1 = 2L_1C_{f_1} - 1 \quad \text{et} \quad \alpha_1\beta_1(x_1^*) = \delta_1, \quad (3.95)$$

l'inégalité (3.94) est équivalente à

$$\dot{R}_1(t) \leq [-\delta_1 - \mu_1 + 2L_1|\mu_1|C_{f_1}]Q_1(z_1(t)) + \frac{p_1}{4C_{f_1}}\dot{\Lambda}_1(t). \quad (3.96)$$

enfin,

$$\dot{R}_1(t) \leq -p_1 Q_1(z_1(t)) + \frac{p_1}{4C_{f_1}} \dot{\Lambda}_1(t). \quad (3.97)$$

D'autre part, la dérivée de Λ_1 est donnée par

$$\begin{aligned} \dot{\Lambda}_1(t) = & -\Lambda_1(t) - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \\ & + \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} e^{\gamma_1(t-l-\tau_1)} f_1(l-t+\tau_1) Q_1(z_1(t)) dl, \end{aligned} \quad (3.98)$$

par conséquent

$$\begin{aligned} \dot{\Lambda}_1(t) = & -\Lambda_1(t) - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \\ & + \int_0^{\tau_1} e^{l-t} e^{-\gamma_1 l} f_1(l) dl Q_1(z_1(t)), \end{aligned} \quad (3.99)$$

et on déduit l'inégalité

$$\dot{\Lambda}_1(t) \leq -\Lambda_1(t) - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da + C_{f_1} Q_1(z_1(t)). \quad (3.100)$$

Par conséquent l'inégalité (3.97) donne

$$\dot{R}_1(t) \leq -\frac{3p_1}{4} Q_1(z_1(t)) - \frac{p_1}{4C_{f_1}} \Lambda_1(z_{1t}) - \frac{p_1 e^{-\tau_1}}{4C_{f_1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da. \quad (3.101)$$

De la même manière on pose :

$$Q_2(z_2) = \frac{1}{2} z_2^2 \quad (3.102)$$

Sa dérivée le long des trajectoires est :

$$\begin{aligned} \dot{Q}_2(t) = & -2\beta_{2*} Q_2(z_2(t)) + 2z_2(t) L_2 \mu_2 \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) z_2(a) da \\ & + 2K_1 \mu_1 z_2(t) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) z_1(a) da \end{aligned} \quad (3.103)$$

La dérivée de $Q_2(z_2)$ satisfait donc l'inégalité :

$$\begin{aligned} \dot{Q}_2(t) \leq & -2\beta_{2*} Q_2(z_2(t)) + 4\sqrt{Q_2(z_2(t))} L_2 |\mu_2| \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) \sqrt{Q_2(z_2(a))} da \\ & + 4K_1 |\mu_1| \sqrt{Q_2(z_2(t))} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \sqrt{Q(z_1(a))} da \end{aligned} \quad (3.104)$$

Pour alléger les notations, on définit $\Theta_{1,2}$ par :

$$\Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)) = 4K_1 |\mu_1| \sqrt{Q_2(z_2(t))} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \sqrt{Q(z_1(a))} da \quad (3.105)$$

L'inégalité (3.104) devient

$$\begin{aligned} \dot{Q}_2(t) \leq & -2\beta_{2*} Q_2(z_2(t)) + 4\sqrt{Q_2(z_2(t))} L_2 |\mu_2| \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) \sqrt{Q_2(z_2(a))} da \\ & + \Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)), \end{aligned} \quad (3.106)$$

ou encore

$$\begin{aligned} \dot{Q}_2(t) \leq & \Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)) \\ & + 2 \left[(-\beta_{2*} + L_2 |\mu_2| C_{f_2}) Q_2(z_2(t)) + L_2 |\mu_2| \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da \right], \end{aligned} \quad (3.107)$$

avec :

$$C_{f_2} = \int_0^{\tau_2} e^{-\gamma_2 l} f_2(l) dl. \quad (3.108)$$

On introduit aussi :

$$\Omega_2(z_{2t}) = \int_{t-\tau_2}^t \int_l^t e^{\gamma_2(a-l-\tau_2)} f_2(l-a+\tau_2) Q_2(z_2(a)) da dl. \quad (3.109)$$

Sa dérivée est donnée par :

$$\dot{\Omega}_2(t) = \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(t-l-\tau_2)} f_2(l-t+\tau_2) dl Q_2(z_2(t)) - \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da, \quad (3.110)$$

et enfin,

$$\dot{\Omega}_2(t) = C_{f_2} Q_2(z_2(t)) - \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da. \quad (3.111)$$

On construit une seconde fonctionnelle S_2 comme suit :

$$S_2(z_{2t}) = \frac{1}{2} Q_2(z_2(t)) + L_2 |\mu_2| \Omega_2(z_{2t}). \quad (3.112)$$

De la même manière que pour S_1 , on montre que S_2 satisfait les hypothèses du théorème de Lyapunov-Krasovskii. La dérivée de S_2 le long des trajectoires de (3.83) satisfait l'inégalité suivante :

$$\begin{aligned} \dot{S}_2(t) \leq & (-\beta_{2*} + L_2 |\mu_2| C_{f_2}) Q_2(z_2(t)) + L_2 |\mu_2| \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da \\ & + L_2 |\mu_2| \left[C_{f_2} Q_2(z_2(t)) - \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da \right] + \frac{1}{2} \Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)). \end{aligned} \quad (3.113)$$

Puisque

$$\beta_{2*} = \delta_2 + \mu_2, \quad \alpha_2 = 2L_2 C_{f_2} - 1 \quad \text{et} \quad \alpha_2 \beta_2(x_2^*) = \delta_2 - \frac{1}{x_2^*} \frac{x_1^* K_1 (1-\alpha_1)}{L_1} \beta_1(x_1^*), \quad (3.114)$$

l'inégalité (3.113) est donc équivalente à

$$\dot{S}_2(t) \leq -p_2 Q_2(z_2(t)) + \frac{1}{2} \Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)), \quad (3.115)$$

avec

$$p_2 = \mu_2 - 2L_2 |\mu_2| \int_0^{\tau_2} e^{-\gamma_2 a} f_2(a) da + \delta_2. \quad (3.116)$$

En reprenant l'équation (3.105), et en appliquant l'inégalité triangulaire on obtient pour tout $c > 0$:

$$\Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)) \leq 4K_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \left[\frac{1}{c} Q_2(z_2(t)) + \frac{1}{4} c Q_1(z_1(a)) \right] da. \quad (3.117)$$

D'où :

$$\begin{aligned} \Theta_{1,2}(z_{1t}, z_2(t)) \leq & \frac{1}{c} 4K_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) da Q_2(z_2(t)) \\ & + cK_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da. \end{aligned} \quad (3.118)$$

De (3.115) et (3.118) on déduit que

$$\begin{aligned} \dot{S}_2(t) \leq & -p_2 Q_2(z_2(t)) + \frac{1}{c} 2K_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) da Q_2(z_2(t)) \\ & + \frac{c}{2} K_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da. \end{aligned} \quad (3.119)$$

Pour

$$c = \frac{4K_1 |\mu_1| C_{f_1}}{p_2}, \quad (3.120)$$

et $p_2 > 0$ on peut écrire que

$$\dot{S}_2(t) \leq -\frac{p_2}{2}Q_2(z_2(t)) + \frac{c}{2}K_1|\mu_1|\int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)}f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da. \quad (3.121)$$

Maintenant on construit la fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii de la forme suivante :

$$V_{1,2}(z_{1t}, z_{2t}) = c_*R_1(z_{1t}) + S_2(z_{2t}), \quad \text{avec : } c_* > 0. \quad (3.122)$$

Des équations (3.101) et (3.121), on déduit que la dérivée de la fonctionnelle $V_{1,2}$ le long des trajectoires de (3.83) vérifie l'inégalité

$$\begin{aligned} \dot{V}_{1,2}(t) \leq & \left[-\frac{3p_1c_*}{4}Q_1(z_1(t)) - \frac{p_1c_*}{4C_{f1}}\Lambda_1(z_{1t}) - \frac{p_1c_*e^{-\tau_1}}{4C_{f1}}\int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)}f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right] \\ & + \left[-\frac{p_2}{2}Q_2(z_2(t)) + \frac{c}{2}K_1|\mu_1|\int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)}f_1(t-a)Q_1(z_1(a))da \right]. \end{aligned} \quad (3.123)$$

On constate que si on choisit c_* vérifiant

$$c_* \geq \frac{2C_{f1}K_1|\mu_1|e^{\tau_1}}{p_1}c, \quad (3.124)$$

alors (3.123) donnera

$$\dot{V}_{1,2}(t) \leq -\frac{3p_1c_*}{4}Q_1(z_1(t)) - \frac{p_2}{2}Q_2(z_2(t)) \quad (3.125)$$

Une condition suffisante pour que $\dot{V}_{1,2}(t)$ soit négative est que

$$\begin{cases} p_1 = \mu_1 - 2L_1|\mu_1|\int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a}f_1(a)da + \delta_1 > 0 \\ \text{et} \\ p_2 = \mu_2 - 2L_2|\mu_2|\int_0^{\tau_2} e^{-\gamma_2 a}f_2(a)da + \delta_2 > 0. \end{cases} \quad (3.126)$$

L'inégalité (3.124) et l'égalité (3.120) donnent

$$c_* \geq \frac{8(C_{f1}K_1|\mu_1|e^{\tau_1})}{p_1p_2}, \quad (3.127)$$

et on conclut que pour $p_1 > 0$ et $p_2 > 0$ la fonctionnelle

$$V_{1,2}(z_{1t}, z_{2t}) = \frac{8(C_{f1}K_1|\mu_1|e^{\tau_1})}{p_1p_2}R_1(z_{1t}) + S_2(z_{2t}) \quad (3.128)$$

est une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii pour le système (3.83). On déduit que, sous ces hypothèses, le système non linéaire décrit par (3.39) (pour $i = 1, 2$) est localement asymptotiquement stable. On démontre qu'on peut généraliser le résultat (3.126) aux autres compartiments du modèle. On rappelle que l'approximation linéaire du modèle de l'hémapoïèse est donnée par les équations (3.44) et (3.45).

Pour tout $i \in I_n$, on définit les fonctionnelles S_i et R_i comme suit

$$\begin{cases} S_i(z_{it}) = \frac{1}{2}Q_i(z_i(t)) + L_i|\mu_i|\Omega_i(z_{it}) \\ \text{et} \\ R_i(z_{it}) = S_i(z_{it}) + \frac{p_i}{4C_{fi}}\Lambda_i(z_{it}). \end{cases} \quad (3.129)$$

tels que

$$\begin{cases} p_i = \mu_i - 2L_i|\mu_i| \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da + \delta_i, \\ C_{fi} = \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i l} f_i(l) dl, \\ Q_i(z_i(t)) = \frac{1}{2}z_i^2(t), \\ \Omega_i(z_{it}) = \int_{t-\tau_i}^t \int_l^t e^{\gamma_i(a-l-\tau_i)} f_i(l-a+\tau_i) Q_i(z_i(a)) da dl, \\ \Lambda_i(z_{it}) = \int_{t-\tau_i}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma_i(a-l-\tau_i)} f_i(l-a+\tau_i) Q_i(z_i(a)) dadl. \end{cases} \quad (3.130)$$

$\forall i > 1$, la dérivée de $Q_i(z_i(t))$ le long des trajectoires de (3.45) vérifie

$$\begin{aligned} \dot{Q}_i(t) = & -2\beta_{2*}Q_i(z_i(t)) + 2z_i(t)L_i\mu_i \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)z_i(a)da \\ & + 2K_{i-1}\mu_{i-1}z_i(t) \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)z_{i-1}(a)da. \end{aligned} \quad (3.131)$$

D'où l'inégalité

$$\begin{aligned} \dot{Q}_i(t) \leq & -2\beta_{2*}Q_i(z_i(t)) + 4\sqrt{Q_i(z_i(t))}L_i|\mu_i| \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)\sqrt{Q_i(z_i(a))}da \\ & + 4K_{i-1}|\mu_{i-1}|\sqrt{Q_i(z_i(t))} \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)\sqrt{Q_{i-1}(z_{i-1}(a))}da. \end{aligned} \quad (3.132)$$

On note par $\Theta_{i-1,i}$ le terme de couplage. L'inégalité précédente s'écrit

$$\begin{aligned} \dot{Q}_i(t) \leq & -2\beta_{2*}Q_i(z_i(t)) + 4\sqrt{Q_i(z_i(t))}L_i|\mu_i| \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)\sqrt{Q_i(z_i(a))}da \\ & + \Theta_{i-1,i}(z_i(t), z_{(i-1)t}). \end{aligned} \quad (3.133)$$

L'inégalité triangulaire permet d'obtenir pour tout $c_i > 0$

$$\begin{aligned} \Theta_{i-1,i}(z_i(t), z_{(i-1)t}) \leq & \frac{1}{c_i}4K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)da Q_i(z_i(t)) \\ & + c_iK_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da. \end{aligned} \quad (3.134)$$

On conclut que

$$\begin{aligned} \dot{Q}_i(t) \leq & 2 \left[(-\beta_{i*} + L_i|\mu_i|C_{fi}) Q_i(z_i(t)) + L_i|\mu_i| \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da \right] \\ & + \left[\frac{1}{c_i}4K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)da Q_i(z_i(t)) \right] \\ & + \left[c_iK_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da \right]. \end{aligned} \quad (3.135)$$

D'autre part, la dérivée de Ω_i vérifie l'égalité

$$\dot{\Omega}_i(t) = C_{fi}Q_i(z_i(t)) - \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da, \quad (3.136)$$

et celle de Λ_i vérifie l'inégalité

$$\dot{\Lambda}_i(t) \leq -\Lambda_i(z_{it}) - e^{-\tau_i} \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da + C_{fi}Q_i(z_i(t)). \quad (3.137)$$

Des relations précédentes, on conclut que pour $i > 1$

$$\begin{aligned} \dot{S}_i(t) \leq & \left[(-\beta_{i*} + L_i|\mu_i|C_{fi})Q_i(z_i(t)) + L_i|\mu_i| \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da \right] \\ & + \frac{1}{2}\Theta_{i-1,i}(z_i(t), z_{(i-1)t}) + L_i|\mu_i| \left[C_{fi}Q_i(z_i(t)) - \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da \right], \end{aligned} \quad (3.138)$$

d'où

$$\dot{S}_i(t) \leq -p_iQ_i(z_i(t)) + \frac{1}{2}\Theta_{i-1,i}(z_i(t), z_{(i-1)t}). \quad (3.139)$$

De (3.134), on aboutit à l'inégalité

$$\begin{aligned} \dot{S}_i(t) \leq & -p_iQ_i(z_i(t)) + \frac{1}{c_i}2K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_i(z_i(t)) \\ & + \frac{c_i}{2}K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da. \end{aligned} \quad (3.140)$$

Pour $p_i > 0$ et des c_i suffisamment grands, on peut considérer que

$$\dot{S}_i(t) \leq -\frac{p_i}{2}Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2}K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da. \quad (3.141)$$

D'autre part, on rappelle que

$$R_i(z_{it}) = S_i(z_{it}) + \frac{p_i}{4C_{fi}}\Lambda_i(z_{it}). \quad (3.142)$$

De (3.141) et (3.142) on déduit que la dérivée de R_i vérifie l'inégalité

$$\begin{aligned} \dot{R}_i(t) \leq & -\frac{p_i}{2}Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2}K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da \\ & + \frac{p_i}{4C_{fi}}\dot{\Lambda}_i(z_{it}). \end{aligned} \quad (3.143)$$

De l'inégalité (3.137), on déduit que

$$\begin{aligned} \dot{R}_i(t) \leq & -\frac{p_i}{2}Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2}K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da \\ & + \frac{p_i}{4C_{fi}} \left[-\Lambda_i(z_{it}) - e^{-\tau_i} \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da + C_{fi}Q_i(z_i(t)) \right]. \end{aligned} \quad (3.144)$$

Ce qui nous donne,

$$\begin{aligned} \dot{R}_i(t) \leq & -\frac{p_i}{4}Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2}K_{i-1}|\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)Q_{i-1}(z_{i-1}(a))da \\ & - \frac{p_i e^{-\tau_i}}{4C_{fi}} \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma(a-t)} f_i(t-a)Q_i(z_i(a))da. \end{aligned} \quad (3.145)$$

On récapitule les résultats obtenus :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S}_1(t) \leq p_1 Q_1(z_1(t)), \\ \dot{R}_1(t) \leq -\frac{3p_1}{4} Q_1(z_1(t)) - \frac{p_1 e^{-\tau_1}}{4C_{f1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da, \\ \text{et pour } i > 1 \\ \dot{S}_i(t) \leq -\frac{p_i}{2} Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2} K_{i-1} |\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a) Q_{i-1}(z_{i-1}(a)) da, \\ \dot{R}_i(t) \leq -\frac{p_i}{4} Q_i(z_i(t)) + \frac{c_i}{2} K_{i-1} |\mu_{i-1}| \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a) Q_{i-1}(z_{i-1}(a)) da \\ \quad - \frac{p_i e^{-\tau_i}}{4C_{fi}} \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma(a-t)} f_i(t-a) Q_i(z_i(a)) da. \end{array} \right. \quad (3.146)$$

Maintenant on construit la fonctionnelle V_n de Lyapunov-Krasovskii telle que,

$$V_n(z_t) = S_n(z_{nt}) + \sum_{i=1}^{n-1} d_i R_i(z_{it}), \quad \text{pour } d_i > 0, \quad \forall i \in I_n. \quad (3.147)$$

La dérivée de V_n vérifie,

$$\begin{aligned} \dot{V}_n(t) \leq & \left[-\frac{p_n}{2} Q_n(z_n(t)) + \frac{c_n}{2} K_{n-1} |\mu_{n-1}| \int_{t-\tau_{n-1}}^t e^{\gamma_{n-1}(a-t)} f_{n-1}(t-a) Q_{n-1}(z_{n-1}(a)) da \right] \\ & + d_1 \left[-\frac{3p_1}{4} Q_1(z_1(t)) - \frac{p_1 e^{-\tau_1}}{4C_{f1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \right] \\ & + d_2 \left[-\frac{p_2}{4} Q_2(z_2(t)) + \frac{c_2}{2} K_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \right. \\ & \quad \left. - \frac{p_2 e^{-\tau_2}}{4C_{f2}} \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da \right] + \dots \\ & + d_{n-1} \left[-\frac{p_{n-1}}{4} Q_{n-1}(z_{n-1}(t)) + \frac{c_{n-1}}{2} K_{n-2} |\mu_{n-2}| \int_{t-\tau_{n-2}}^t e^{\gamma_{n-2}(a-t)} f_{n-2}(t-a) Q_{n-2}(z_{n-2}(a)) da \right. \\ & \quad \left. - \frac{p_{n-1} e^{-\tau_{n-1}}}{4C_{f(n-1)}} \int_{t-\tau_{n-1}}^t e^{\gamma(a-t)} f_{n-1}(t-a) Q_{n-1}(z_{n-1}(a)) da \right]. \end{aligned} \quad (3.148)$$

On peut organiser les termes comme suit :

$$\begin{aligned} \dot{V}_n(t) \leq & \left[-\frac{3d_1 p_1}{4} Q_1(z_1(t)) - \left(\frac{d_2 p_2}{4} Q_2(z_2(t)) + \dots + \frac{d_{n-1} p_{n-1}}{4} Q_{n-1}(z_{n-1}(t)) \right) - \frac{p_n}{2} Q_n(z_n(t)) \right] \\ & + \left[\left(-\frac{p_1 e^{-\tau_1} d_1}{4C_{f1}} + \frac{d_2 c_2}{2} K_1 |\mu_1| \right) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \right] \\ & + \left[\left(-\frac{p_2 e^{-\tau_2} d_2}{4C_{f2}} + \frac{d_3 c_3}{2} K_2 |\mu_2| \right) \int_{t-\tau_2}^t e^{\gamma_2(a-t)} f_2(t-a) Q_2(z_2(a)) da \right] \\ & + \dots \\ & + \left[\left(-\frac{d_{n-1} p_{n-1} e^{-\tau_{n-1}}}{4C_{f(n-1)}} + \frac{c_n}{2} K_{n-1} |\mu_{n-1}| \right) \int_{t-\tau_{n-1}}^t e^{\gamma_{n-1}(a-t)} f_{n-1}(t-a) Q_{n-1}(z_{n-1}(a)) da \right]. \end{aligned} \quad (3.149)$$

On rappelle que les coefficients c_i sont choisis arbitrairement grands. On conclut de l'inégalité précédente que pour un bon choix des coefficients d_i on peut déterminer des conditions suffisantes pour que \dot{V}_n soit négative.

En effet, si on choisit des coefficients $d_i > 0$ vérifiant

$$\begin{cases} d_i > \left(\frac{2C_{f_i}K_i|\mu_i|e^{-\tau_i}}{p_i} c_{i+1} \right) d_{i+1}, & \forall i \in I_{n-2}, \\ \text{et} \\ d_{n-1} > \frac{2C_{f(n-1)}K_{n-1}|\mu_{n-1}|e^{-\tau_{n-1}}}{p_{n-1}} c_n, \end{cases} \quad (3.150)$$

alors l'inégalité (3.149) se réduit à

$$\dot{V}_n(t) \leq \left[-\frac{3d_1p_1}{4}Q_1(z_1(t)) - \left(\frac{d_2p_2}{4}Q_2(z_2(t)) + \dots + \frac{d_{n-1}p_{n-1}}{4}Q_{n-1}(z_{n-1}(t)) \right) - \frac{p_n}{2}Q_n(z_n(t)) \right]. \quad (3.151)$$

Ainsi, la condition $p_i > 0 \forall i \in I_n$ est une condition suffisante pour que l'origine du modèle considéré soit localement asymptotiquement stable.

Draft Only

⑤ Conclusion :

Suite à cette analyse, on conclut que

$$\mu_i - 2L_i|\mu_i| \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da + \delta_i > 0, \quad \forall i \in \{1, \dots, n\}, \quad (3.152)$$

est une **condition suffisante** pour que le système non linéaire soit localement asymptotiquement stable autour de son état d'équilibre strictement positif E^* .

D'autre part, on rappelle que l'état d'équilibre strictement positif existe si et seulement si $\beta_1(0) > \delta_1/\alpha_1$ (voir conclusion 1 du même chapitre). De plus, on démontre dans [8], que si on suppose $\alpha_i > 0$ et β_i sous la forme :

$$\beta_i(x_i) = \frac{\beta_i(0)}{1+x_i^N}, \quad \text{avec } N \geq 2, \quad (3.153)$$

alors E^* **existe et est unique**. On considère que ces hypothèses sont vérifiées $\forall i \in \{1, \dots, n\}$, et on déduit que

□ Si $\mu = 0$:

Il est clair que dans ce cas le système est stable car $\delta_i > 0$ est toujours vérifiée.

□ Si $\mu > 0$:

La condition (3.152) devient

$$\mu_i < \frac{\delta_i}{\alpha_i}. \quad (3.154)$$

Si β_i est de la forme (3.153) alors

$$\mu_i = \beta_i(x_i^*) - N \frac{\beta_i(0)x_i^{*N}}{(1+x_i^{*N})^2}, \quad (3.155)$$

et on constate que $\mu_i < \beta_i(x_i^*) \leq \frac{\delta_i}{\alpha_i}$ et donc la condition (3.154) est toujours vérifiée.

□ Si $\mu < 0$:

La condition (3.152) est équivalente à

$$(2L_i C_{f_i} + 1) \mu_i + \delta_i > 0. \quad (3.156)$$

Dans le cas particulier où $-\delta_i < \mu_i < 0$, on peut exprimer la condition suffisante de stabilité locale par

$$2L_i C_{f_i} < \frac{\delta_i - |\mu_i|}{|\mu_i|}. \quad (3.157)$$

En revanche, on remarque que puisque $L_i C_{f_i} > 0$, la condition (3.156) n'est plus valable si $\mu_i < -\delta_i$.

3.3.5 Bassin d'attraction et analyse de robustesse

Dans les sections précédentes, on a déterminé des conditions de stabilité de l'approximation linéaire du modèle de l'hématopoïèse. Ainsi, les résultats obtenus ne concernent que la stabilité locale du système considéré. Il est important de noter que d'autres méthodes temporelles existent pour analyser la stabilité des systèmes dynamiques. On cite le récent travail de Bodnar qui présente un modèle de protéines et analyse sa stabilité dans [21]. Ce

travail est d'autant plus intéressant qu'il présente plusieurs similitudes avec l'approximation linéaire du modèle de l'hématopoïèse.

Le processus de fabrication des protéines est modélisé par :

$$\dot{x}_i(t) = -\mu_i x_i(t) + \int_{t-\tau_i}^t f_i(t-a) g_i(t, x_{i-1}(a)) da. \quad (3.158)$$

On rappelle l'approximation linéaire d'une génération $i > 1$ du modèle d'Adimy est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) = & -\beta_{i*} z_i(t) + 2L_i \mu_i \int_{t-\tau_i}^t f_i(t-a) e^{\gamma_i(a-t)} z_i(a) da \\ & + 2K_{i-1} \mu_{i-1} \int_{t-\tau_{i-1}}^t f_{i-1}(t-a) e^{\gamma_{i-1}(a-t)} z_{i-1}(a) da \end{aligned} \quad (3.159)$$

Les hypothèses du modèle (3.158) sont :

$$g_i : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \quad \text{telles que : } g_i(t, 0) = 0, \quad \forall i \in [1, n] \quad (3.160)$$

$$f_i(a) > 0, \quad \forall a \in [-\tau_i, 0] \quad (3.161)$$

et enfin,

$$\int_{-\tau_i}^0 f_i(a) da = 1, \quad \forall i \in [1, n]. \quad (3.162)$$

Il se trouve que le modèle d'Adimy vérifie aussi les trois hypothèses (3.160), (3.161) et (3.162). En revanche, dans [21], on s'intéresse surtout à l'état d'équilibre strictement positif alors que le système (3.208) représente l'approximation linéaire autour de l'état d'équilibre strictement positif (et donc on s'intéresse à l'état d'équilibre $E^0 = (0, \dots, 0)$ du modèle (3.208)). Néanmoins certains théorèmes énoncés dans [21] et [22] peuvent être appliqués comme le théorème 2 énoncé ci-dessous

Théorème : Sous les hypothèses (3.160), (3.161) et (3.162).
et en supposant aussi

$$\mu_i > 0, \quad \forall i \in [1, n]. \quad (3.163)$$

et qu'il existe des nombres positifs s_i tels que

$$|g_i(t, x)| \leq \frac{s_i}{\mu_i} |x|, \quad x \in \mathbb{R}. \quad (3.164)$$

Pour tout $t \geq t_0$, si

$$s_1 s_2 \dots s_n \leq \mu_1 \mu_2 \dots \mu_n, \quad (3.165)$$

alors le **“trivial steady state”** du système (3.206) est globalement asymptotiquement stable. En d'autres termes, quelque soit la condition initiale $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_n) \in C$ alors la solution de (3.206) converge vers 0 quand $t \rightarrow \infty$. Pour la démonstration on peut se référer au théorème (2.5) de [22].

D'autres méthodes existent pour analyser la stabilité des systèmes en temporel sans passer par les fonctions de Lyapunov. Néanmoins, on remarque que le système décrit par l'équation (3.158) auquel s'applique le théorème précédent est assez linéaire et ressemble à l'approximation linéaire de la dynamique des cellules quiescentes. Les conclusions qui en découlent ne seront que locales. C'est pourquoi son application au modèle qu'on étudie

n'est pas très intéressante. En revanche les fonctionnelles de Lyapunov représentent un outil particulièrement efficace pour déterminer des approximations du bassin d'attraction. C'est ce qu'on utilise par la suite pour donner des conditions de stabilité globale du système étudié.

On rappelle l'équation de la dynamique des cellules quiescentes :

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) = & 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \\ & + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ & - (\delta_i + \beta_i(x_i(t))) x_i(t) \end{aligned} \quad (3.166)$$

et l'approximation linéaire autour du "positive steady state" est donnée par :

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) = & -\beta_{i*} z_i(t) + 2L_i \mu_i \int_{t-\tau_i}^t f_i(t-a) e^{\gamma_i(a-t)} z_i(a) da \\ & + 2K_{i-1} \mu_{i-1} \int_{t-\tau_{i-1}}^t f_{i-1}(t-a) e^{\gamma_{i-1}(a-t)} z_{i-1}(a) da \end{aligned} \quad (3.167)$$

avec la convention $K_0 = 0$.

Pour le premier compartiment ($i = 1$) :

On construit une fonctionnelle N_1 de Lyapunov-Krasovskii pour l'approximation linéaire du premier compartiment et qui satisfait

$$\dot{N}_1(t) \leq -\tilde{p}_1 N(z_{1t}) \quad \text{avec} \quad \tilde{p}_1 > 0. \quad (3.168)$$

On prend

$$N_1(z_{1t}) = \frac{1}{2} Q_1(z_1(t)) + L_1 |\mu_1| \Omega_1(z_{1t}) + \frac{p_1}{2C_{f1}} \Lambda_1(z_{1t}), \quad \text{avec } p_1 > 0. \quad (3.169)$$

On remarque que N_1 ne diffère de R_1 que par le coefficient de l'opérateur Λ_1 . Cette fonctionnelle satisfait les hypothèses du théorème de Lyapunov-Krasovskii énoncées au chapitre précédent. L'expression explicite de N_1 est donnée par

$$\begin{aligned} N_1(z_{1t}) = & \frac{1}{2} z_1^2(t) + L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) z_1^2(a) dadl \\ & + \frac{p_1}{2C_{f1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) z_1^2(a) dadl, \end{aligned} \quad (3.170)$$

avec $p_1 = \mu_1 - 2L_1 |\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) da + \delta_1 > 0$.

Sans détailler les calculs, on rappelle qu'on est arrivé aux égalités et inégalités suivantes :

$$\left\{ \begin{aligned} \dot{Q}_1(z_1(t)) & \leq 2 \left[(-\beta_{*1} + L_1 |\mu_1| C_{f1}) Q_1(z_1(t)) + L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t e^{-\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da \right], \\ \dot{\Omega}_1 & = C_{f1} Q_1(z_1(t)) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da, \\ \dot{\Lambda}_1(t) & \leq -\Lambda_1(z_{1t}) - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da + C_{f1} Q_1(z_1(t)). \end{aligned} \right. \quad (3.171)$$

Ce qui nous donne :

$$\dot{N}_1(t) \leq -\frac{p_1}{2}Q_1(z_1(t)) - \frac{p_1}{2C_{f_1}}\Lambda_1(z_{1t}) - \frac{p_1 e^{-\tau_1}}{2C_{f_1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) Q_1(z_1(a)) da. \quad (3.172)$$

D'autre part, on observe que :

$$N_1(z_{1t}) \leq \frac{1}{2}Q_1(z_1(t)) + \frac{p_1}{2C_{f_1}}\Lambda_1(z_{1t}) + L_1|\mu_1|e^{\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma_1(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) Q_1(z_1(a)) dadl, \quad (3.173)$$

par conséquent :

$$N_1(z_{1t}) \leq \frac{1}{2}Q_1(z_1(t)) + \left(L_1|\mu_1|e^{\tau_1} + \frac{p_1}{2C_{f_1}} \right) \Lambda_1(z_{1t}). \quad (3.174)$$

De (3.174) et (3.172) on déduit que

$$\dot{N}_1(t) \leq -\tilde{p}_1 N_1(z_{1t}), \quad (3.175)$$

avec

$$\tilde{p}_1 = \frac{p_1}{2L_1|\mu_1|e^{\tau_1}C_{f_1}+1}, \quad (3.176)$$

une constante positive car $p_1 > 0$. Maintenant on considère le système non linéaire représentant le premier compartiment

$$\frac{dx_1}{dt}(t) = -[\delta_1 + \beta_1(x_1(t))]x_1(t) + 2L_1 \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) \beta_1(x_1(t-a)) x_1(t-a) da. \quad (3.177)$$

Sous l'hypothèse $\alpha_1 \beta_1(0) > \delta_1$, un point d'équilibre strictement positif x_1^* existe. En opérant le changement de variable $\tilde{x}_1 = x_1 - x_1^*$, et en sachant que $\lambda_i(x_i) = \beta_i(x_i)x_i$ et $\alpha_1 \beta_1(x_1^*) = \delta_1$, on obtient :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}_1(t) &= -[\alpha_1 \beta_1(x_1^*) + \beta_1(x_1(t))]x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) [\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)] da \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) da \beta_1(x_1^*) x_1^* \\ &= (\alpha_1 + 1) \beta_1(x_1^*) x_1^* - [\alpha_1 \beta_1(x_1^*) + \beta_1(x_1(t))] x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) [\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)] da \\ &= -\alpha_1 \beta_1(x_1^*) \tilde{x}_1(t) + \beta(x_1^*) x_1^* - \beta(x_1(t)) x_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) [\lambda_1(x_1(a)) - \lambda_1(x_1^*)] da \end{aligned} \quad (3.178)$$

d'où :

$$\dot{\tilde{x}}_1(t) = -[\alpha_1 \beta_1(x_1^*) + \beta_1(\tilde{x}_1(t) + x_1^*)] \tilde{x}_1(t) + (\beta_1(x_1^*) - \beta_1(\tilde{x}_1(t) + x_1^*)) x_1^* + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) [\lambda_1(\tilde{x}_1(a) + x_1^*) - \lambda_1(x_1^*)] da. \quad (3.179)$$

L'équation précédente s'écrit comme :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}_1(t) &= -\delta_1 \tilde{x}_1(t) - \left[\frac{\partial}{\partial x_1} \lambda_1 \right]_{x_1=x_1^*} \tilde{x}_1(t) - o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(t) \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) \left[\frac{\partial}{\partial x_1} \lambda_1 \right]_{x_1=x_1^*} \tilde{x}_1(a) da \\ &\quad + 2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a) o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(a) da, \end{aligned} \quad (3.180)$$

et enfin,

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}_1(t) = & \left[-\delta_1 \tilde{x}_1(t) - \mu_1 \tilde{x}_1(t) + 2L_1 \mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1(a) da \right] \\ & + \left[2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(a) da - o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(t) \right] \end{aligned} \quad (3.181)$$

On considère la fonction quadratique \tilde{Q}_1 telle que

$$\tilde{Q}_1(\tilde{x}_1) = \frac{1}{2} \tilde{x}_1^2. \quad (3.182)$$

et on reprend la fonctionnelle N_1 qui maintenant va s'appliquer sur \tilde{x}_1 et se note dorénavant \tilde{N}_1

$$\begin{aligned} \tilde{N}_1(\tilde{x}_{1t}) = & \frac{1}{2} \tilde{x}_1^2(t) + L_1 |\mu_1| \int_{t-\tau_1}^t \int_l^t e^{\gamma(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) \tilde{x}_1^2(a) dadl \\ & + \frac{p_1}{2C_{f_1}} \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) \tilde{x}_1^2(a) dadl, \end{aligned} \quad (3.183)$$

avec $p_1 = \mu_1 - 2L_1 |\mu_1| \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma a} f_1(a) da + \delta_1 > 0$.

En dérivant le long des trajectoires on obtient :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{N}}_1(\tilde{x}_{1t}) \leq & \dot{\tilde{x}}_1(t) \tilde{x}_1(t) + L_1 |\mu_1| \left[C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da \right] \\ + \frac{p_1}{2C_{f_1}} & \left[- \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) \tilde{x}_1^2(a) dadl - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da + C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) \right]. \end{aligned} \quad (3.184)$$

On déduit que :

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{N}}_1(\tilde{x}_{1t}) \leq & \left[-\delta_1 \tilde{x}_1^2(t) - \mu_1 \tilde{x}_1^2(t) + 2L_1 \mu_1 \tilde{x}_1(t) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1(a) da \right] \\ & + L_1 |\mu_1| \left[C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da \right] \\ + \frac{p_1}{2C_{f_1}} & \left[- \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) \tilde{x}_1^2(a) dadl - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da + C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) \right] \\ & + \tilde{x}_1(t) \left[2L_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(a) da - o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(t) \right] \end{aligned} \quad (3.185)$$

au final on obtient cette expression qui permet de formuler les conditions de déterminer le bassin d'attraction du système (Cf chapitre 2)

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{N}}_1(\tilde{x}_{1t}) \leq & \left[-\delta_1 \tilde{x}_1^2(t) - \mu_1 \tilde{x}_1^2(t) + 2L_1 \mu_1 \tilde{x}_1(t) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1(a) da \right] \\ & + L_1 |\mu_1| \left[C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) - \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da \right] \\ + \frac{p_1}{2C_{f_1}} & \left[- \int_{t-\tau_1}^t e^{l-t} \int_l^t e^{\gamma(a-l-\tau_1)} f_1(l-a+\tau_1) \tilde{x}_1^2(a) dadl - e^{-\tau_1} \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) \tilde{x}_1^2(a) da + C_{f_1} \tilde{x}_1^2(t) \right] \\ & + \left[2L_1 \tilde{x}_1(t) \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma(a-t)} f_1(t-a) o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1(a) da - o_{\lambda_1}(\tilde{x}_1) \tilde{x}_1^2(t) \right] \end{aligned} \quad (3.186)$$

3.4 Analyse en fréquentiel et comparaisons

Dans cette section, on expose d'abord les principaux résultats obtenus par analyse fréquentielle. Ensuite on fera l'analogie avec les conclusions en temporel.

☞ On considère d'abord le système scalaire

$$\dot{x}(t) = -ax(t) + \int_0^\tau be^{-\alpha\theta}x(t-\theta)d\theta, \quad (3.187)$$

avec a, b, α et τ des nombres réels fixes et τ doit être positif. $x(t)$ est une fonction à valeurs réelles et on suppose que sa condition initiale $x(\theta)$ est connue pour $\theta \in [-\tau, 0]$.

- Si $a > 0$ et $\tau = 0$: Le système considéré est exponentiellement stable.
- Si $a > 0, b > 0$ et $\tau > 0$: Dans ce cas on désire déterminer la plus grande valeur de τ pour laquelle le système reste stable.

On détermine l'équation caractéristique en appliquant la transformée de Laplace au système (3.187). Ce qui donne

$$X(s)(s+a) = \int_0^{+\infty} \left[\int_0^\tau be^{-\alpha\theta}x(t-\theta)d\theta \right] e^{-st}dt, \quad (3.188)$$

ou encore

$$X(s)(s+a) = \int_0^\tau \left[\int_0^{+\infty} x(t-\theta)e^{-st}dt \right] be^{-\alpha\theta}d\theta \quad (3.189)$$

Or,

$$\int_0^{+\infty} x(t-\theta)e^{-st}dt = e^{-s\theta}X(s), \quad (3.190)$$

d'où

$$X(s)(s+a) = \int_0^\tau be^{-\alpha\theta}e^{-s\theta}d\theta X(s), \quad (3.191)$$

et on conclut que

$$X(s)(s+a) = F(s)X(s), \quad (3.192)$$

où $F(s)$ est le prolongement de la transformée de Laplace du noyau du retard distribué

$$f(t) = \begin{cases} be^{-\alpha t}, & \text{si } 0 \leq t \leq \tau \\ 0, & \text{si } t > \tau. \end{cases} \quad (3.193)$$

On aboutit donc à l'équation caractéristique du système (3.187)

$$s+a-F(s) = 0. \quad (3.194)$$

On peut facilement montrer que

$$F(s) = b \frac{1-e^{-\tau(s+\alpha)}}{s+\alpha}. \quad (3.195)$$

Proposition 1. Si a, b, α et τ sont positifs, toutes les racines de l'équation caractéristique (3.194) sont dans \mathbb{C}_- si et seulement si

$$\frac{b(1-e^{-\tau\alpha})}{a\alpha} < 1 \quad (3.196)$$

Cette condition découle du théorème de Nyquist. En effet, les racines de l'équation caractéristique sont dans \mathbb{C}_- si et seulement si le graphe de Nyquist de la fonction de transfert $H(jw)$ n'encercle pas le point -1 . En ayant

$$H(s) = -(s + a)^{-1}F(s). \quad (3.197)$$

La démonstration complète est donnée dans [5].

– **Si $a > 0$, $b < 0$ et $\tau > 0$:**

Contrairement à l'apparence que donne le système dans ce cas, on peut avoir une instabilité en ayant $a > 0$ et $b < 0$. Ce cas est détaillé dans [6]. On peut simuler le système pour les valeurs $[a = 10, b = -300, \tau = 0.25, \alpha = 1]$. La figure 3.2 montre le diagramme de Nyquist pour cet exemple numérique et on remarque l'existence d'un encerclement autour de -1 .

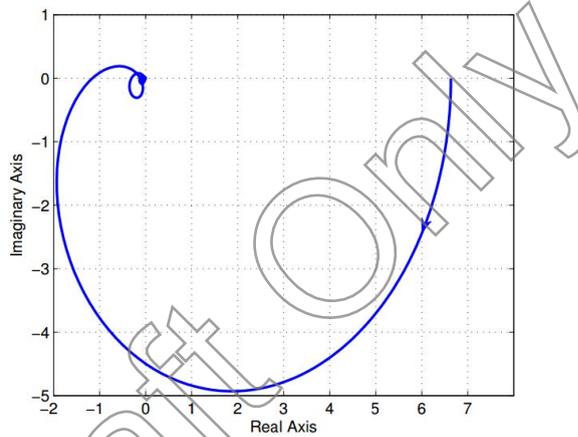


FIGURE 3.2 – Tracé de Nyquist de la fonction $H(jw)$ pour $a = 10, b = -300, \tau = 0.25, \alpha = 1$

- **Si $a < 0$ et ($\tau = 0$ ou $b = 0$) :** Le système (3.187) est instable.
- **Si $a < 0$:** On peut considérer le retard distribué comme une forme de feedback qui essaie de stabiliser le système en boucle ouverte.
 - * **Si $a < 0$ et $b > 0$:** Il n'y a aucun moyen de stabiliser le système considéré.
 - * **Si $a < 0$ et $b < 0$:** Le système sera stable si et seulement si le diagramme de Nyquist de $H(jw)$ encercle exactement une fois le point -1 , avec

$$H(s) = \frac{|b|}{(s-a)} \frac{1-e^{-\tau(s+\alpha)}}{s+\alpha}, \quad (3.198)$$

et l'équation caractéristique du système est donnée par

$$1 + H(s) = 0. \quad (3.199)$$

Proposition 2. Si $a = -1$, $\alpha = 1$, $b < 0$ et $\tau > 0$. Alors l'équation caractéristique du système considéré a toutes ses racines dans \mathbb{C}_- si et seulement si

$$\frac{1}{1-e^{-\tau}} < |b| < \frac{(\pi/\tau)^2+1}{1+e^{-\tau}}. \quad (3.200)$$

On démontre cette proposition dans [5].

✎ Maintenant on considère le cas multivariable représenté par le système suivant

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + \int_0^\tau B(\theta)x(t-\theta)d\theta, \quad (3.201)$$

telle que A est une matrice de Hurwitz de taille $n \times n$. On suppose qu'il existe un b_0 tel que B satisfait

$$\int_0^\tau \|B(t)\|dt \leq b_0. \quad (3.202)$$

L'équation caractéristique de (3.201) est donnée par

$$\det(sI - A - F(s)) = 0, \quad (3.203)$$

où F est la transformée de Laplace du noyau du retard distribué

$$F(s) = \int_0^\tau B(t)e^{-st}dt. \quad (3.204)$$

De (3.202) on déduit que

$$\|F(s)\|_\infty \leq b_0 \quad (3.205)$$

Le **théorème du petit gain** nous permet de conclure que le système en feedback formé par $(sI - A)^{-1}$ et $F(s)$ est stable si

$$\|(sI - A)^{-1}\|_\infty \leq \frac{1}{b_0}. \quad (3.206)$$

✎ Application au modèle de l'hématopoïèse

L'approximation linéaire autour de l'état d'équilibre strictement positif est donnée par

$$\dot{z}_1(t) = -\beta_{1*}z_1(t) + 2L_1\mu_1 \int_{t-\tau_1}^t e^{\gamma_1(a-t)} f_1(t-a)z_1(a)da, \quad (3.207)$$

et pour $i > 1$:

$$\begin{aligned} \dot{z}_i(t) = & -\beta_{i*}z_i(t) + 2L_i\mu_i \int_{t-\tau_i}^t e^{\gamma_i(a-t)} f_i(t-a)z_i(a)da \\ & + 2K_{i-1}\mu_{i-1} \int_{t-\tau_{i-1}}^t e^{\gamma_{i-1}(a-t)} f_{i-1}(t-a)z_{i-1}(a)da, \end{aligned} \quad (3.208)$$

L'équation caractéristique associée à ce modèle est

$$\prod_{i=1}^n [s + (\delta_i + \mu_i) + 2L_i\mu_i G_i(s)] = 0, \quad (3.209)$$

avec

$$G_i(s) = \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i t} f_i(t) e^{-st} dt. \quad (3.210)$$

Dans [5] et [8], entre autres, les fonctions β_i et f_i ont comme expressions respectives :

$$\beta_i(x) = \frac{\beta_i(0)}{1+b_i x^{N_i}}, \quad (3.211)$$

et

$$f_i(a) = \frac{m_i}{e^{m_i \tau_i} - 1} e^{m_i a}, \quad a \in [0, \tau_i], \quad m_i > \gamma_i. \quad (3.212)$$

Ce qui implique que

$$G_i(s) = q_i \frac{1 - e^{-\tau_i(s-r_i)}}{(s-r_i)}, \quad \text{avec} \quad \begin{cases} q_i = \frac{m_i}{(e^{m_i \tau_i} - 1)} > 0, \\ r_i = m_i - \gamma_i > 0. \end{cases} \quad (3.213)$$

On peut montrer que si G_i est de la forme donnée ci-dessus alors

$$G_i(0) = \|G_i\|_\infty = \frac{m_i}{m_i - \gamma_i} \frac{e^{(m_i - \gamma_i)\tau_i} - 1}{e^{m_i\tau_i} - 1}, \quad (3.214)$$

et que si $m_i \gg \gamma_i$ alors

$$G_i(0) > e^{-\gamma_i\tau_i}. \quad (3.215)$$

On remarque que le coefficient α_i défini dans les chapitres 1 et 3, peut également s'exprimer en fonction de $G_i(0)$ comme suit

$$\alpha_i := 2L_i \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1 = 2L_i G_i(0) - 1. \quad (3.216)$$

La stabilité du système décrit par les équations (3.207) et (3.208) dépend essentiellement du paramètre μ_i . En analysant l'équation caractéristique d'un compartiment i , donnée par

$$s + \delta_i + \mu_i - 2L_i \mu_i G_i(s) = 0, \quad (3.217)$$

on constate d'abord que pour $\mu_i = 0$, le modèle est localement asymptotiquement stable car $\delta_i > 0$. On s'intéresse maintenant à $\mu_i \neq 0$ et on énonce un certain nombre de résultats importants :

- ◆ Dans [1], on démontre que l'état d'équilibre trivial (l'origine du système (3.39)) est localement asymptotiquement stable si $\beta_i(0) < \frac{\delta_i}{\alpha_i}$, pour tout $i \in I_n$ et il est instable s'il existe un i pour lequel $\beta_i(0) > \frac{\delta_i}{\alpha_i}$.

- ◆ Dans [1] et [2], les auteurs affirment que l'état d'équilibre $\bar{x} > 0$ est localement asymptotiquement stable si :

$$(2LG(0) + 1)\mu + \delta > 0. \quad (3.218)$$

Mais il se trouve que cette condition n'est valable que si $-\delta < \mu < 0$. En effet, si on considère que $\alpha_i > 0$ et β_i de la forme (3.211), alors cette condition est fautive pour $\mu > 0$ et elle est uniquement **suffisante** pour $\mu < 0$. [8]

- ◆ Dans [5], on montre que pour $\mu > 0$ toutes les racines de (3.217) sont dans \mathbb{C}_- si et seulement si $\mu < \frac{\delta}{\alpha}$. On remarque que pour $\mu > 0$, n'importe quelle valeur positive de δ satisfait la condition (3.218). En revanche, la condition nécessaire et suffisante proposée dans [5] impose une restriction vis-à-vis de δ . Enfin, le cas $\mu < 0$ n'a pas été abordé dans cette même publication.

- ◆ Le théorème 2.1 dans [3] montre que si l'état d'équilibre trivial est le seul état d'équilibre du système et si $(2G_i(0) - 1)\beta_i(0) < \delta_i$, pour tout i , alors l'origine est globalement asymptotiquement stable.

- ◆ Dans [8], de nouvelles conditions de stabilité sont énoncées pour $\mu > 0$ et $\mu < 0$, pour l'approximation linéaire du modèle et pour le modèle non linéaire de l'hématopoïèse. Ces conditions sont déterminées sous trois hypothèses qui assurent l'existence et l'unicité d'un état d'équilibre strictement positif E^* . Ces trois hypothèses sont :

- ✓ La fonction β a pour expression (3.211),
- ✓ $\alpha_i > 0$ pour tout $i \in I_n$,

✓ Pour $i = 1$, on suppose que $\beta_1(0) > \frac{\delta_1}{\alpha_1}$.

Sous ces considérations, les auteurs déterminent des conditions de stabilité locale par le critère de Nyquist, des conditions de stabilité globale par le théorème du petit gain et enfin ils améliorent le conservatisme de ces dernières en appliquant le critère de Popov. On liste les principaux résultats :

⇒ **Pour $\mu > 0$** , la condition de stabilité locale est $\mu < \frac{\delta}{\alpha}$. Pour la fonction β considérée, cette condition est toujours vérifiée.

⇒ **Pour $\mu < 0$** :

Le système est localement asymptotiquement stable si et seulement si

$$2LG(0) < \frac{\delta - |\mu|}{|\mu|} k_{max}, \quad (3.219)$$

avec :

$$\left\{ \begin{array}{l} k_{max} := |\tilde{G}(jw_1)|^{-1}, \\ w_1 \text{ est le plus petit } w \text{ vérifiant } \angle \tilde{G}(jw) = -\pi, \\ \tilde{G}(s) := (1 + \eta\tau s)^{-1} G(0)^{-1} G(s), \\ G(s) = q \frac{1 - e^{-\tau(s-r)}}{(s-r)} = G(0) \frac{e^{\hat{\tau}} e^{-\hat{\tau}\hat{s}} - 1}{(e^{\hat{\tau}} - 1)(1 - \hat{s})}, \\ \eta := \tau^{-1} (\delta - |\mu|)^{-1}, \\ \hat{\tau} = r\tau, \hat{s} = s/r \text{ et } r = m - \gamma > 0. \end{array} \right. \quad (3.220)$$

On remarque que la condition (3.218), pour $\delta > |\mu|$, est équivalente à

$$2LG(0) < \frac{\delta - |\mu|}{|\mu|}. \quad (3.221)$$

D'autre part, on démontre numériquement que $k_{max} > 1$. On conclut donc que la condition (3.219) est moins conservatrice que (3.221).

Les auteurs dans [8] analysent le cas $|\mu| > \delta$ par le graphe de Nyquist. Il se trouve que cette technique donne des résultats sans conservatisme. Dans ce cas, le système est localement asymptotiquement stable si et seulement si

$$\left\{ \begin{array}{l} \eta > (1 - e^{-\hat{\tau}})^{-1} - \hat{\tau}^{-1} \\ \text{et} \\ \frac{\mu - \delta}{\mu} < 2LG(0) < \frac{\mu - \delta}{\mu} k_{max,2} \end{array} \right. \quad (3.222)$$

avec :

$$\left\{ \begin{array}{l} \eta := \tau^{-1} (|\mu| - \delta)^{-1}, \\ k_{max,2} = \frac{1}{|\hat{G}(jw_p)|}, \\ w_p \text{ est le plus petit } w > 0 \text{ tel que } \angle \hat{G}(jw) = -\pi, \\ \hat{G}(s) = \frac{e^{\hat{\tau}} e^{-\hat{\tau}\hat{s}} - 1}{(e^{\hat{\tau}} - 1)(1 - \hat{s})(\eta\hat{\tau}\hat{s} - 1)}. \end{array} \right. \quad (3.223)$$

Les propositions 3 et 4 dans [8] donnent des conditions de stabilité globale du système non linéaire donné par :

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) = & 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1}a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a)) x_{i-1}(t-a) da \\ & + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a)) x_i(t-a) da \\ & - (\delta_i + \beta_i(x_i(t))) x_i(t) \end{aligned} \quad (3.224)$$

avec $K_0 = 0$.

On définit d'abord les nouvelles coordonnées :

$$\begin{cases} w_i(t) := \beta_i(x_i(t)) x_i(t), \\ \tilde{x}_i(t) := x_i(t) - \bar{x}_i, \\ \tilde{w}_i(t) := w_i(t) - \bar{w}_i. \end{cases} \quad (3.225)$$

Et aussi :

$$\begin{cases} \psi_i(\tilde{x}_i) = (\tilde{x}_i + \bar{x}_i) \beta_i(\tilde{x}_i + \bar{x}_i) - \bar{x}_i \beta_i(\bar{x}_i), \\ \rho_i := \inf \left\{ \tilde{R} \in \mathbb{R} : |\psi_i(\tilde{x}_i)| \leq \tilde{R} |\tilde{x}_i|, \forall \tilde{x}_i \in (-\bar{x}_i, \infty) \right\}. \end{cases} \quad (3.226)$$

Pour le premier compartiment ($i = 1$) :

On suppose que ρ_1 est fini et on considère :

$$h_0(\tau_1, \delta_1, L_1) := \int_0^{\tau_1} \left| 2L_1 \int_0^t e^{-\gamma_1 a} f_1(a) e^{\delta_1 a} da - 1 \right| e^{-\delta_1 t} dt. \quad (3.227)$$

Si

$$h_0(\tau_1, \delta_1, L_1) < \frac{1}{\rho_1} \quad (3.228)$$

alors $\tilde{x}_1(t)$ est borné et converge exponentiellement vers 0. On peut trouver plus de détails à la proposition 3 dans [8].

Pour les autres compartiments ($i > 1$) :

On suppose que ρ_i est défini pour tout $i \in I_n$ et que $\forall i$ l'ensemble ρ_i est fini. De la même manière aussi on considère :

$$h_0(\tau_i, \delta_i, L_i) := \int_0^{\tau_i} \left| 2L_i \int_0^t e^{-\gamma_i a} f_i(a) e^{\delta_i a} da - 1 \right| e^{-\delta_i t} dt. \quad (3.229)$$

Si

$$h_0(\tau_i, \delta_i, L_i) < \frac{1}{\rho_i} \quad (3.230)$$

alors $\tilde{x}_i(t)$ est borné et converge exponentiellement vers 0 avec un taux (ou une vitesse) qui vaut $\tilde{\delta}_n := \min\{\delta_1, \dots, \delta_n\}$.

⑥ Conclusion :

□ Pour le compartiment $i = 1$:

Les résultats obtenus en temporel par Razumikhin et par Krasovskii (et résumés dans les conclusions 3 et 4 de chapitre) sont confirmés par les méthodes fréquentielles.

□ Pour les compartiments $i > 1$:

Les résultats de la stabilité locales obtenus en temporel sont résumés à la conclusion 5. Pour un $\mu_i > 0$ la condition de stabilité est la même que celle donnée en fréquentiel dans [8] et [5]. Il est de même pour $\mu_i < 0$, en remarquant que $G(0) = C_f$.

Pour la stabilité globale, l'avantage des méthodes temporelles est qu'on a pas eu à donner une expression explicite à la fonction f_i contrairement aux travaux en fréquentiel où les conditions de stabilité dépendent de l'expression donnée à f_i qui est

$$f_i(a) = \frac{m_i}{e^{m_i \tau_i} - 1} e^{m_i a}, \quad a \in [0, \tau_i], \quad m_i > \gamma_i. \quad (3.231)$$

Une remarque importante est que toutes les conditions de stabilité obtenues pour un compartiment i ne dépendent que des paramètres biologiques de la génération i considérée. Ce résultat a été plus évident en analyse fréquentielle car la matrice jacobienne du système linéarisé est triangulaire. On a pu trouver ce même résultat par la fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii donnée par

$$V_n(z_t) = S_n(z_{nt}) + \sum_{i=1}^{n-1} d_i R_i(z_{it}), \quad \text{pour } d_i > 0, \quad \forall i \in I_n, \quad (3.232)$$

si les conditions (3.150) sont vérifiées pour tout coefficient d_i .

En examinant les conditions de stabilité ($\mu_i < \delta_i/\alpha_i$ pour $\mu_i > 0$ et $2C_{f_i} < \frac{\delta_i - |\mu_i|}{|\mu_i|}$ pour $\mu_i < 0$) on remarque qu'elles sont de la forme d'un ratio entre l'afflux de cellules mesurée par L_i et la perte de cellules exprimées par δ_i et μ_i .

Par ailleurs, on a vu que ce ratio doit être supérieur à une certaine quantité qui dépend du coefficient τ_i . On pense que l'effet thérapeutique en cas de leucémie doit s'exercer sur le taux de mortalité τ_i et l'augmenter. On propose aussi de cibler le coefficient L_i par des médicaments qui diminuent son effet et par conséquent on entraîne une augmentation de la différenciation des cellules. Sinon on peut administrer deux médicaments pour agir sur les coefficients δ_i et γ_i pour compenser l'effet d'une augmentation anormale du coefficient L_i .

Conclusion générale et perspectives

Des avancées thérapeutiques en traitement du cancer ne peuvent se réaliser sans un fort appui de l'automatique et des mathématiques. L'équipe DISCO étudie le processus de l'hématopoïèse et analyse la stabilité de ce phénomène biologique afin de fournir aux thérapeutes des conditions de stabilité et expliquer le phénomène de dérèglement qui induit une leucémie. Les rapports du docteur J.P Marie, [9] entre autres, affirment que ces travaux sont une nécessité pour le traitement de cette maladie.

L'effet de certaines drogues sur des paramètres biologiques ciblés a déjà été prouvé par plusieurs essais cliniques. Dans le cas d'une leucémie myéloblastique aiguë, la Cytosine Arabinoside AracytinTM est connue pour son effet sur les taux de mortalité δ_i et γ_i . D'autres substances plus récentes comme le Gemtuzumab-Ozogamicin MylotargTM, mélangé à des antibiotiques, agit sur l'ADN et en particulier sur le coefficient de différenciation K_i . Le but de ce travail a été d'étudier et d'analyser la stabilité du processus de l'hématopoïèse par des outils d'analyse temporelle afin de tirer des conditions de stabilité théoriques en fonction de ces paramètres.

Dans ce travail, on a commencé d'abord par illustrer deux modèles mathématiques décrivant le processus biologique de l'hématopoïèse. Le modèle proposé par l'équipe DISCO en 2014 est plus détaillé et correspond mieux à la réalité biologique du phénomène. Ensuite on a déterminé les conditions d'existence des états d'équilibre du système, toujours en fonction des différents paramètres biologiques. Dans une seconde étape, on a analysé la stabilité de ces états en utilisant les techniques de Lyapunov-Krasovskii. Enfin, on a rappelé d'autres résultats obtenus par des techniques fréquentielles. L'atout de l'approche temporelle est qu'elle permet d'analyser des systèmes de classe plus large, notamment les systèmes non linéaires variant dans le temps. En effet, les perspectives de ce travail sont déjà établies : une seconde étape dans l'analyse du processus de l'hématopoïèse est de considérer certains paramètres biologiques comme des grandeurs variant dans le temps et d'en déduire de nouvelles conditions de stabilité.

Enfin, ce travail m'a permis de m'initier au monde de la recherche et m'a donné l'opportunité d'appliquer et d'approfondir mes acquis en automatique dans un domaine passionnant.

Bibliographie

- [1] M. Adimy, F. Crauste, A. El Abdllaoui. *Discrete maturity-structured model of celle differentiation with applications to acute myelogenous leukemia*. J. Biological Systems, No. 3, pp. 395-424, 2008.
- [2] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan. *A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia*. SIAM J. Appl. Math., 65 (2005), No. 4, pp. 1328-1352.
- [3] M. Adimy, F. Crauste, A. El Abdllaoui. *Boundedness and Lyapunov function for a nonlinear system of hematopoietic stem cell dynamics*. C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I, 348 (2010), No. 7-8, 373-377.
- [4] M. C. Mackey, C. Ou, L. Pujo-Menjouet, J. Wu. *Periodic oscillations of blood cell populations in chronic myelogenous leukemia*. SIAM J. Appl. Math, 38, 166-187. (2006).
- [5] H. Ozbay, C. Bonnet, J. Clairambault, *Stability analysis of systems with distributed delays and application to hematopoietic cell maturation dynamics*. Proc. of the 47th IEEE Conference on Decision and Control, Cancun, Mexico, 2050-2055, December 2008.
- [6] E. I. Verriest, *Linear systems with rational distributed delay : Reduction and stability*. Proc. of the 1999 European Control Conference, DA-12, Karlsruhe, Germany, September 1999.
- [7] S. I. Niculescu, P.S. Kim, K. Gu, P.P. Lee. *Stability crossing boundaries of delay systems modeling immune dynamics in leukemia*. Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B, 13, 129-156.
- [8] H. Ozbay, C. Bonnet, H. Benjelloun, J. Clairambault, *Stability analysis of cell dynamics in leukemia*. Math. Model Nat. Phenom., Vol. 7, No. 1, pp. 203-234, 2012.
- [9] J.P Marie *Private communication*. Hôpital St. Antoine, Paris, France, July 2010.

- [10] J. Rowe. *Why is clinical progress in acute myelogenous leukemia so slow?*. ol. 21 (2008), No. 1,1-3. Best Practice and Research Clinical Haematology., v
- [11] J.L. Avila, C. Bonnet, J Clairambault, H. Ozbay, S.I. Niculescu, F. Merhi, A. Ballesta, R. Tang, J.P Marie, *A new model of cell dynamics in Acute Myeloid Leukemia involving distributed delays*. Proc. of 10th IFAC Workshop on Time Delay Systems, Boston, USA, pp. 55-60, June 2012.
- [12] J.L. Avila, C. Bonnet, J Clairambault, H. Ozbay, S.I. Niculescu, F. Merhi, A. Ballesta, R. Tang, J.P Marie, *Analysis of new model of cell population dynamics in Acute Myeloid Leukemia*. Jean-François Lafay and Rifat Sipahi. Delay Systems : From Theory to Numerics and Applications, 1, Springer, pp. 315-328, Jan. 2014, Advances in Delays and Dynamics, 978-3-319-01695-5
- [13] K. Gu, V. L. Kharitonov, J. Chen. *Stability of Time-Delay systems*. Birkhäuser, 2003.
- [14] V.L. Kharitonov, A.P Zhabko, *Lyapunov-Krasovskii approach to robust stability analysis of time delay systems*. Automatica, Vol.39, Issue.1, pp 15-20, January 2003.
- [15] J.P. Richard, *Time-delay systems : an overview of some recent advances and open problems*. Automatica, Vol.39, Issue.10, pp. 1667-1848, October 2003.
- [16] F. Mazenc, M. Malisoff, *Constructions of Strict Lyapunov Functions* Springer, 2009.
- [17] H. Khalil, *Nonlinear systems* Prentice-Hall, Third edition, 2002.
- [18] N. Yeganefar *Définition et analyse de stabilités pour les systèmes à retard non linéaires*. Thèse de doctorat de l'Ecole Centrale de Lille, 156 p, 2006.
- [19] J. J. E. Slotine, W. Li *Applied Nonlinear control* Prentice-Hall, 461 p, 1991.
- [20] F. Mazenc, S.I. Niculescu, M. Krstic *Lyapunov-Krasovskii functionals and application to input delay compensation for linear time-invariant systems*. Automatica, Vol.48, Issue.7, pp. 1225-1476, July 2012.
- [21] M. Bodnar, *General model of a cascade of reactions with time delays : global stability analysis*. arXiv : 1403.5435, March 2014.

- [22] E. Liz and A. Ruiz-Herrera. *Attractivity, multistability, and bifurcation in delayed Hopfield's model with non-monotonic feedback*. J. Diff. Eqs., 255(11) :4244–4266, 2013.
- [23] J. P. Demailly, *Analyse numérique et équations différentielles*. Collection Grenoble Sciences, presse universitaire de Grenoble, France, 1996.
- [24] X. Gourdon, *Collection les maths en tête : Analyse* Ellipses, 2ème édition, 432 p, 2008.

Draft Only