



**HAL**  
open science

# Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib

Chahrazed Benosman

► **To cite this version:**

Chahrazed Benosman. Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib. Mathématiques [math]. Université Bordeaux 1, 2010. Français. NNT: . tel-00555973

**HAL Id: tel-00555973**

**<https://theses.hal.science/tel-00555973>**

Submitted on 14 Jan 2011

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

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

Numéro d'ordre: 4100

# THÈSE

présentée à

**L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1**

**École Doctorale de Mathématiques et Informatique**

par

**Chahrazed BENOSMAN**

pour obtenir le grade de

**Docteur**

Spécialité: Mathématiques Appliquées et Calcul Scientifique

## **Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib**

Thèse dirigée par Bedr'Eddine AINSEBA

Soutenue le 18 novembre 2010, devant la commission d'examen:

M. Mostafa Adimy	Directeur de recherche, INRIA Rhône-Alpes	Examineur
M. Bedr'Eddine Aïnseba	Professeur, Université Bordeaux 2	Directeur
M. Jean Clairambault	Directeur de recherche, INRIA Rocquencourt	Rapporteur
M. Mimmo Iannelli	Professeur, Université de Trento (Italie)	Rapporteur
M. Michel Langlais	Professeur, Université Bordeaux 2	Examineur
M. François-Xavier Mahon	Professeur, CHU de Bordeaux	Examineur
M. Gauthier Sallet	Professeur, Université Paul Verlaine, Metz	Rapporteur



Thèse financée par l'INRIA et préparée à  
l'Institut de Mathématiques de Bordeaux  
UMR CNRS 5251, Université Bordeaux 2  
33076 Bordeaux cedex, France

# Résumé

Notre travail de recherche concerne la modélisation de l'hématopoïèse normale et altérée. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules indifférenciée qui se trouvent dans la moelle osseuse, et possèdent la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation. L'hématopoïèse montre souvent des anomalies qui causent les maladies hématologiques. La leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un cancer des globules blancs, résultant d'une transformation des chromosomes dans les CSH. En modélisant la LMC, nous décrivons l'évolution des CSH et cellules différenciées dans la moelle osseuse, par un système d'équations différentielles ordinaires (EDO). L'homéostasie dépend de quelques lignées cellulaires, et contrôle la division des CSH. Nous analysons le comportement asymptotique global du modèle, pour obtenir les conditions de régénération de l'hématopoïèse normale et la persistance de la LMC. Nous démontrons que les cellules normales et cancéreuses ne peuvent pas coexister longtemps.

L'imatinib est un traitement principal de la LMC, administré à des dosages variant de 400 à 1000 mg par jour. Les patients répondent à la thérapie suivant les niveaux hématologique, cytogénétique et moléculaire. La thérapie échoue quand les patients prennent plus de temps pour réagir (réponse suboptimale), ou bien révèlent une résistance primaire ou secondaire après une bonne réponse initiale. La détermination du dosage optimal, nécessaire à la réduction des cellules cancéreuses représente notre objectif. Alors, nous représentons les effets de la thérapie par des problèmes de contrôle optimal pour minimiser le coût du traitement et le nombre des cellules cancéreuses. La réponse suboptimale, les résistances primaire et secondaire, et le rétablissement des patients, sont obtenus à travers l'influence de l'imatinib sur la division et la mortalité des cellules cancéreuses.

En considérant la compétition interspécifique, nous construisons à partir du système d'EDO un modèle structuré en âge, décrivant les effets de la thérapie sur les CSH cancéreuses. Nous établissons les conditions d'optimalité et démontrons l'existence et l'unicité d'un contrôle optimal. Le processus d'interaction joue un rôle important dans la dynamique des CSH normales; en effet, les CSH filles normales peuvent se stabiliser ou montrer un rebond durant la thérapie. Le dosage optimal est soit stable ou oscillant avec le temps, et les CSH filles cancéreuses peuvent croître ou osciller. Cette étude contribue significativement dans l'obtention du dosage optimal lors du traitement de l'hématopoïèse altérée.

# Control of the dynamics of Chronic Myeloid Leukemia by Imatinib

## Abstract

Modelling normal and altered hematopoiesis represents a feature of our research work. Hematopoietic stem cells (HSC) are undifferentiated cells located in bone marrow, with unique abilities of self-renewal and differentiation (production of white cells, red blood cells and platelets). The process of hematopoiesis often exhibits some abnormalities causing hematological diseases. Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a cancer of white blood cells, resulting from a chromosomal transformation of HSC. In modelling CML, we describe the evolution of HSC and differentiated cells (DC) in bone marrow, by means of ordinary differential equations (ODE). Homeostasis depends on some lines of hematopoietic cells, and controls partially the division of cancer HSC. We analyze the global asymptotic behavior of the model, providing conditions for regeneration of normal hematopoiesis and persistence of CML. We prove that normal and cancer hematopoietic cells cannot coexist for a long time.

Imatinib is the main treatment of CML, administered at a dosage varying from 400 to 1000 mg per day. Patients respond to therapy with various levels being hematologic, cytogenetic and molecular. Therapy fails if patients take a long time to react, then suboptimal response occurs. Patients may also reveal primary or acquired resistance after an initial response. Determining the optimal dosage required to reduce cancer hematopoietic cells represents our challenge. To this aim, we approach therapy effects as an optimal control problems to minimize the cost of therapy and the number of cancer hematopoietic cells. Suboptimal response, primary resistance, acquired resistance and recovery are obtained through the influence of imatinib onto the division and mortality of cancer hematopoietic cells.

Taking into consideration interspecific competition, we derive from our ODE system an age-structured system, describing the effects of therapy onto cancer HSC. We establish necessary conditions of optimality and prove the existence and uniqueness of an optimal control. We show that the interaction process play a crucial role into the dynamics of normal HSC. Indeed, normal daughter HSC either stabilize or show a rebound during therapy. The optimal dosage may be stable or oscillating over time, and cancer daughter HSC either grow continuously or show oscillations. This resolution contributes significantly in obtaining optimal dosage when treating altered hematopoiesis.

# *Remerciements*

C'est avec beaucoup d'efforts et de sacrifices que ce travail de recherche tend aujourd'hui à sa fin et en ce moment précis, je tiens à m'attarder à juste raison pour exprimer mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidée à le mener à terme.

Pour commencer, je remercie infiniment Bedr'Eddine Aïnseba de m'avoir donné la chance de travailler sur un sujet tout aussi intéressant que passionnant. Je lui suis reconnaissante d'avoir toujours été à l'écoute de mes interrogations ; un suivi permanent enrichi de beaucoup d'encouragements : autant de conditions de travail favorables qui m'ont permis d'avancer dans ma recherche.

C'est avec une grande marque d'estime que je tiens à remercier Jean Clairambault, Mimmo Iannelli et Gauthier Sallet pour avoir participé à l'enrichissement de ma thèse par leurs remarques constructives, ainsi que pour leurs rapports encourageants avec en perspective encore et toujours la recherche scientifique.

Je remercie très fort Mostafa Adimy, Michel Langlais et François-Xavier Mahon. Des remerciements qui, j'en suis certaine, ne sauront être à la hauteur de l'honneur qui m'a été réservé pour examiner ma thèse.

J'adresse également mes sincères remerciements à Jacques Henry de m'avoir accompagnée dans mon parcours d'étudiante et je voudrais lui dire, aujourd'hui, combien j'ai été sensible à ce réconfort manifeste qu'il m'a de tout temps inspiré.

Je continue en ajoutant que tous les qualificatifs aussi significatifs soient-ils que j'aimerais employer ne suffiraient pas à exprimer ma gratitude envers Jean-Baptiste Burie, Arnaud Ducrot, Pierrick Legrand et Pierre Magal pour leurs témoignages de soutien et de sympathie qui ont toujours agrémenté nos relations.

Un grand merci à toute l'équipe de l'UFR Sciences et Modélisation, en particuliers à Boris et Sarah pour l'aide précieuse en informatique.

A tous mes collègues stagiaires, doctorants et post-doctorants j'aimerais dire que je garderai ancrées dans mon coeur leur aimable compagnie, les récréations et l'atmosphère de détente qui nous réunissaient après les longues heures de travail.

Je remercie vivement ma famille de m'avoir aidée et encouragée à suivre la voie que je me suis tracée et à concrétiser le choix pour lequel j'ai opté.

Enfin, je dis merci de tout coeur à tous ceux qui ont eu confiance en moi, et je compte bien les remercier davantage en leur donnant entière satisfaction. . .

Merci de tout coeur à tous. . .



*A mes parents...*



*A tous ceux qui me sont chers...*

# Table des matières

Remerciements	iv
Table des matières	viii
Abréviations	xi
<b>I Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>1 Origine et traitement de la leucémie myéloïde chronique</b>	<b>2</b>
1.1 Cellules souches hématopoïétiques . . . . .	2
1.1.1 L'auto-renouvellement et la différenciation . . . . .	3
1.1.2 Le cycle cellulaire . . . . .	4
1.1.3 La notion de niche . . . . .	6
1.2 Hématopoïèse . . . . .	7
1.3 Cellules sanguines . . . . .	8
1.3.1 Les globules rouges . . . . .	8
1.3.2 Les globules blancs . . . . .	8
1.3.3 Les plaquettes . . . . .	9
1.4 Leucémie myéloïde chronique . . . . .	10
1.4.1 Les leucémies . . . . .	10
1.4.2 Définition de la leucémie myéloïde chronique . . . . .	10
1.4.2.1 Phase chronique . . . . .	11
1.4.2.2 Phase d'accélération . . . . .	11
1.4.2.3 Phase blastique . . . . .	11
1.4.3 Mécanisme moléculaire . . . . .	12
1.5 Traitements de la leucémie myéloïde chronique . . . . .	12
1.5.1 Chimiothérapie palliative . . . . .	12
1.5.2 Interféron . . . . .	13
1.5.3 Greffes . . . . .	13
1.5.4 Imatinib . . . . .	13
1.6 Position du problème biomathématique . . . . .	16

<b>2</b>	<b>Modèles Mathématiques de l'hématopoïèse</b>	<b>18</b>
2.1	Historique des modèles continus . . . . .	18
2.1.1	La croissance définie par Malthus . . . . .	18
2.1.2	La croissance définie par Verhulst . . . . .	19
2.1.3	La croissance définie par Sharpe-Lotka-McKendrick . . . . .	20
2.2	Modélisation de l'hématopoïèse par les équations différentielles ordinaires . . . . .	21
2.2.1	Dynamique cellulaire incontrôlée . . . . .	21
2.2.2	Dynamique cellulaire contrôlée . . . . .	23
2.3	Modélisation de l'hématopoïèse par les équations aux dérivées partielles	26
2.3.1	Dynamique cellulaire incontrôlée . . . . .	26
2.3.2	Dynamique cellulaire contrôlée . . . . .	29
 <b>II Représentation et contrôle de l'hématopoïèse par les équations différentielles ordinaires</b>		<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Dynamique globale des cellules hématopoïétiques</b>	<b>32</b>
3.1	Introduction . . . . .	32
3.2	Modèle de croissance cellulaire . . . . .	34
3.3	Stabilité locale des états d'équilibre . . . . .	36
3.4	Stabilité globale des états d'équilibre . . . . .	41
3.4.1	Scénario 1 . . . . .	41
3.4.2	Scénario 3 . . . . .	43
3.5	Simulations numériques . . . . .	47
3.6	Conclusion . . . . .	51
<b>4</b>	<b>Contrôle optimal de la résistance et la réponse suboptimale</b>	<b>54</b>
4.1	Introduction . . . . .	54
4.2	La dynamique incontrôlée . . . . .	56
4.2.1	Présentation du modèle . . . . .	56
4.2.2	Dynamique globale du modèle . . . . .	57
4.3	Problèmes de contrôle optimal . . . . .	57
4.3.1	<i>Scénario 1 :</i> <i>l'imatinib contrôle la division des CSH cancéreuses</i> . . . . .	58
4.3.2	<i>Scénario 2 :</i> <i>l'imatinib augmente la mortalité des CD cancéreuses</i> . . . . .	59
4.3.3	<i>Scénario 3 :</i> <i>l'imatinib contrôle la division des CSH cancéreuses et augmente la mortalité des CD cancéreuses</i> . . . . .	60
4.3.4	<i>Scénario 4 :</i> <i>l'imatinib augmente la mortalité des CSH cancéreuses</i> . . . . .	61
4.3.5	<i>Scénario 5 :</i> <i>l'imatinib contrôle la prolifération des CD cancéreuses</i> . . . . .	61
4.4	Existence du contrôle optimal . . . . .	62

4.5	Caractérisation du contrôle optimal . . . . .	64
4.6	Simulation numériques . . . . .	65
4.7	Conclusion . . . . .	73
<b>III Représentation et contrôle de l'hématopoïèse par les équations aux dérivées partielles</b>		<b>76</b>
<b>5</b>	<b>Aspect général sur les modèles de l'hématopoïèse et le contrôle optimal</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Modèle d'une population cellulaire structurée en âge</b>	<b>79</b>
6.1	Présentation du modèle . . . . .	79
6.2	Notations et hypothèses . . . . .	80
6.3	Un résultat initial . . . . .	81
6.4	Existence de la solution . . . . .	83
<b>7</b>	<b>Analyse numérique du modèle structuré en âge</b>	<b>89</b>
7.1	Présentation du modèle . . . . .	89
7.2	Convergence des approximations . . . . .	90
7.3	Existence d'une solution faible dans $L^1_{loc}$ . . . . .	96
7.4	Problème de contrôle optimal . . . . .	100
<b>8</b>	<b>Contrôle de la compétition interspécifique entre les cellules</b>	<b>104</b>
8.1	La dynamique des cellules hématopoïétiques . . . . .	104
8.2	Le problème de contrôle optimal . . . . .	106
8.3	Conditions d'optimalité . . . . .	109
8.4	Existence et unicité du contrôle optimal . . . . .	114
8.5	Le problème dual . . . . .	122
8.5.1	La continuité des paramètres . . . . .	124
8.5.2	Expression des variables adjointes . . . . .	128
8.5.3	Propriétés des variables adjointes . . . . .	129
8.6	Le problème auxiliaire . . . . .	134
<b>9</b>	<b>Simulations numériques</b>	<b>137</b>
9.1	Modèle de compétition intraspécifique . . . . .	137
9.2	Modèle de compétition interspécifique . . . . .	139
<b>10</b>	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>145</b>

# Abréviations

<b>CSH</b>	Cellules Souches <b>H</b> ématopoïétiques
<b>CD</b>	Cellules <b>D</b> ifférenciées
<b>LMC</b>	Leucémie Myéloïde <b>C</b> ronique
<b>LAS</b>	Localement <b>A</b> symptotiquement <b>S</b> table
<b>GAS</b>	Globalement <b>A</b> symptotiquement <b>S</b> table
<b>EDO</b>	Equations <b>D</b> ifférentielles <b>O</b> rdinaires
<b>EDP</b>	Equations aux <b>D</b> érivées <b>P</b> artielle
<b>TK</b>	Tyrosine <b>K</b> inase
<b>NK</b>	Natural <b>K</b> illers

# Première partie

## Introduction générale

# Chapitre 1

## Origine et traitement de la leucémie myéloïde chronique

### 1.1 Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches sont présentes au stade embryonnaire et dans l'organisme adulte. Elles se différencient pour produire des cellules matures, et sont capables de se renouveler indéfiniment. On retrouve par exemple les cellules souches hématopoïétiques (CSH) régénérant les cellules du sang, les cellules souches intestinales, les cellules souches nerveuses dans certaines régions du cerveau (hippocampe, zone subventriculaire). Ces cellules jouent un rôle très important dans le développement et le maintien de l'organisme. Elles se développent dès le stade embryonnaire, où elles sont pluripotentes. Le nombre et la virtualité des cellules souches diminuent progressivement, en conséquence, elles ne sont pas nombreuses et sont éparpillées dans l'organisme adulte. Les moyens moléculaires qui régulent le développement des CSH sont encore mal connus. Cependant, on peut établir des tests identifiant l'activité des CSH : il s'agit de transplanter des cellules souches candidates et de vérifier si elles peuvent régénérer le tissu correspondant [15]. On décrit plusieurs types de cellules souches :

Les cellules souches totipotentes sont obtenues par division de l'ovule fécondée. On les retrouve dans les quatre premiers jours du développement de l'embryon.

Les cellules souches pluripotentes découlent de la masse cellulaire interne du blastocyste (stade du développement embryonnaire variant de 5 à 7 jours), et peuvent produire tous les tissus de l'organisme.

Les cellules souches multipotentes retrouvées dans l'embryon et dans l'organisme adulte. Elles produisent plusieurs types de cellules et préservent leur capacité d'auto-renouvellement.

Les cellules souches unipotentes, qui en se renouvelant, produisent un seul type cellulaire, comme celui de la peau ou du foie.

### 1.1.1 L'auto-renouvellement et la différenciation

Dans un tissu normal, on retrouve un équilibre entre le maintien du nombre des cellules souches par auto-renouvellement et l'entrée en différenciation, il s'agit alors d'une homéostasie. Dans plusieurs tissus adultes (épiderme, moelle osseuse, ...), les cellules souches peuvent rester en quiescence plusieurs mois [39, 93]. Suite à un signal physiologique ou un stress important, les cellules souches prolifèrent pour se renouveler ou se différencier. Des suggestions théoriques existent sur le renouvellement et la différenciation des cellules souches (voir la figure 1.1). D'une part, on retrouve la division mitotique asymétrique, pour laquelle les acides ribonucléiques messagers (ARNm) sont répartis de façon inégale entre deux cellules filles. Cette répartition est décisive pour le devenir de la cellule, c'est-à-dire soit le renouvellement ou bien la différenciation. On admet parfois qu'une cellule fille reste liée à la niche pour assurer le renouvellement, tandis que la deuxième cellule fille se différencie en cellule mature du tissu. D'autre part, on retrouve la division symétrique où la cellule souche donne deux cellules filles au même devenir, en produisant soit deux cellules souches, ou bien deux progéniteurs.

Dans plusieurs travaux, on suggère la cohabitation de ces deux modèles [15, 63].

Le mode de division peut être choisi selon les besoins du tissu : asymétrique en cas d'équilibre cellulaire, ou bien symétrique en cas de régénération cellulaire. La division symétrique déséquilibrée peut entraîner l'expansion des cellules souches, voire la formation des tumeurs. On constate ainsi que l'environnement influence certainement le choix du processus d'auto-renouvellement [15]. Les CSH se développent en progéniteurs, qui se différencient et produisent les lignées des globules rouges, globules blancs ou plaquettes. Les progéniteurs se développent en précurseurs dont l'activité essentielle est la division cellulaire. Les précurseurs évoluent en cellules matures qui intègrent la circulation du sang [27].



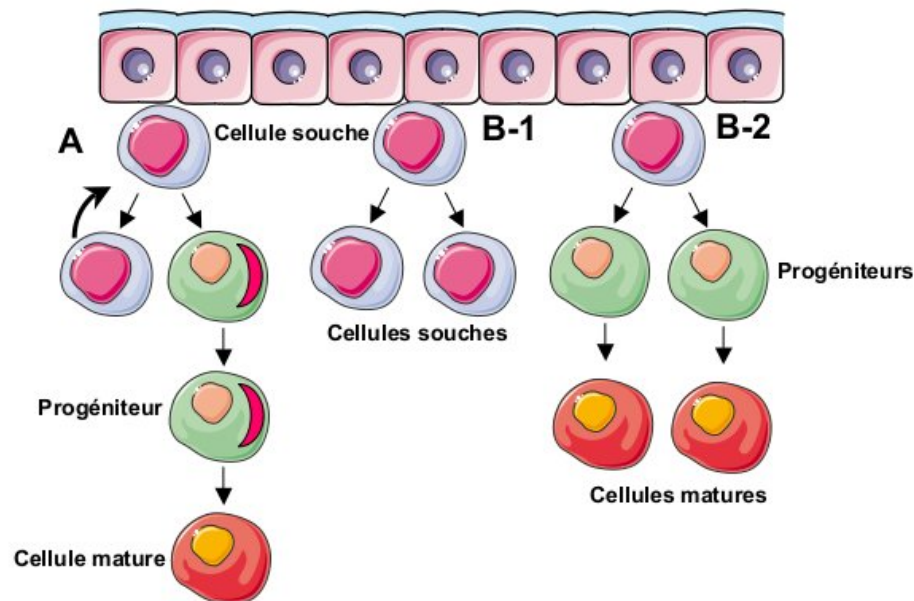


FIGURE 1.1: La division asymétrique (A) et symétrique (B-1 et B-2)

### 1.1.2 Le cycle cellulaire

L'ensemble des processus moléculaires ayant lieu de la production d'une cellule fille à sa division est appelé cycle cellulaire. La prolifération cellulaire est essentielle au développement de l'embryon et au maintien de l'organisme adulte. Le cycle cellulaire est contrôlé par plusieurs protéines qui agissent dans un ordre précis, de la prolifération à la mitose, où la cellule se divise en deux cellules filles. Sous l'influence de signaux mitogènes, les cellules en phase de repos entament la phase de prolifération, dont deux principales phases sont l'interphase et la mitose [27, 59].

#### L'interphase

Durant cette étape, les chromosomes sont répliqués suivant les phases  $G_1$ ,  $S$  et  $G_2$ . La phase  $G_1$  : La désignation  $G_1$  provient du mot anglais *gap*. Durant cette phase, les cellules passent par le point de restriction. C'est un point de non-retour à partir duquel la cellule est irréversiblement engagée dans la division, qui ne dépend plus des facteurs mitogènes.

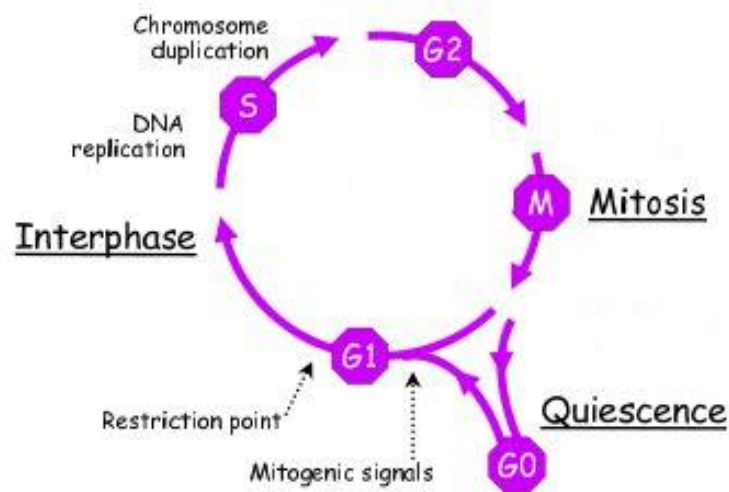


FIGURE 1.2: Les principales phases du cycle cellulaire

La phase  $S$  : au cours de cette phase, la duplication de l'ADN se réalise et chaque chromosome est copié.

La phase  $G_2$  : elle représente une phase de vérification, voire de réparation de l'ADN dupliqué dans la phase  $S$ . Si des dégradations importantes sont détectées, la cellule subit la mort par apoptose.

### La mitose

Durant cette phase, les chromosomes dédoublés se répartissent dans les deux cellules filles. En premier lieu, les chromosomes se condensent. Ensuite, l'enveloppe nucléaire de la cellule se décompose. Les chromosomes s'alignent et se séparent. Alors le noyau et le cytoplasme se séparent. Cela se produit en cinq étapes : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

La phase de quiescence ou de repos, notée par  $G_0$ , succède la mitose. Néanmoins, certaines cellules filles rentrent en phase  $G_1$  avant de retourner en phase  $G_0$ .

Par ailleurs, sous l'effet de signaux antimitogènes, ou en conséquence de la disparition des agents mitogènes, la cellule cesse la prolifération et retourne en phase de quiescence. La durée de cette phase de repos, où l'activité de la cellule se décline,

varie de quelques jours à quelques années. C'est une étape importante pour comprendre la dynamique des CSH, puisque près de 90% de cette population cellulaire est quiescente.

### 1.1.3 La notion de niche

Suite à une greffe des CSH dans des receveurs irradiés, Schofield [79] proposa en 1978 l'existence d'une structure accueillant les cellules souches, qui s'engagent soit vers l'auto-renouvellement ou bien vers la différenciation. L'injection d'une cellule souche dans un tissu endommagé peut entraîner le déplacement de cette cellule vers un autre organe, puis l'intégration du tissu endommagé afin de le rendre fonctionnel. On suggère que les cellules souches reconnaissent et remettent en bon état le tissu lésé [15, 18, 68, 79]. Cette notion de niche a été proposée selon des études sur les CSH; cependant, la première niche de cellules souches a été décrite dans les gonades de *Drosophila* [90, 91]. En effet, des études sur les glandes génitales de *Drosophila* ont montré que l'objectif de la niche est la protection des cellules souches des signaux extérieurs, induisant la différenciation, la prolifération et l'apoptose. La transmission des signaux, de quiescence ou de prolifération, entre la niche et la cellule souche se fait par des interactions ligand<sup>1</sup>/récepteur [15]. En greffant des CSH dans la circulation sanguine, la première étape qui se présente est la migration. C'est l'adhésion des CSH soit dans la diaphyse du fémur, ou bien dans l'épiphyse fémorale ou du genou (voir la figure 1.3). Ces épiphyses sont des zones d'os spongieux formées de trabécules. La moelle osseuse se trouve dans les espaces macroscopiques entre les trabécules<sup>2</sup>. La niche sinusoidale<sup>3</sup> fait un premier appel par sécrétion de facteurs chimotactants (comme CXCL12) afin d'accueillir les CSH. Cette étape est nommée homing ou nichage. Ensuite, les CSH expriment leur récepteur CXCR4. Les cellules CAR, se localisant au voisinage des cellules endothéliales sinusoidales ou endostéales, représentent un élément crucial de la niche des CSH car elles expriment fortement CXCL12 [15, 82]. On admet que les CSH recrutées peuvent rester dans la niche sinusoidale pour proliférer et se différencier, ou bien intégrer la niche endostéale<sup>4</sup>. Cette étape s'appelle le logement, qui se produit suite à la sécrétion de facteurs chimotactants (comme le Stem Cell Factor).

---

1. Molécule caractérisée par sa nature de s'associer à une autre.

2. Endroits riches en vaisseaux sanguins et préférentiels pour le nichage des CSH.

3. Niche suspectée d'accueillir les CSH proliférantes.

4. Partie osseuse supposée héberger les CSH quiescentes. Elle est formée de cellules ostéoblastes, qui sécrètent des facteurs de croissance pour les CSH.

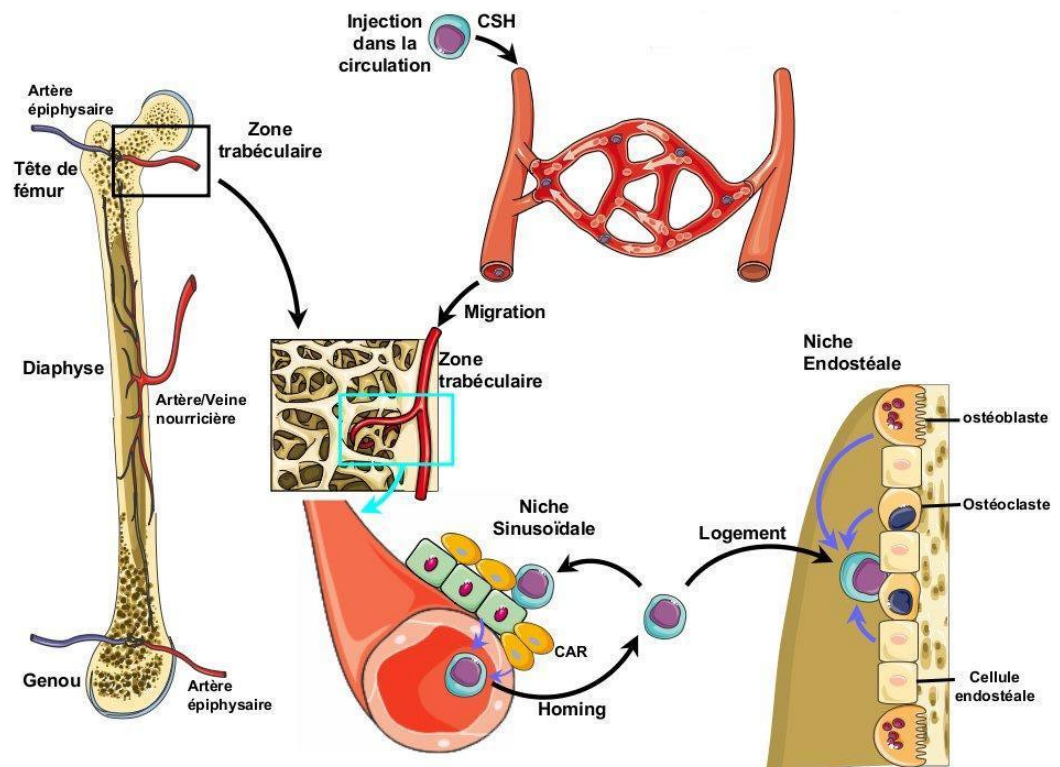


FIGURE 1.3: La migration des CSH du sang vers la moelle osseuse

Les fonctions des niches sinusoidales et endostéales dans l'équilibre quiescence/prolifération et auto-renouvellement/différenciation sont très controversées.

## 1.2 Hématopoïèse

L'hématopoïèse est un mot d'origine grecque, se composant de deux termes : hémato pour "sang" et poïèse pour "création". Ce processus physiologique permet la production des cellules sanguines, à savoir les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Quelques détails sur ces cellules sanguines sont donnés dans la section 1.3. L'hématopoïèse de l'embryon et du fœtus a lieu dans plusieurs organes. On retrouve le sac vitelin comme premier tissu hématopoïétique. Un signe remarquable de l'hématopoïèse est la formation d'ilôts sanguins, qui fusionnent en un réseau vasculaire lié aux vaisseaux sanguins intra-embryonnaire. Alors, une circulation sanguine est fondée. Ensuite, on retrouve l'hématopoïèse dans la région AGM

(Aorte<sup>5</sup>, Gonades<sup>6</sup>, Mésonéphros<sup>7</sup>).

Le développement des premières CSH se réalise dans la région AGM, où les précurseurs peuvent se développer in vitro en cellules sanguines [15, 30, 77].

Par la suite, l'hématopoïèse est active dans le foie, la rate et gagne la moelle osseuse, où la production des cellules hématopoïétiques ait lieu durant toute la vie de l'individu. Cependant, en cas de stress, l'hématopoïèse peut se manifester dans la rate [15]. Par différenciation, la cellule souche hématopoïétique se dirige vers l'une des lignées lymphoïde ou myéloïde (voir la figure 1.4), pour se développer en cellules sanguines.

## 1.3 Cellules sanguines

### 1.3.1 Les globules rouges

Appelés aussi hématies ou érythrocytes, ce sont des cellules dont le cytoplasme est riche en hémoglobine. Elles assurent la circulation de l'oxygène et l'évacuation du dioxyde de carbone dans l'organisme. L'érythropoïèse est le processus de formation des érythrocytes dans la moelle osseuse.

### 1.3.2 Les globules blancs

Nommés par leucocytes, ce sont des cellules du système immunitaire. Elles sont présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdale, végétations adénoïdes et plaques de Peyer), ainsi que dans plusieurs tissus conjonctifs de l'organisme. En cas d'infection ou de réaction inflammatoire, le nombre de leucocytes augmente. Il s'agit alors d'hyperleucocytose. Dans certains cas de leucémie, les globules blancs se multiplient excessivement et provoquent un syndrome de leucostase. On retrouve trois principales classes de leucocytes :

1. Les granulocytes : ou bien polynucléaires, ils sont répartis en trois catégories selon leurs rôles dans la défense de l'organisme. On distingue les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles.

---

5. Artère formée à la base du ventricule gauche du coeur.

6. Glandes génitales qui produisent les gamètes et sécrètent des hormones de reproduction.

7. Rein embryonnaire.

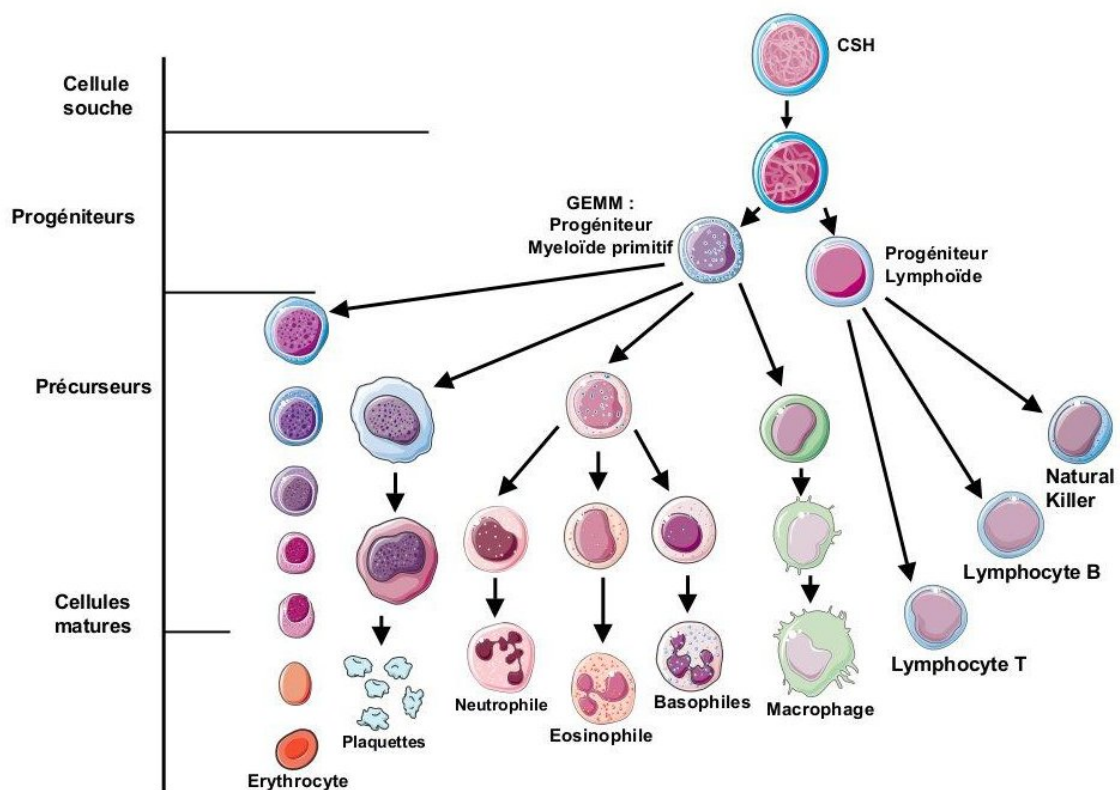


FIGURE 1.4: Hématopoïèse : la formation des différentes lignées cellulaires

2. Les lymphocytes : ce sont des cellules qui réagissent suite à la présence des bactéries ou des cellules cancéreuses. On retrouve les lymphocytes T, lymphocytes B et NK (Natural Killers).
3. Les monocytes : ils possèdent une capacité de destruction et de digestion des corps étrangers (virus, parasites et bactéries), et se multiplient en cas d'infection chronique.

### 1.3.3 Les plaquettes

Appelées thrombocytes, ce sont des éléments obtenus par division du cytoplasme du mégacaryocyte, une cellule de la moelle osseuse. Les thrombocytes sont des petits fragments dépourvus de noyau. Elles ont un rôle important dans l'hémostase. En s'associant à la fibrine, elles forment un caillot qui adhère aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pour les réparer.

## 1.4 Leucémie myéloïde chronique

### 1.4.1 Les leucémies

Les leucémies sont des cancers dûs à une prolifération maligne des cellules sanguines ou de leurs précurseurs dans la moelle osseuse. On les distingue des lymphomes, qui représentent des tumeurs se développant dans les aires lymphoïdes. En l'absence d'un traitement efficace, les cellules leucémiques gagnent la place des cellules normales et se propagent dans d'autres organes, ce qui entraîne le décès du patient. Du point de vue clinique, les leucémies se présentent en deux formes : chronique et aiguë. Par ailleurs, l'origine des cellules leucémiques, qui peut être lymphoïde ou myéloïde, joue un rôle important dans la caractérisation des leucémies [51].

### Les leucémies chroniques

Les personnes âgées sont plus exposées à ces hémopathie, où les cellules leucémiques sont relativement matures et passent dans le sang.

### Les leucémies aiguës

La prolifération intense des cellules immatures du sang caractérise ce type de leucémies, où un grand nombre d'enfants et de jeunes adultes y sont sujets.

### 1.4.2 Définition de la leucémie myéloïde chronique

Un accroissement important du nombre de globules blancs dans le sang du patient est un symptôme révélant la transformation d'une cellule souche pluripotente. Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif, connu par la leucémie myéloïde chronique (LMC), ou bien leucémie myélogène. Cette maladie est causée par une altération chromosomique puisque les chromosomes 9 et 22 présentent une translocation réciproque, formant ainsi le chromosome Philadelphie noté par Ph (voir la figure 1.5). L'exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes est la cause de 5% des cas de cette maladie, dont l'incidence annuelle en France varie de 600 à 1000 cas, et augmente avec l'âge des individus [51]. La LMC évolue en trois

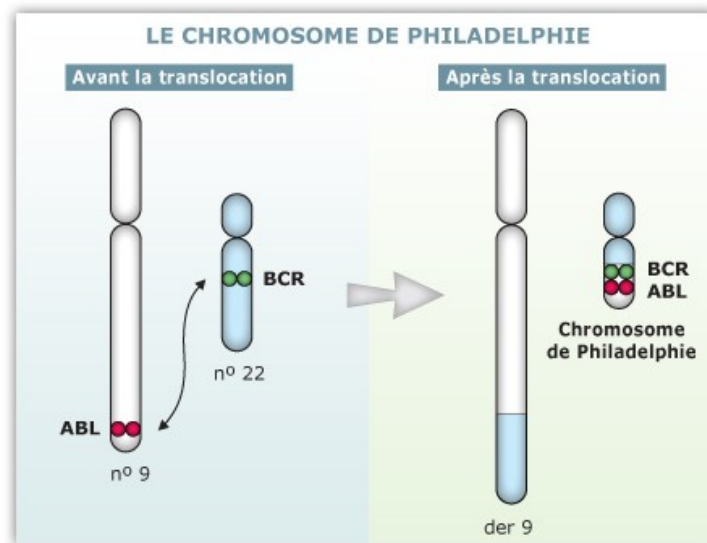


FIGURE 1.5: Formation du chromosome Philadelphie

phases : la première est chronique, la deuxième est une phase d'accélération et la troisième est une phase blastique, où la maladie se transforme en leucémie aiguë.

#### 1.4.2.1 Phase chronique

Durant cette phase, la moitié des patients ne présentent que peu de symptômes. Le nombre des basophiles et des plaquettes augmente, et on retrouve moins de 10% de blastes dans le sang. La durée moyenne de cette phase est de 5 ans.

#### 1.4.2.2 Phase d'accélération

C'est une phase intermédiaire entre la phase chronique et la phase blastique. On retrouve de 15 à 20% de blastes dans le sang. Cette phase dure en moyenne de 6 à 9 mois.

#### 1.4.2.3 Phase blastique

Les signes cliniques durant cette phase ressemblent à ceux d'une leucémie aiguë : fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie et hyperleucocytose. On retrouve plus de 30% de blastes dans le sang et la moelle osseuse. Les



mécanismes moléculaires induisant l'acutisation ne sont pas bien définis. L'augmentation d'activité oncogénique<sup>8</sup> et l'instabilité génétique sont mises en cause.

La gravité de la maladie peut être déterminée selon le score de Sokal. C'est un indice faisant impliquer quatre facteurs : l'âge du patient, la taille de la rate, le pourcentage de blastes dans le sang et la numération des plaquettes. Par exemple, si cet indice est inférieur à 0.8, la survie est estimée à 5 ans. Les chances de survie chutent dans le cas contraire [51].

### 1.4.3 Mécanisme moléculaire

La translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 produit le chromosome Philadelphie. En premier lieu, la région Abl (Abelson) située sur le bras long du chromosome 9 se détache. Sa partie télomérique prend la place de la partie télomérique du bras long du chromosome 22, dans la région Bcr (Breakpoint Cluster Region). Il en résulte la formation d'un chromosome 22 très court, contenant le gène chimérique Bcr-Abl. La synthèse d'ARN messagers hybrides<sup>9</sup> dits chimériques est conservée. L'ARN chimérique est exprimé en une protéine de fusion Bcr-Abl, qui possède un rôle oncogénique, avec une activité tyrosine kinase importante. Plus de détails sont donnés dans [51].

## 1.5 Traitements de la leucémie myéloïde chronique

Dans cette section, nous indiquons les différents traitements de la LMC, ainsi que les niveaux des réponses obtenues. Plus de détails sont donnés dans [51].

### 1.5.1 Chimiothérapie palliative

L'hydroxyurée (Hydréa) est le traitement le moins néfaste, qui aboutit à une rémission hématologique dans environ 70% des cas. Cependant, la rémission cytogénétique est très rare (voir la section 1.5.4 pour des explications sur les niveaux de rémission).

---

8. Les oncogènes représentent une catégorie de gènes relatifs aux pathologies cancéreuses.

9. Qui proviennent du croisement des deux gènes Abl et Bcr.

### 1.5.2 Interféron

C'est le traitement standard depuis 1980, qui donne une rémission hématologique pour 80% des patients. La rémission cytogénétique ne dépasse pas 20% des cas.

### 1.5.3 Greffes

Un traitement pouvant produire une chance importante de guérison est l'allogreffe de la moelle osseuse. Cette greffe est précédée par une chimiothérapie à fortes doses pour détruire les cellules souches du patient. Seulement, elle est réduite aux patients jeunes, trouvant un donneur compatible dans la fratrie. Les patients plus âgés peuvent être traités par le mini-transplant. C'est une nouvelle technique de greffe de la moelle osseuse, en cours d'évaluation et moins toxique. En effet, une chimiothérapie à doses normales et un traitement immunosuppresseur sont administrés au patient afin qu'il accepte le greffon du donneur. Les globules blancs du donneur détruisent alors les cellules leucémiques du patient.

### 1.5.4 Imatinib

#### Mode d'action

Les protéines kinases sont des éléments qui contrôlent la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Elles possèdent un rôle important dans la transduction d'un signal. En effet, la signalisation cellulaire est un mécanisme coordonné, et chaque événement irrégulier peut entraîner la formation d'une tumeur. L'élaboration d'inhibiteurs sélectifs de certaines protéines kinases qui présentent un trouble fonctionnel est une approche thérapeutique encourageante dans le traitement des cancers. L'activation durable de la tyrosine kinase (TK) abelson (c-abl) est une cause de la LMC. Imatinib a démontré une aptitude d'inhibition importante sur l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion bcr-abl [73].

#### Posologie

Le traitement de première ligne est déterminé à 400 mg/jour pour la plupart des patients. Dans certains cas en phase accélérée de la maladie, des doses élevées à 600

mg/jour, voire 800 mg/jour sont prescrites [84]. Une dose de 1000 mg/jour a été administrée dans une étude menée par Deininger et al. [31].

### Niveaux des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire

**La réponse hématologique complète** correspond à l'élimination des signes hématologiques de la LMC. Cela constitue un retour à un taux de plaquettes inférieur à 450 G/L et un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L, la disparition des cellules granuleuses immatures circulantes, la réduction de la basophilie<sup>10</sup> à moins de 5% de la formule sanguine, ainsi que la disparition de la splénomégalie<sup>11</sup>.

**La réponse cytogénétique** est estimée par l'observation des cellules médullaires<sup>12</sup> sur au moins 20 à 30 mitoses.

La réponse cytogénétique complète est définie par la disparition complète des métaphases Ph+<sup>13</sup>.

La réponse cytogénétique partielle est définie par la diminution jusqu'à 35% des métaphases Ph+.

Les patients en réponse cytogénétique majeure présentent soit une réponse complète ou partielle. Cependant, la persistance de plus de 95% de mitoses Ph+ indique l'absence de la réponse cytogénétique. Entre les deux, on retrouve la réponse mineure qui définit la persistance de 36 à 65% de mitoses Ph+, et la réponse minimale qui définit la persistance de 66 à 95% de mitoses Ph+.

**La réponse moléculaire** est évaluée par la quantification du taux de transcrits Bcr-Abl. Le consensus européen recommande l'utilisation des gènes de contrôle Abl ou Bcr, et propose que les résultats soient donnés par le ratio entre le nombre de copies Bcr-Abl, et le nombre de copies du gène de contrôle. La réponse moléculaire majeure est définie par un ratio inférieur ou égal à 0.1%, quant à la réponse moléculaire complète correspond à un transcrit Bcr-Abl non détectable. Le tableau suivant récapitule les caractéristiques de ces réponses [76].

### Evaluation des réponses au traitement

La durée de traitement est un facteur important pour décrire le niveau de la réponse. En effet, l'absence de la réponse hématologique complète à trois mois et de la réponse

10. Présence excessive dans le sang de polynucléaires basophiles, variété de globules blancs

11. Augmentation de volume de la rate (ceci est repérable à la palpation)

12. Qui concerne la moelle osseuse

13. Deuxième phase de la mitose

Tableau I / Critères de réponse au traitement : modalités de surveillance.			
Réponse hématologique complète (RHC)	Réponse cytogénétique (RCy)		Réponse moléculaire (RMo)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquettes &lt; 500 x 10<sup>9</sup>L</li> <li>• Leucocytes &lt; 10 x 10<sup>9</sup>L</li> <li>• Pas de myélémie</li> <li>• Basophiles &lt; 5 %</li> <li>• Pas de splénomégalie</li> </ul>	Complète (RCyC)	Ph+ 0 %	Ratio BCR-ABL / gène de contrôle <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse complète = transcrits non quantifiables et non détectables (RMoC)</li> <li>• Réponse majeure ≤ 0.10 % (RMoM)</li> </ul>
	Partielle (RCyP)	Ph+ 1 - 35 %	
	Mineure (RCyM)	Ph+ 36 - 65 %	
	Minime	Ph+ 66 - 95 %	
	Aucune	Ph+ > 95 %	
	Majeure = complète + partielle (RCyM)		
<b>Suivi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 15 jours jusqu'à obtention de la RHC</li> <li>• Puis tous les 3 mois</li> </ul>	<b>Suivi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 6 mois jusqu'à RCyC</li> <li>• Ensuite tous les 12 mois</li> </ul>	<b>Suivi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 3 mois</li> </ul>	

TABLE 1.1: Critères des réponses au traitement par imatinib

cytogénétique au moins partielle à 12 mois, ou bien complète à 18 mois, définit un échec du traitement. Des études ont démontré que la chance d'obtenir une réponse tardive diminue lorsque le temps passe. On parle alors d'une résistance primaire. La résistance secondaire définit la perte de la réponse hématologique ou bien cytogénétique. Tout en ne satisfaisant pas les critères d'échec, certains patient révèlent une cinétique de réponse trop lente. Il s'agit alors d'une réponse suboptimale [76]. Un résumé est donné dans le tableau suivant.

Tableau II / Evaluation de la réponse à l'Imatinib.			
	Reponse optimale	Réponse suboptimale	Echec
3 mois	RHC	< RHC	Pas de RH
6 mois	RCyP ou RCyC	< RCyP	< RHC ou pas de RCy
12 mois	RCyC	< RCyC	< RCyP
18 mois	RMoM	< RMoM	< RCyC
A tout moment	RCyC stable RMo stable	Perte de RMoM Mutation Non 315 et non P.Loop	Perte de RHC Perte et RCyC Mutation 315 ou P.Loop
R : réponse ; P : partielle ; C : complète ; M : majeure ; H : hématologique ; Cy : cytogénétique ; Mo : moléculaire.			

TABLE 1.2: Evaluation des réponses au traitement

### Résistance à l'imatinib

L'incidence des phénomènes de résistance est variable selon la phase de la maladie : chronique, accélérée ou acutisée. Cette incidence est faible en phase chronique

puisque 95% des patients traités présentent une rémission hématologique, qui évolue en rémission cytogénétique majeure ou complète dans 85% des cas [73]. En revanche, environ un tiers des patients en phase accélérée et deux tiers en phase blastique présentent une résistance hématologique primaire [84]. La résistance est due parfois aux facteurs suivants :

1. Les mutations dans le domaine kinase de Bcr-Abl, dont on a décrit 40 formes différentes. Certaines mutations apparaissent dans la zone de fixation de l'imatinib sur la molécule Bcr-Abl et entraînent la perte complète de l'efficacité du traitement.
2. L'amplification du gène Bcr-Abl dans la cellule Ph+.
3. L'altération de certaines voies de signalisation ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques dans la population clonale Ph+.
4. Le défaut d'entrée de l'imatinib à l'intérieur de la cellule ou l'augmentation de l'efflux de l'imatinib hors de la cellule.

## 1.6 Position du problème biomathématique

La formulation mathématique des problèmes biologiques est une phase importante pour comprendre et prédire la dynamique de la population analysée. Le premier point consiste à modéliser le problème biologique en question. Ce travail peut se faire en regardant les propriétés du problème, puis en construisant un modèle mathématique dont certains principes peuvent être trouvés dans la littérature. A travers l'analyse mathématique et les simulations numériques, on peut établir une liaison avec les observations biologiques.

Dans ce travail de recherche, le développement et le contrôle de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales et cancéreuses, au cours de la leucémie myéloïde chronique, représente notre problème biologique.

L'étude que nous présentons porte sur l'élaboration, l'analyse et le contrôle des modèles mathématiques de l'hématopoïèse, prenant en considération la compétition entre les cellules normales et cancéreuses.

Dans le chapitre 2, après un bref historique sur quelques modèles de base, nous développons des modèles mathématiques d'équations différentielles ordinaires (EDO) et de dérivées partielles (EDP), où l'âge chronologique des cellules, ainsi que la compétition interspécifique, sont pris en considération. Dans ces modèles, nous

représentons l'effet de la thérapie sur les cellules cancéreuses.

Dans le chapitre 3, nous analysons la dynamique globale du système d'EDO, en considérant la capacité d'accueil de la moelle osseuse aux cellules souches hématopoïétiques et cellules en voie de différenciation, appelées dans ce travail par cellules différenciées. Cette étude a fait l'objet d'une publication [7].

Le chapitre 4 est consacré à la représentation de l'effet de l'imatinib sur la dynamique cellulaire décrite par le système d'EDO. Il s'agit d'un problème de contrôle optimal, induisant la dose optimale de l'imatinib nécessaire au rétablissement des patients. Dans les cas des résistances primaire ou secondaire, ainsi qu'en cas d'apparition de la réponse suboptimale, nous déterminons la dose optimale qui limite le développement des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse. Ce travail est publié dans [8].

Dans le chapitre 5, nous citons quelques travaux établis sur la modélisation de l'hématopoïèse. Nous mentionnons le manque d'étude des systèmes d'EDP décrivant l'hématopoïèse, par la théorie de l'optimisation.

Le chapitre 6 est destiné à démontrer que notre modèle d'EDP structuré en âge, et tenant compte de la compétition interspécifique, admet une solution unique et positive.

Dans le chapitre 7, nous discrétisons notre système d'EDP pour construire un schéma numérique, où seulement la compétition intraspécifique est modélisée. Nous démontrons que la solution discrète converge vers la solution faible du système d'EDP. Par ailleurs, nous prouvons l'existence d'un contrôle optimal discret, minimisant le nombre des cellules cancéreuses et le coût du traitement. Notons que cette étude se fait de la même manière lorsque la compétition interspécifique se présente. Ce travail est en révision [9].

Dans le chapitre 8, nous analysons le problème de contrôle optimal pour le système d'EDP, où la compétition interspécifique est prise en considération. Nous démontrons l'existence et l'unicité d'un contrôle optimal, et donnons sa formule en fonction des variables adjointes. Ce travail est envoyé [10].

Le chapitre 9 est consacré aux simulations numériques du système d'EDP. Le schéma numérique est similaire à celui que nous avons développé dans le chapitre 7. La dynamique des cellules souches hématopoïétiques, normales et cancéreuses, ainsi que la dose optimal de l'imatinib, sont représentées selon le choix de l'homéostasie. Une conclusion et des perspectives sont alors données dans le chapitre 10.

# Chapitre 2

## Modèles Mathématiques de l'hématopoïèse

Nous présentons brièvement un historique sur les modèles continus utilisés en dynamique des populations, ainsi que leurs propriétés. Ensuite, nous décrivons les modèles mathématiques de l'hématopoïèse analysés dans ce travail.

### 2.1 Historique des modèles continus

Nous décrivons l'évolution d'une densité de population  $N$  suivant le temps  $t$ . Cette densité est exprimée dans certains cas en termes d'organismes ou d'individus vivants (insectes, cellules, ...) par unité de surface ( $km^2$ , ...) ou de poids ( $kg$ , ...). La conservation de la positivité de la solution est l'une des contraintes de la modélisation. Nous commençons par présenter quelques modèles de croissance souvent utilisés en dynamique des populations.

#### 2.1.1 La croissance définie par Malthus

Malthus étudia en 1798 le problème de développement d'une population  $N$  à l'instant  $t$ , notée par  $N(t)$  [66]. Il proposa un modèle d'évolution avec un taux de croissance constant :

$$\frac{dN}{dt} = (b - d)N \Rightarrow N(t) = N_0 e^{(b-d)t}, \forall t > 0 \quad (2.1)$$

où  $N_0$  est la donnée initiale. Le paramètre  $b$  représente le taux de natalité; c'est le nombre de naissances produites par l'ensemble de la population. Par ailleurs,  $d$  représente le nombre de décès rapporté au nombre d'individus. Ces données statistiques sont estimées suivant une échelle de temps fixée (jour, mois, ...). La progression démographique et l'augmentation des ressources peuvent se réaliser avec des vitesses différentes. En effet, l'étude qualitative du modèle (2.1) montre que :

- La densité de la population tend exponentiellement vers l'infini si  $b > d$ .
- La population ne progresse pas avec le temps dans le cas où  $b = d$ .
- Une décroissance instantanée conduit à l'extinction de la population si  $b < d$ .

### 2.1.2 La croissance définie par Verhulst

Verhulst développa en 1836 sur la base du modèle Malthusien, un modèle considérant la capacité d'accueil de l'environnement  $K$  :

$$\frac{dN}{dt} = (b - d)N \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad N(0) = N_0. \quad (2.2)$$

Le paramètre  $K$  représente le nombre maximal d'individus pouvant subsister ensemble. Ce nombre est lié aux ressources indispensables au développement de la population; en effet, les individus se retrouvent en compétition pour la nourriture, le territoire ou la reproduction par exemple [66]. Suivant l'équation (2.2), un contrôle naturel limite la croissance de la population puisque pour n'importe quelle donnée initiale  $N_0$ , la limite de la solution  $N(t)$

$$N(t) = \frac{N_0 K e^{(b-d)t}}{K + N_0 (e^{(b-d)t} - 1)}$$

montre que

- La densité de la population tend vers  $K$  si  $b > d$ .
- La population ne progresse pas avec le temps dans le cas où  $b = d$ .
- Une décroissance instantanée conduit à l'extinction de la population si  $b < d$ .



### 2.1.3 La croissance définie par Sharpe-Lotka-McKendrick

Le modèle linéaire de Sharpe-Lotka-McKendrick, pour une population structurée en âge est formulé ainsi : soit  $n(t, a)$  la densité de la population respective à l'âge  $a$  et au temps  $t$ . A un instant  $t$ , la population totale des individus d'âge variable entre  $a_1$  et  $a_2$  est donnée par

$$\int_{a_1}^{a_2} n(t, a) da$$

et la population totale de tous les individus est

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

La densité  $n(t, a)$  satisfait le processus de vieillissement

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -m(a)n(t, a) \quad (2.3)$$

où  $m$  est le taux de mortalité dépendant de l'âge.

Le processus de naissance de la population satisfait

$$n(t, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(a)n(t, a) da, \quad t > 0. \quad (2.4)$$

La fonction  $\beta$  est non négative, appelée le taux de fertilité. La formule  $n(t, 0)$  est interprétée par le taux de naissance à l'instant  $t$ .

La condition initiale en âge est représentée par

$$n(0, a) = \varphi(a), \quad a \geq 0. \quad (2.5)$$

La fonction  $\varphi$  est définie positive. En général, l'équation (2.4) n'est pas nécessairement vérifiée à l'instant  $t = 0$  [87]. Dans le cas où cette propriété est satisfaite, alors les équations (2.4) et (2.5) doivent être compatibles, c-à-d

$$\varphi(0) = \int_0^{+\infty} \beta(a)\varphi(a) da. \quad (2.6)$$

## 2.2 Modélisation de l'hématopoïèse par les équations différentielles ordinaires

### 2.2.1 Dynamique cellulaire incontrôlée

Nous considérons les populations des CSH et cellules différenciées (CD). Ces dernières représentent les cellules n'ayant pas les propriétés des CSH. Chaque population est répartie en cellules normales et cellules cancéreuses. Notons par  $x_0(t)$ ,  $x_1(t)$ ,  $y_0(t)$  et  $y_1(t)$ , respectivement, le nombre des CSH normales, CD normales, CSH cancéreuses et CD cancéreuses, à l'instant  $t$ . Les CSH et CD normales sont éliminées avec des taux  $d_0$  et  $d_1$  par jour, respectivement. Les CSH et CD cancéreuses sont éliminées avec des taux  $g_0$  et  $g_1$  par jour, respectivement. Les CSH normales produisent des CD normales avec un taux  $r$  par jour, alors que les CSH cancéreuses produisent des CD cancéreuses avec un taux  $q$  par jour. Les CSH se divisent et produisent des cellules de la même maturité ; ce processus s'appelle l'auto-renouvellement des cellules. Nous supposons que les CSH normales et cancéreuses se divisent avec des taux  $n$  et  $m$  par jour, respectivement. Tous ces paramètres sont positifs et constants.

La compétition des CSH pour l'espace dans la moelle osseuse a été considérée pour les maladies myéloprolifératives [19]. Dingli et Michor [32] ont supposé que les CSH cancéreuses sont en compétition avec les CSH normales et peuvent être moins sensibles à l'effet de l'entassement dans la moelle osseuse.

Dans leur modèle, la régénération des CSH est régie par l'homéostasie, qui contrôle le processus de division selon le nombre total des CSH ( $x_0 + y_0$ ). L'homéostasie des cellules normales est représentée par une fonctionnelle  $\Phi$ , tandis que l'homéostasie des cellules cancéreuses est représentée par une fonctionnelle  $\Psi$ . Nous supposons que ces fonctionnelles sont positives, inversibles et décroissantes par rapport au nombre total des CSH. L'évolution des cellules normales et cancéreuses est décrite par Dingli et Michor [32] ainsi :

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(x_0 + y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g_1 y_1 \end{cases} \quad (2.7)$$

où

$$\Phi(x_0 + y_0) = \frac{1}{1 + c_x(x_0 + y_0)}, \quad \Psi(x_0 + y_0) = \frac{1}{1 + c_y(x_0 + y_0)}.$$

Par ailleurs, Loeffler et Roeder [75] ont proposé un modèle décrivant l'interaction entre les CSH et leur environnement. Ils ont mentionné que les mécanismes de contrôle relatifs aux cellules matures n'ont pas été pris en considération dans leur modèle.

Bondar et al. [16] ont noté que la compétition cellulaire possède un rôle important dans l'homéostasie. Cette compétition est spécifique aux CSH et progéniteurs; elle est contrôlée par le niveau de la phosphoprotéine nucléaire p53 dans les cellules. Quelques détails sur le rôle de p53 dans le cycle cellulaire sont donnés par May et al. [57].

A notre connaissance, aucune étude scientifique n'a été réalisée pour investiguer la dynamique cellulaire lorsque l'homéostasie dépend du nombre des CD, ou bien du nombre des CSH et CD.

Dans notre modèle, l'homéostasie des cellules normales est représentée par une fonctionnelle  $\Phi$  positive, décroissante et inversible, qui régule la division des CSH normales selon trois scénarios. Dans le premier scénario,  $\Phi$  dépend du nombre total des CSH ( $x_0 + y_0$ ). Dans le deuxième scénario,  $\Phi$  dépend du nombre total des CD ( $x_1 + y_1$ ). Dans le dernier scénario,  $\Phi$  dépend du nombre total des CSH et CD ( $x_0 + x_1 + y_0 + y_1$ ).

Une fonctionnelle  $\Psi$  positive, décroissante et inversible décrit l'homéostasie des cellules cancéreuses. Afin de définir  $\Psi$ , nous supposons que l'homéostasie des cellules cancéreuses est efficace au début de l'évolution clinique de la maladie; tandis qu'elle s'incline dans un stade avancé. Ainsi,  $\Psi$  dépend de  $(x_0 + \alpha y_0)$ ,  $(x_1 + \alpha y_1)$  ou  $(x_0 + x_1 + \alpha(y_0 + y_1))$ , où  $\alpha$  est une constante positive appartenant à  $]0, 1[$ , appelée le coefficient de compétition [46].

En conséquence, nous analysons la dynamique des cellules normales et cancéreuses suivant trois scénarios : dans le premier scénario

$$\Phi := \Phi(x_0 + y_0), \quad \Psi := \Psi(x_0 + \alpha y_0)$$

dans le deuxième scénario

$$\Phi := \Phi(x_1 + y_1), \quad \Psi := \Psi(x_1 + \alpha y_1)$$

et dans le troisième scénario

$$\Phi := \Phi(x_0 + x_1 + y_0 + y_1), \quad \Psi := \Psi(x_0 + x_1 + \alpha(y_0 + y_1)).$$

La population possède une donnée initiale positive et évolue suivant ce modèle

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g_1 y_1 \end{cases} \quad (2.8)$$

où  $\varepsilon_1 = 1$  et  $\varepsilon_2 = 0$  dans le premier scénario. Dans le deuxième scénario,  $\varepsilon_1 = 0$  et  $\varepsilon_2 = 1$ . Dans le dernier scénario,  $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 1$ . Nous récapitulons les paramètres du modèle dans le tableau suivant :

Paramètres	Descriptions
$n$	taux de division des CSH normales
$d_0$	taux de mortalité des CSH normales
$r$	taux de production des CD normales
$d_1$	taux de mortalité des CD normales
$m$	taux de division des CSH cancéreuses
$g_0$	taux de mortalité des CSH cancéreuses
$q$	taux de production des CD cancéreuses
$g_1$	taux de mortalité des CD cancéreuses
$\alpha$	coefficient de compétition

(2.9)

### 2.2.2 Dynamique cellulaire contrôlée

Dans cette partie, nous admettons que l'homéostasie dépend seulement du nombre des CSH. La dose du traitement est représentée par une fonction positive  $u$ , qui dépend du temps. Cette fonction est continue par morceaux à cause de l'administration et la dégradation journalières de l'imatinib [88]. Par ailleurs, la toxicité du traitement entraîne une limitation de la dose [31, 84], alors  $u$  est supposée être bornée dans  $[0, u_{max}]$  pour tout instant  $t$  dans  $[0, T]$ , où  $T$  dénote la durée de traitement.

Nous introduisons deux effets non linéaires de l'imatinib  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$ , à valeurs dans  $[0, 1]$ . Le premier effet  $h_1(u)$  inhibe absolument la division des CSH cancéreuses pour une dose intolérable. Cela a un sens puisque dans certains cas, les CSH cancéreuses sont suspectées être insensibles à la thérapie standard ; ainsi, elles sont à l'origine de l'échec du traitement [32, 44, 75]. Du point de vue biologique, un nombre important de CD est produit par prolifération des CD [80]. Nous supposons que l'effet  $h_1(u)$  inhibe complètement la prolifération des CD cancéreuses pour une dose intolérable. Le deuxième effet  $h_2(u)$  réduit la durée de vie des cellules cancéreuses à certaines heures pour une dose intolérable.

L'objectif du traitement est de limiter la croissance des cellules cancéreuses, tout en gardant une toxicité acceptable pour les cellules normales. Ainsi, notre objectif consiste à minimiser le nombre des cellules cancéreuses et réduire la toxicité du traitement. Alors l'ensemble des contrôles admissibles est donné par

$$\mathcal{U} = \{ \text{fonctions continues par morceaux } u(t) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \forall t \in [0, T] \}.$$

Posons  $y_{0s}$  et  $y_{0i}$  les nombres des CSH cancéreuses, sensibles et insensibles au traitement, respectivement. Un problème de contrôle optimal est résolu lorsque nous déterminons une fonction  $u^*(t)$  appartenant à  $\mathcal{U}$ , qui minimise la fonction coût suivante

$$J(u) = \int_0^T [u^2(t) + y_{0s}^2(t) + y_{0i}^2 + y_1^2(t)] dt.$$

Le premier terme de  $J$  est quadratique et représente un coût non linéaire du traitement. D'autres formes de  $J$  existent dans la littérature [29, 54, 67]. Nous admettons que les données initiales sont positives au début de la thérapie ; ensuite, nous analysons les effets non linéaires de l'imatinib sur la dynamique cellulaire suivant les scénarios suivants

1. Scénario 1 : la thérapie contrôle la division des CSH cancéreuses à travers la fonction décroissante  $h_1(u)$ , qui atteint sa valeur maximale 1 pour  $u = 0$ . Cela signifie que les CSH cancéreuses se divisent avec un taux  $m$  en absence de la thérapie. Cependant,  $h_1(u)$  converge vers zéro pour une dose intolérable.
2. Scénario 2 : la thérapie amplifie la mortalité des CD cancéreuses par la fonction croissante  $h_2(u)$ . Cette fonction satisfait  $h_2(0) = 0$ , ce qui signifie que les CD cancéreuses déclinent avec le taux  $g$  en absence de la thérapie. Par ailleurs,  $h_2(u)$  converge vers sa valeur maximale 1 pour une dose intolérable.

3. Scénario 3 : la thérapie contrôle la division des CSH cancéreuses et augmente la mortalité des CD cancéreuses, à travers les fonctions  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$  définies précédemment.
4. Scénario 4 : la thérapie amplifie la mortalité des CSH cancéreuses par la fonction  $h_2(u)$ , pour une proportion  $\beta$  des CSH cancéreuses.
5. Scénario 5 : la thérapie contrôle la prolifération des CD cancéreuses par la fonction  $h_1(u)$  définie précédemment.

Notre modèle est donc de la forme suivante

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) - g_0 y_{0s} - \beta \varepsilon_4 h_2(u) y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g y_1 + (\varepsilon_5 + \varepsilon_6 h_1(u)) g_2 y_1 - \varepsilon_3 h_2(u) y_1 \end{array} \right. \quad (2.10)$$

Dans le cas où toutes les CSH cancéreuses sont ciblées par le traitement, nous avons  $y_{0s} = y_0$  et  $y_{0i} = 0$ . De la même façon, si toutes les CSH cancéreuses sont insensibles au traitement, alors  $y_{0s} = 0$  et  $y_{0i} = y_0$ .

Les paramètres du modèle sont définis dans le tableau (2.9). Par ailleurs, les paramètres  $d$  et  $g$  sont les taux de mortalité des CD normales et cancéreuses, respectivement. Les paramètres  $d_2$  et  $g_2$  sont les taux de prolifération des CD normales et cancéreuses, respectivement. Les constantes  $\varepsilon_i$ ,  $i = 1, \dots, 6$  sont définis dans chaque scénario ainsi :

Scénarios	$\varepsilon_1$	$\varepsilon_2$	$\varepsilon_3$	$\varepsilon_4$	$\varepsilon_5$	$\varepsilon_6$
Scénario 1	0	1	0	0	1	0
Scénario 2	1	0	1	0	1	0
Scénario 3	0	1	1	0	1	0
Scénario 4	1	0	0	1	1	0
Scénario 5	1	0	0	0	0	1

(2.11)

## 2.3 Modélisation de l'hématopoïèse par les équations aux dérivées partielles

Dans cette section, nous présentons la dynamique des CSH normales et cancéreuses en tenant compte de l'âge chronologique de cette population, ainsi que la compétition interspécifique entre les cellules.

### 2.3.1 Dynamique cellulaire incontrôlée

Notons par  $x(t, a)$  et  $y(t, a)$  les densités des CSH normales et cancéreuses d'âge  $a$ , respectivement. Ces densités sont évaluées à l'instant  $t$  et sont exprimées en nombre de cellules par kg en générale [1, 28]. A un instant donné  $t$ , le nombre des CSH normales dont l'âge varie entre  $a_1$  et  $a_2$  est donnée par  $\int_{a_1}^{a_2} x(t, a) da$ .

Notons par  $A$  l'âge maximal de subsistance ou bien la durée de vie maximale des CSH. La population totale des CSH normales à l'instant  $t$  est représentée par

$$X(t) = \int_0^A x(t, a) da,$$

quant à la population totale des CSH cancéreuses à l'instant  $t$  est donnée par

$$Y(t) = \int_0^A y(t, a) da.$$

Nous avons décrit dans la section 2.2.1 l'évolution de ces populations totales en fonction du temps seulement. En effet, le modèle relatif au premier scénario du modèle (3.1) est donné par

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = n\Phi(X + Y)X - d_0X \\ \frac{dY}{dt} = m\Psi(X + \alpha Y)Y - g_0Y. \end{cases} \quad (2.12)$$

Rappelons que  $n$  et  $m$  sont les taux de division des CSH normales et cancéreuses, respectivement. Les taux de mortalité sont  $d_0$  et  $g_0$ . Pour  $\alpha = 1$ , un exemple typique

des fonctionnelles  $\Phi$  et  $\Psi$  est donné dans [60] ainsi :

$$\begin{aligned}\Phi(X + Y) &= \frac{1}{1 + c_1(X + Y)} = \frac{\theta_1}{\theta_1 + (X + Y)}, \quad \theta_1 = 1/c_1 \\ \Psi(X + \alpha Y) &= \frac{1}{1 + c_2(X + \alpha Y)} = \frac{\theta_2}{\theta_2 + (X + \alpha Y)}, \quad \theta_2 = 1/c_2.\end{aligned}\tag{2.13}$$

Les termes qui décrivent le flux des populations normales et cancéreuses sont

$$n\Phi(X + Y)X, \quad m\Psi(X + \alpha Y)Y.$$

Le flux provient de la division cellulaire et décrit le processus de naissance

$$\begin{aligned}x(t, 0) &= \Phi \left( \int_0^A (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) \int_0^A n x(t, a) da \\ y(t, 0) &= \Psi \left( \int_0^A (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) \int_0^A m y(t, a) da.\end{aligned}\tag{2.14}$$

En admettant que le taux de division dépend de l'âge des cellules [4, 36], nous représentons le flux cellulaire par

$$\begin{aligned}x(t, 0) &= \Phi \left( \int_0^A (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) \int_0^A n(a) x(t, a) da \\ y(t, 0) &= \Psi \left( \int_0^A (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) \int_0^A m(a) y(t, a) da.\end{aligned}\tag{2.15}$$

Alors, la dynamique des cellules est intraspécifique puisque le taux de division est propre à la cellule susceptible de se diviser.

Afin de représenter les interactions s'établissant entre les CSH qui se divisent à un âge  $a \in (0, A)$  et l'ensemble des CSH d'âge  $a' \in (0, A)$  qui contrôlent l'homéostasie, nous supposons que les taux de division dépendent à la fois des âges  $a$  et  $a'$ . Il s'agit alors d'un comportement interspécifique, où le flux cellulaire est donné par

$$\begin{aligned}x(t, 0) &= \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da \\ y(t, 0) &= \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da.\end{aligned}\tag{2.16}$$

En supposant que les CSH développent systématiquement leur maturité à travers le temps, le système (2.16) décrit les interactions ayant lieu entre des CSH qui se divisent à une maturité donnée, et les CSH de maturité différente (voir [35] pour un système structuré tenant en compte la maturité des cellules).

La probabilité qu'une cellule normale ou cancéreuse se divise à l'âge  $a$  est donnée



respectivement par

$$P_1(a) = e^{-\int_0^a \Phi \left( \int_0^A k_1(s, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) ds}$$

$$P_2(a) = e^{-\int_0^a \Psi \left( \int_0^A k_2(s, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) ds}.$$

Ces probabilités dépendent du nombre total des CSH et sont modulées par rapport à l'âge des cellules suivant les fonctions d'interaction  $k_1$  et  $k_2$ .

Nous considérons que l'âge s'écoule à la même vitesse que le temps, et que les taux de mortalité des CSH normales et cancéreuses dépendent aussi de l'âge. Dans des modèles plus développés en dynamique des populations, ces taux peuvent dépendre du temps et de la densité globale de la population. La dynamique des CSH normales et cancéreuses est donnée par

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a) x(t, a), & (t, a) \in Q \\ x(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A] \\ x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (2.17)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a) y(t, a), & (t, a) \in Q \\ y(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A] \\ y(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (2.18)$$

Le paramètre  $T$  représente le temps d'existence de la solution  $(x, y)$ , et  $Q = (0, T] \times (0, A]$ . En combinant le système (2.13) et la définition de la fonction de Hill introduite dans [3, 4], nous obtenons une forme générale de  $\Phi$ , pour  $\theta_1 = \theta_2 = \theta$  et  $n \geq 1$

$$\Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right)^n}. \quad (2.19)$$

Concernant la fonctionnelle  $\Psi$ , nous proposons deux scénarios :

– Scénario 1 :

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) = \frac{\alpha_1 \theta + \alpha_2 \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'}{\theta + \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'} \quad (2.20)$$

où  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sont strictement positifs, avec  $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$ .

En posant  $z(t, a) = \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'$ , nous avons

$$\frac{\partial \Psi}{\partial z} = \frac{(\alpha_2 - \alpha_1)\theta}{(\theta + z)^2}$$

ainsi, la fonctionnelle  $\Psi$  est décroissante en  $z$  ssi  $\alpha_2 < \alpha_1$ .

– Scénario 2 :

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right)^n} \quad (2.21)$$

auquel cas la fonctionnelle  $\Psi$  est strictement décroissante en  $z$ .

### 2.3.2 Dynamique cellulaire contrôlée

Le modèle d'évolution des CSH normales et cancéreuses en présence de la thérapie, représente les effets du traitement sur les cellules cancéreuses. Nous définissons une fonction bornée et mesurable  $u(t)$ , qui décrit les effets du traitement à travers le temps. La variable  $u$  prend ses valeurs dans l'intervalle  $[0, 1]$ , où la dose maximale se rapporte à  $u = 1$ , tandis que  $u = 0$  correspond à l'absence de la thérapie. Dans notre modèle, nous admettons que la thérapie contrôle la régénération des CSH cancéreuses. Les effets néfastes de la thérapie sont pris en considération dans la fonction coût

$$J(u) = \int_0^T \int_0^A y^2(t, a) da dt + \int_0^T u^2(t) dt$$

que nous devons minimiser sur l'ensemble des contrôles admissibles  $\mathcal{U}$

$$u \in \mathcal{U} = \{v \in L^\infty(0, T) : 0 \leq v(t) \leq 1\} \quad (2.22)$$

où la dynamique des CSH est donnée par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a)x \\ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a)y \\ x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x + y)(t, a') da' \right) x(t, a) da \\ y(t, 0) = (1 - u(t)) \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x + \alpha y)(t, a') da' \right) y(t, a) da \\ x(0, a) = \varphi_1(a) \\ y(0, a) = \varphi_2(a). \end{array} \right. \quad (2.23)$$

## Deuxième partie

# Représentation et contrôle de l'hématopoïèse par les équations différentielles ordinaires

# Chapitre 3

## Dynamique globale des cellules hématopoïétiques

### 3.1 Introduction

Fonctionnellement définies par des cellules renouvelables, possédant la capacité de produire des cellules sanguines matures, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont localisées dans la moelle osseuse et ont été analysées extensivement depuis leur initiale démonstration en 1960 [89]. L'hématopoïèse est un processus physiologique qui représente la régénération et la différenciation des CSH. La régénération des CSH est le processus de renouvellement des CSH, qui se réalise en deux phases principales : La réplication de l'ADN et la mitose (lorsque la cellule souche se divise en deux cellules filles). Pour les individus sains, les cellules anormales sont détruites par apoptose. La différenciation des CSH correspond à la production des cellules qui intègrent l'une des lignées suivantes : globules rouges, globules blancs et plaquettes. L'hématopoïèse peut révéler des anomalies causant les maladies hématologiques [78]. La LMC est une maladie hématologique fréquente, qui représente approximativement 15% à 20% de tous les cas de leucémie, avec une incidence variant de 1 à 1.5 cas par  $10^5$  individus chaque année [26]. Les mécanismes moléculaires induits dans la LMC sont définis dans [53]. La LMC résulte d'une aberration des chromosomes d'une cellule souche, puisque un échange de particules génétiques entre les chromosomes 9 et 22 fusionne deux gènes : le gène Abl du chromosome 9 et le gène Bcr du chromosome 22. Le gène résultant Bcr-Abl code pour une protéine avec une activité tyrosine kinase et produit une perturbation de l'hématopoïèse. Les

cellules cancéreuses prolifèrent intensément et se propagent dans le sang, induisant une hypertrophie de la rate [53]. Les premiers modèles mathématiques décrivant la dynamique des CSH ont été proposés par Mackey en 1978 [55, 56]. Ces modèles ont été appliqués à la LMC par Colijn, Fortin et Mackey [24, 43]. Les auteurs insistent sur le rôle des CSH dans la dynamique de la LMC. Nous mentionnons aussi les travaux de Adimy et al. [3], Crauste et al. [28] et Pujol-Menjouet et Mackey [71], où la maturité des cellules est prise en considération. D'autres auteurs ont développé des modèles mathématiques pour prédire l'évolution de la LMC. Moore et Li [62] ont considéré un système non linéaire d'EDO pour les cellules cancéreuses et deux types de cellules T. Ledzewicz et Schättler [52] ont analysé un système linéaire d'EDO pour les cellules proliférantes et quiescentes. Dingli et Michor [32] ont investigué un système non linéaire d'EDO pour les CSH et CD. Les CD représentent toutes les cellules ne possédant pas les caractéristiques des CSH. Les modèles décrivant la dynamique des cellules souches peuvent être abstraits puisque cette population n'est pas bien définie.

Spinelli et al. [81] ont mentionné que pour les individus sains, le nombre total des cellules doit être maintenu constant à travers le temps; cet équilibre est atteint soit par apoptose, ou par une activité importante de prolifération (voir aussi [72]). Néanmoins, le nombre total des CSH dans la moelle osseuse est sujet à une controverse. Abkowitz et al. [1] ont donné une large variation de 11200 à 22400 cellules/70 kg, tandis que Dingli et Michor [32] ont estimé 20000 cellules. Voir aussi les travaux de Dingli, Traulsen et Pacheco [33, 34].

Similairement aux travaux de Dingli et Michor [32], nous considérons deux populations cellulaires : CSH et CD. Les cellules possédant l'aberration des chromosomes 9 et 22 sont appelées cellules cancéreuses. Les CSH cancéreuses sont supposées être une source de la maladie et sa rechute après une thérapie réussie [83]. En conséquence, nous supposons que les CD cancéreuses proviennent des CSH cancéreuses par différenciation, alors que les CD normales proviennent des CSH normales. L'homéostasie dans un sens général est une caractéristique du système humain à contrôler les perturbations. C'est un processus dans lequel le niveau d'une substance influence le niveau d'une autre substance [58]. Dans notre travail, nous supposons que l'homéostasie se réalise par les trois scénarios suivants. Dans le scénario 1, les CSH prolifèrent selon le nombre total des CSH. Dans le scénario 2, les CSH prolifèrent selon le nombre des CD. Finalement, dans le scénario 3, les CSH prolifèrent selon le nombre des CSH et CD. Dans tous ces scénarios, l'homéostasie contrôle partiellement la division des CSH cancéreuses. Notons que Dingli et Michor

[32] ont considéré que l'homéostasie dépend seulement du nombre total des CSH, ainsi aucune information sur la coexistence des cellules normales et cancéreuses ne peut être obtenue par leur modèle. L'étude de notre modèle montrera que les cellules normales et cancéreuses ne peuvent pas coexister longtemps. Par ailleurs, nous montrerons que la régénération de l'hématopoïèse normale et la persistance de la LMC sont liées aux taux de division et de mortalité des CSH normales et cancéreuses.

## 3.2 Modèle de croissance cellulaire

Nous considérons les populations des CSH et CD, où chaque population est répartie en cellules normales et cellules cancéreuses, comme nous le décrivons dans la section 2.2.1.

Dans notre modèle, la régénération des CSH est régie par l'homéostasie, qui contrôle le processus de division pour prévenir une croissance exponentielle de la population. La population possède une donnée initiale positive et évolue suivant ce modèle

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g_1 y_1 \end{array} \right. \quad (3.1)$$

où  $\varepsilon_1 = 1$  et  $\varepsilon_2 = 0$  dans le premier scénario. Dans le deuxième scénario,  $\varepsilon_1 = 0$  et  $\varepsilon_2 = 1$ . Dans le dernier scénario,  $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 1$ .

Un exemple typique des fonctionnelles  $\Phi$  et  $\Psi$  est donné par

$$\begin{aligned} \Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)) &= 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)}{K_i} \\ \Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)) &= 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)}{K_i} \end{aligned} \quad (3.2)$$

où  $K_i$ ,  $i = 1, 2, 3$  représente la capacité d'accueil de la moelle osseuse pour chaque scénario. Ainsi, les CSH normales et cancéreuses ont des taux de croissance densité dépendant. Le modèle (3.1) représente un système de Lotka-Volterra (voir [21, 22, 46] pour les modèles décrivant la dynamique des espèces en compétition).

Notre modèle possède un sens biologique si la solution correspondante est non-négative à chaque instant. Considérons le quadrant positif

$$R_+^4 = \{(x_0, x_1, y_0, y_1) \in R^4 : x_0 \geq 0, x_1 \geq 0, y_0 \geq 0, y_1 \geq 0\}$$

qui est positivement invariant pour le modèle (3.1). En effet, les inégalités suivantes

$$\begin{aligned} \frac{dx_0}{dt} \Big|_{x_0=0} &= 0, & \frac{dx_1}{dt} \Big|_{x_1=0} &= r x_0 \geq 0, \\ \frac{dy_0}{dt} \Big|_{y_0=0} &= 0, & \frac{dy_1}{dt} \Big|_{y_1=0} &= q y_0 \geq 0, \end{aligned}$$

montrent que le champ de vecteurs se dirige à l'intérieur de  $R_+^4$ ; alors chaque trajectoire qui commence à l'intérieur de  $R_+^4$ , ne quitte pas ce quadrant à n'importe quel instant suivant.

En plus de l'origine qui représente l'extinction des cellules, chaque scénario produit trois états d'équilibre, dont les composantes sont indiquées par  $c, b$  et  $s$  pour les états chronique, blast et non pathologique :

- L'équilibre chronique correspond à un état positif des CSH et CD. Il décrit la présence simultanée des cellules normales et cancéreuses.
- L'équilibre blast correspond à un état positif des cellules cancéreuses et aucune cellule normale.
- L'équilibre non pathologique correspond à un état positif des cellules normales et aucune cellule cancéreuses.

Dans le modèle (3.1), les équations vérifiées par  $x_1$  et  $y_1$  sont linéaires. Alors, à un état d'équilibre donné, le nombre des CD est proportionnel au nombre des CSH :

$$x_1 = \frac{r}{d_1} x_0, \quad y_1 = \frac{q}{g_1} y_0.$$

Il serait convenable de donner seulement l'expression des états d'équilibre pour les CSH.

**Scénario 1** : l'homéostasie dépend du nombre des CSH

$$\begin{aligned} x_{0,c} &= \frac{\Psi^{-1}(g_0/m) - \alpha \Phi^{-1}(d_0/n)}{(1 - \alpha)}, & y_{0,c} &= \frac{\Phi^{-1}(d_0/n) - \Psi^{-1}(g_0/m)}{(1 - \alpha)} \\ x_{0,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{1}{\alpha} \Psi^{-1}(g_0/m) \\ x_{0,s} &= \Phi^{-1}(d_0/n), & y_{0,s} &= 0 \end{aligned}$$

**Scénario 2** : l'homéostasie dépend du nombre des CD



$$\begin{aligned}
x_{0,c} &= \frac{\Psi^{-1}(g_0/m) - \alpha \Phi^{-1}(d_0/n)}{(1-\alpha)\frac{r}{d_1}}, & y_{0,c} &= \frac{\Phi^{-1}(d_0/n) - \Psi^{-1}(g_0/m)}{(1-\alpha)\frac{q}{g_1}} \\
x_{0,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{g_1}{\alpha q} \Psi^{-1}(g_0/m) \\
x_{0,s} &= \frac{d_1}{r} \Phi^{-1}(d_0/n), & y_{0,s} &= 0
\end{aligned}$$

**Scénario 3** : l'homéostasie dépend du nombre des CSH et CD

$$\begin{aligned}
x_{0,c} &= \frac{\Psi^{-1}(g_0/m) - \alpha \Phi^{-1}(d_0/n)}{(1-\alpha)[1+(r/d_1)]}, & y_{0,c} &= \frac{\Phi^{-1}(d_0/n) - \Psi^{-1}(g_0/m)}{(1-\alpha)[1+(q/g_1)]} \\
x_{0,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{g_1}{\alpha(g_1+q)} \Psi^{-1}(g_0/m) \\
x_{0,s} &= \frac{d_1}{d_1+r} \Phi^{-1}(d_0/n), & y_{0,s} &= 0.
\end{aligned}$$

A partir des expressions de  $\Phi$  et  $\Psi$  données dans (3.2), nous avons

$$\Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) = K_i \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), \quad \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right) = K_i \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.3)$$

Nous remarquons que les états d'équilibre chronique sont en corrélation. La même propriété se produit pour les états d'équilibre blast et non pathologique.

Les états d'équilibre chronique sont positifs ssi

$$\alpha \Phi^{-1}(d_0/n) < \Psi^{-1}(g_0/m) < \Phi^{-1}(d_0/n)$$

La capacité d'accueil peut varier selon la définition de l'homéostasie, tel que le nombre des cellules à l'état d'équilibre soit consistant. Ce concept est développé dans la section 3.5.

### 3.3 Stabilité locale des états d'équilibre

Un état d'équilibre (chronique, blast ou non pathologique) est localement asymptotiquement stable (LAS) si toutes les valeurs propres de la matrice jacobienne  $J$ , sont de parties réelles négatives. Cette approche est investiguée dans les scénarios 1 et 2. Dans le troisième scénario, l'analyse de la stabilité asymptotique locale pour l'état chronique est plus technique. La nature de cet équilibre est obtenue à travers

un résultat de Wang et Li [86], référant à la mesure de Lozinskiï de la matrice seconde additive composée  $J^{[2]}$ . Nous introduisons ci-dessous la matrice jacobienne  $J$  du modèle (3.1)

$$J = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 + nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial x_0} & nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial x_1} & nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial y_0} & nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial y_1} \\ r & -d_1 & 0 & 0 \\ my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial x_0} & my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial x_1} & m\Psi - g_0 + my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial y_0} & my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial y_1} \\ 0 & 0 & q & -g_1 \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Nous évaluons  $J$  en zéro pour obtenir les conditions d'extinction. Ensuite, nous examinons la nature des états d'équilibre chronique, blast et non pathologique dans les scénarios déjà définis.

**Scénario 1 :** Les dérivées partielles de  $\Phi$  et  $\Psi$  en  $x_1$  et  $y_1$  sont nulles, alors

$$J = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 + nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial x_0} & 0 & nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial y_0} & 0 \\ r & -d_1 & 0 & 0 \\ my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial x_0} & 0 & m\Psi - g_0 + my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial y_0} & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 \end{pmatrix}$$

La matrice  $J$  admet deux valeurs propres négatives  $\lambda_1 = -g_1$  et  $\lambda_2 = -d_1$ . Les autres valeurs propres vérifient le système suivant

$$\begin{aligned} \lambda_3 + \lambda_4 &= n\Phi - d_0 + nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial x_0} + m\Psi - g_0 + my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial y_0} \\ \lambda_3 \lambda_4 &= \left( n\Phi - d_0 + nx_0 \frac{\partial\Phi}{\partial x_0} \right) \left( m\Psi - g_0 + my_0 \frac{\partial\Psi}{\partial y_0} \right) - nm x_0 y_0 \frac{\partial\Phi}{\partial y_0} \frac{\partial\Psi}{\partial x_0}. \end{aligned}$$

A l'état d'équilibre chronique,  $n\Phi(x_{0,c} + y_{0,c}) = d_0$  et  $m\Psi(x_{0,c} + \alpha y_{0,c}) = g_0$ , donc

$$\begin{aligned} \lambda_3 + \lambda_4 &= nx_{0,c} \Phi'(x_{0,c} + y_{0,c}) + \alpha my_{0,c} \Psi'(x_{0,c} + \alpha y_{0,c}) < 0 \\ \lambda_3 \lambda_4 &= -(1 - \alpha) nm x_{0,c} y_{0,c} \Phi'(x_{0,c} + y_{0,c}) \Psi'(x_{0,c} + \alpha y_{0,c}) < 0. \end{aligned}$$

Une valeur propre  $\lambda_3$  ou  $\lambda_4$  est positive, ainsi l'état d'équilibre chronique est instable.

L'état d'équilibre blast satisfait  $x_{0,b} = 0$  et  $m\Psi(\alpha y_{0,b}) = g_0$ , alors

$$\begin{aligned} \lambda_3 &= n \Phi(y_{0,b}) - d_0 \\ \lambda_4 &= \alpha m y_{0,b} \Psi'(\alpha y_{0,b}) < 0. \end{aligned}$$

Puisque  $\Phi$  et  $\Psi$  sont décroissantes,  $\lambda_3$  est négative si  $\alpha \Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) < \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)$ .

L'état d'équilibre non pathologique satisfait  $n \Phi(x_{0,s}) = d_0$  et  $y_{0,s} = 0$ , donc

$$\lambda_3 = m \Psi(x_{0,s}) - g_0$$

$$\lambda_4 = n x_{0,s} \Phi'(x_{0,s}) < 0.$$

La valeur propre  $\lambda_3$  est négative si  $\Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) > \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)$ .

**Scénario 2 :** Les dérivées partielles de  $\Phi$  et  $\Psi$  en  $x_0$  et  $y_0$  sont nulles, alors

$$J = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 & n x_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x_1} & 0 & n x_0 \frac{\partial \Phi}{\partial y_1} \\ r & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & m y_0 \frac{\partial \Psi}{\partial x_1} & m\Psi - g_0 & m y_0 \frac{\partial \Psi}{\partial y_1} \\ 0 & 0 & q & -g_1 \end{pmatrix}$$

A l'état d'équilibre chronique,  $J$  admet une ou trois valeurs propres positives puisque le déterminant de  $J$  est négatif

$$\det J = -(1 - \alpha) q r n m x_{0,c} y_{0,c} \Phi'(x_{1,c} + y_{1,c}) \Psi'(x_{1,c} + \alpha y_{1,c}) < 0.$$

A l'état d'équilibre blast, les valeurs propres de  $J$  sont

$$\lambda_1 = n\Phi(y_{1,b}) - d_0, \lambda_2 = -d_1, \lambda_3 + \lambda_4 = -g_1, \lambda_3\lambda_4 = -\alpha m q y_{0,b} \Psi'(\alpha y_{1,b})$$

Ainsi,  $\lambda_1$  est négative si  $\alpha \Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) < \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)$ . Les autres valeurs propres sont négatives.

A l'état d'équilibre non pathologique, les valeurs propres de  $J$  sont données par

$$\lambda_1 = m\Psi(x_{1,s}) - g_0, \lambda_2 = -g_1, \lambda_3 + \lambda_4 = -d_1, \lambda_3\lambda_4 = -n r x_{0,s} \Phi'(x_{1,s})$$

Alors  $\lambda_1$  est négative si  $\Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) > \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)$ . Les autres valeurs propres sont négatives.

**Scénario 3 :** Les dérivées partielles de  $\Phi$  et  $\Psi$  en  $x_0, x_1, y_0$  et  $y_1$  sont strictement négatives. La matrice  $J$  est donnée par (3.4). A l'état d'équilibre chronique, nous

avons

$$J = \begin{pmatrix} h & h & h & h \\ r & -d_1 & 0 & 0 \\ k & k & \alpha k & \alpha k \\ 0 & 0 & q & -g_1 \end{pmatrix}$$

où  $h = nx_{0,c} \Phi'(z_1)$ ,  $k = my_{0,c} \Psi'(z_2)$ ,  $z_1 = x_{0,c} + x_{1,c} + y_{0,c} + y_{1,c}$   
et  $z_2 = x_{0,c} + x_{1,c} + \alpha(y_{0,c} + y_{1,c})$ .

La matrice seconde additive composée de  $J$  est définie ainsi (voir [7, 86])

$$J^{[2]} = \begin{pmatrix} h - d_1 & 0 & 0 & -h & -h & 0 \\ k & h + \alpha k & \alpha k & h & 0 & -h \\ 0 & q & h - g_1 & 0 & h & h \\ k & r & 0 & -d_1 + \alpha k & \alpha k & 0 \\ 0 & 0 & r & q & -d_1 - g_1 & 0 \\ 0 & 0 & k & 0 & k & \alpha k - g_1 \end{pmatrix}.$$

Cette matrice admet une mesure de Lozinskiï positive  $\mu_1(J^{[2]})$ , car le calcul de la mesure suivant la deuxième ligne de  $J^{[2]}$  donne

$$|k| + h + \alpha k + |\alpha k| + |h| + |-h| = -(h + k) > 0.$$

En conséquence,  $J$  admet au moins une valeur propre positive (voir le Théorème 2.3 [86]).

A l'état d'équilibre blast,  $J$  est donnée par (3.4), avec  $x_0 = x_1 = 0$ . Alors

$$\lambda_1 = n \Phi(y_{0,b} + y_{1,b}) - d_0, \lambda_2 = -d_1, \lambda_3 + \lambda_4 = \alpha my_{0,b} \Psi'(\alpha(y_{0,b} + y_{1,b})) - g_1,$$

$$\lambda_3 \lambda_4 = -(g_1 + q) \alpha my_{0,b} \Psi'(\alpha(y_{0,b} + y_{1,b})).$$

La valeur propre  $\lambda_1$  est négative si  $\alpha \Phi^{-1}(\frac{d_0}{n}) < \Psi^{-1}(\frac{g_0}{m})$ . Les autres valeurs propres sont négatives.

A l'état d'équilibre non pathologique,  $J$  est donnée par (3.4), avec  $y_0 = y_1 = 0$ . Ainsi

$$\lambda_1 = m \Psi(x_{0,s} + x_{1,s}) - g_0, \lambda_2 = -g_1, \lambda_3 + \lambda_4 = nx_{0,s} \Phi'(x_{0,s} + x_{1,s}) - d_1,$$

$$\lambda_3 \lambda_4 = -(d_1 + r) nx_{0,s} \Phi'(x_{0,s} + x_{1,s}).$$

Alors,  $\lambda_1$  est négative si  $\Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right) > \Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)$ . Les autres valeurs propres sont négatives.

*Remarque 3.1.* L'étude précédente montre que dans tous les scénarios, l'état d'équilibre chronique est instable. De plus, l'état d'équilibre blast est LAS si

$$R_1 := \frac{\Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)}{\alpha \Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right)} > 1 \quad (3.5)$$

et l'état d'équilibre non pathologique est LAS si

$$R_2 := \frac{\Psi^{-1}\left(\frac{g_0}{m}\right)}{\Phi^{-1}\left(\frac{d_0}{n}\right)} < 1. \quad (3.6)$$

Les conditions (3.5) et (3.6) sont suffisantes pour la stabilité asymptotique locale des états d'équilibre blast et non pathologique. Les fonctionnelles  $\Phi$  et  $\Psi$  sont définies dans le système (3.2), et les fonctions  $\Phi^{-1}$  et  $\Psi^{-1}$  sont définies par le système (3.3). Soit  $\tau_l = 1/g_0$  (resp.  $\tau_n = 1/d_0$ ) la durée de vie des CSH cancéreuses (resp. normales), et  $\mu_l = 1/m$  (resp.  $\mu_n = 1/n$ ) le temps nécessaire à la division des CSH cancéreuses (resp. normales).

La condition  $R_1 > 1$  signifie que

$$(1 - \alpha) + \alpha \frac{\mu_n}{\tau_n} > \frac{\mu_l}{\tau_l}$$

alors le rapport entre le temps de division et la durée de vie des CSH cancéreuses, est inférieur à une constante, plus le même rapport concernant les cellules normales, multiplié par  $\alpha$ .

De la même façon, la condition  $R_2 < 1$  donne

$$\frac{\mu_n}{\tau_n} < \frac{\mu_l}{\tau_l}$$

ainsi, le rapport entre le temps de division et la durée de vie des CSH normales est inférieur au même rapport concernant les cellules cancéreuses.

Les inégalités (3.5) et (3.6) peuvent être vérifiées simultanément, alors nous avons prouvé le résultat suivant

**Théorème 3.2.** *Pour toute donnée initiale positive, le système (3.1) admet une seule solution positive définie pour  $t$  positif; de plus*

1. *L'origine est LAS si  $n\Phi(0)$  et  $m\Psi(0)$  sont inférieurs aux taux de mortalité  $d_0$  et  $g_0$ , respectivement.*

2. L'état d'équilibre chronique est un point selle, alors la coexistence des cellules normales et cancéreuses ne se maintient pas longtemps.
3. Les états d'équilibre blast et non pathologique sont à la fois LAS si  $R_2 < 1 < R_1$ .
4. L'état d'équilibre blast est l'unique état LAS, c-à-d l'état d'équilibre non pathologique est instable si  $R_2 > 1$ .
5. L'état d'équilibre non pathologique est l'unique état LAS, c-à-d l'état d'équilibre blast est instable si  $R_1 < 1$ .

### 3.4 Stabilité globale des états d'équilibre

Dans cette section, nous analysons la stabilité asymptotique globale des états d'équilibre blast et non pathologique dans les scénarios 1 et 3. Dans le scénario 2, nous n'arrivons pas à prouver que la solution est bornée et seulement des simulations numériques montreront la stabilité asymptotique globale des états d'équilibre blast et non pathologique. Nous mentionnons que ces états d'équilibre sont à la fois LAS lorsque  $R_2 < 1 < R_1$ . Dans ce cas, la dynamique dépend de la donnée initiale des CSH et elle est illustrée par des simulations numériques.

#### 3.4.1 Scénario 1

Plusieurs auteurs définissent l'homéostasie par une fonctionnelle des CSH quiescentes [3, 71]. Dans notre modèle, la dynamique des cellules normales et cancéreuses évolue suivant ce système

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \left( 1 - \frac{x_0 + y_0}{K_1} \right) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \left( 1 - \frac{x_0 + \alpha y_0}{K_1} \right) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g_1 y_1 \end{cases} \quad (3.7)$$

Nous avons montré dans la section 3.2 que le quadrant positif  $R_+^4$  est positivement invariant, alors nous avons

$$\begin{aligned}\frac{dx_0}{dt} &\leq n \left(1 - \frac{x_0}{K_1}\right) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dy_0}{dt} &\leq m \left(1 - \frac{\alpha y_0}{K_1}\right) y_0 - g_0 y_0.\end{aligned}\tag{3.8}$$

L'intégration du système (3.8) implique que les variables d'états  $x_0$  et  $y_0$  sont bornées pour  $t$  assez grand

$$\begin{aligned}x_0(t) &\leq \max \left\{x_0(0), K_1 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right)\right\} := b_1 \\ y_0(t) &\leq \max \left\{y_0(0), \frac{K_1}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)\right\} := b_2.\end{aligned}\tag{3.9}$$

Ainsi,  $B_1 := \{(x_0, y_0) \in R^2 : 0 \leq x_0 \leq b_1, 0 \leq y_0 \leq b_2\}$  est un ensemble fermé et positivement invariant pour le système (3.10)

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \left(1 - \frac{x_0 + y_0}{K_1}\right) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \left(1 - \frac{x_0 + \alpha y_0}{K_1}\right) y_0 - g_0 y_0. \end{cases}\tag{3.10}$$

Par ailleurs, nous avons le résultat suivant

**Lemme 3.3.** *Le système (3.10) n'admet pas de cycles limites dans  $\text{Int } B_1$ .*

*Démonstration.* Nous considérons la fonctionnelle  $M = \frac{1}{x_0 y_0}$  telle que

$$L := \frac{\partial}{\partial x_0} \left( M \frac{dx_0}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial y_0} \left( M \frac{dy_0}{dt} \right) = -\frac{n}{K_1 y_0} - \frac{\alpha m}{K_1 x_0}.$$

La positivité des paramètres implique que  $L$  est négative sur  $\text{Int } B_1$ ; donc le critère de Bendixson-Dulac est satisfait. En conséquence,  $\text{Int } B_1$  ne contient pas de cycles limites.  $\square$

Maintenant, nous pouvons énoncer le résultat de stabilité asymptotique globale pour le système (3.10).

**Théorème 3.4.** *Pour toute donnée initiale positive  $(x_0(0), y_0(0))$ , le système (3.10) admet une solution unique et positive, définie pour  $t$  positif. De plus*

1. L'état d'équilibre blast  $(0, y_{0,b})$  est globalement asymptotiquement stable (GAS) si  $R_2 > 1$ .
2. L'état d'équilibre non pathologique  $(x_{0,s}, 0)$  est GAS si  $R_1 < 1$ .

La stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre blast  $(0, 0, y_{0,b}, y_{1,b})$  du système (3.7) est obtenue par intégration du modèle (3.11), avec  $R_2 > 1$

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -d_1 x_1 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_{0,b} - g_1 y_1 \end{cases} \quad (3.11)$$

il est clair que  $x_1(t) \rightarrow 0$  et  $y_1(t) \rightarrow \frac{q}{g_1} y_{0,b}$ , quand  $t \rightarrow \infty$ .

D'une manière similaire, la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre non pathologique  $(x_{0,s}, x_{1,s}, 0, 0)$  du système (3.7) est obtenue par intégration du modèle (3.12), quand  $R_1 < 1$

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = r x_{0,s} - d_1 x_1 \\ \frac{dy_1}{dt} = -g_1 y_1 \end{cases} \quad (3.12)$$

il est clair que  $x_1(t) \rightarrow \frac{r}{d_1} x_{0,s}$  et  $y_1(t) \rightarrow 0$ , lorsque  $t \rightarrow \infty$ .

### 3.4.2 Scénario 3

Nous analysons la stabilité asymptotique globale des états d'équilibre blast et non pathologique dans le scénario 3. L'évolution des cellules normales et cancéreuses est donnée par le modèle suivant

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \left( 1 - \frac{x_0 + x_1 + y_0 + y_1}{K_3} \right) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \left( 1 - \frac{x_0 + x_1 + \alpha (y_0 + y_1)}{K_3} \right) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g_1 y_1 \end{cases} \quad (3.13)$$

Pour une signification biologique, nous vérifions que la solution du modèle (3.13) est bornée pour tout  $t > 0$ . Selon la section 3.2, le quadrant positif  $R_+^4$  est positivement



invariant, alors nous avons

$$\begin{aligned}
\frac{dx_0}{dt} &\leq n \left(1 - \frac{x_0}{K_3}\right) x_0 - d_0 x_0 \\
\frac{dx_1}{dt} &= r x_0 - d_1 x_1 \\
\frac{dy_0}{dt} &\leq m \left(1 - \frac{y_0}{K_3}\right) y_0 - g_0 y_0 \\
\frac{dy_1}{dt} &= q y_0 - g_1 y_1
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Nous définissons  $B_2 := \{(x_0, x_1, y_0, y_1) \in R_+^4 : x_0 \leq b_1, x_1 \leq c_1, y_0 \leq b_2, y_1 \leq c_2\}$ , un ensemble fermé et positivement invariant pour le système (3.13), où  $b_1$  et  $b_2$  sont donnés dans (3.9), et

$$c_1 = x_1(0) + \frac{rb_1}{d_1}, \quad c_2 = y_1(0) + \frac{qb_2}{g_1}.$$

Maintenant, nous analysons la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre non pathologique du système (3.13) lorsque  $R_1 < 1$ . L'argument utilisé est similaire à celui donné dans [22]. Tout d'abord, les composantes de l'état d'équilibre non pathologique

$$x_{0,s} = \frac{d_1}{d_1 + r} K_3 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), \quad x_{1,s} = \frac{r}{d_1 + r} K_3 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), \quad y_{0,s} = 0, \quad y_{1,s} = 0$$

vérifient

$$n - d_0 = \frac{n}{K_3}(x_{0,s} + x_{1,s})$$

alors, nous récrivons le modèle (3.13) sous la forme suivante

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dx_0}{dt} &= \left[ -\frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{n}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{n}{K_3}(y_0 + y_1) \right] x_0 \\
\frac{dx_1}{dt} &= [x_1(x_0 - x_{0,s}) - x_0(x_1 - x_{1,s})] \frac{r}{x_{1,s}} \\
\frac{dy_0}{dt} &= \left[ m - g_0 - \frac{m}{K_3}(x_{0,s} + x_{1,s}) - \frac{m}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{m}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{\alpha m}{K_3}(y_0 + y_1) \right] y_0 \\
\frac{dy_1}{dt} &= qy_0 - g_1 y_1.
\end{aligned} \right. \tag{3.15}$$

Nous construisons ensuite une fonctionnelle de Lyapunov

$$V = \alpha_1(x_0 - x_{0,s}) - \alpha_1 x_{0,s} \ln \frac{x_0}{x_{0,s}} + \alpha_2(x_1 - x_{1,s}) - \alpha_2 x_{1,s} \ln \frac{x_1}{x_{1,s}} + \alpha_3 y_0 + \alpha_4 y_1^2$$

où  $\alpha_i, i = 1, \dots, 4$  représentent des constantes positives, qui seront déterminées par la suite. Evidemment,  $V$  est définie et continue par rapport aux variables  $x_0, x_1, y_0$  et  $y_1$ .

La différentielle de  $V$  le long de la solution du modèle (3.15) se présente ainsi

$$\begin{aligned} DV &= \frac{\alpha_1}{x_0}(x_0 - x_{0,s})\frac{dx_0}{dt} + \frac{\alpha_2}{x_1}(x_1 - x_{1,s})\frac{dx_1}{dt} + \alpha_3\frac{dy_0}{dt} + 2\alpha_4y_1\frac{dy_1}{dt} \\ DV &= \alpha_1(x_0 - x_{0,s}) \left[ -\frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{n}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{n}{K_3}(y_0 + y_1) \right] \\ &\quad + \frac{\alpha_2}{x_1} \frac{r}{x_{1,s}}(x_1 - x_{1,s}) [x_1(x_0 - x_{0,s}) - x_0(x_1 - x_{1,s})] \\ &\quad + \alpha_3y_0 \left[ m - g_0 - \frac{m}{K_3}(x_{0,s} + x_{1,s}) - \frac{m}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{m}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{\alpha m}{K_3}(y_0 + y_1) \right] \\ &\quad + 2\alpha_4y_1 [qy_0 - g_1y_1]. \end{aligned}$$

L'expression  $m - g_0 - \frac{m}{K_3}(x_{0,s} + x_{1,s})$  est strictement négative lorsque  $R_1 < 1$ . En conséquence

$$\begin{aligned} DV &< \alpha_1(x_0 - x_{0,s}) \left[ -\frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{n}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{n}{K_3}(y_0 + y_1) \right] \\ &\quad + \frac{\alpha_2}{x_1} \frac{r}{x_{1,s}}(x_1 - x_{1,s}) [x_1(x_0 - x_{0,s}) - x_0(x_1 - x_{1,s})] \\ &\quad + \alpha_3y_0 \left[ -\frac{m}{K_3}(x_0 - x_{0,s}) - \frac{m}{K_3}(x_1 - x_{1,s}) - \frac{\alpha m}{K_3}(y_0 + y_1) \right] \\ &\quad + 2\alpha_4y_1 [qy_0 - g_1y_1]. \end{aligned}$$

Nous supposons que

$$\alpha_1 \frac{n}{K_3} = \alpha_2 \frac{r}{x_{1,s}}, \quad \alpha_3 \frac{\alpha m}{K_3} = 2\alpha_4 q. \quad (3.16)$$

il s'ensuit que

$$\begin{aligned} DV &< -\alpha_1 \frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s})^2 - \frac{\alpha_2}{x_1} \frac{r}{x_{1,s}}x_0(x_1 - x_{1,s})^2 - \alpha_3 \frac{\alpha m}{K_3}y_0^2 - 2\alpha_4 g_1y_1^2 \\ &\quad - \left( \alpha_1 \frac{n}{K_3} + \alpha_3 \frac{m}{K_3} \right) (x_0 - x_{0,s})y_0 - \alpha_1 \frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s})y_1 - \alpha_3 \frac{m}{K_3}(x_1 - x_{1,s})y_0. \end{aligned}$$

En introduisant les valeurs absolues  $|x_0 - x_{0,s}|$  et  $|x_1 - x_{1,s}|$ , l'inégalité précédente donne

$$\begin{aligned} DV &< -\alpha_1 \frac{n}{K_3}(x_0 - x_{0,s})^2 - \frac{\alpha_2}{x_1} \frac{r}{x_{1,s}}x_0(x_1 - x_{1,s})^2 - \alpha_3 \frac{\alpha m}{K_3}y_0^2 - 2\alpha_4 g_1y_1^2 \\ &\quad + \left( \alpha_1 \frac{n}{K_3} + \alpha_3 \frac{m}{K_3} \right) |x_0 - x_{0,s}| y_0 + \alpha_1 \frac{n}{K_3}|x_0 - x_{0,s}| y_1 + \alpha_3 \frac{m}{K_3}|x_1 - x_{1,s}| y_0. \end{aligned}$$

Notons par  $Z = (|x_0 - x_{0,s}|, |x_1 - x_{1,s}|, y_0, y_1)$ , alors la différentielle de  $V$  satisfait

$$DV < ZBZ^T$$

où

$$B = \begin{pmatrix} -\alpha_1 \frac{n}{K_3} & 0 & \alpha_1 \frac{n}{K_3} & \frac{\alpha_1}{2} \frac{n}{K_3} \\ 0 & -\alpha_2 \frac{rx_0}{x_1 x_{1,s}} & \frac{\alpha_3}{2} \frac{m}{K_3} & 0 \\ \alpha_3 \frac{m}{K_3} & \frac{\alpha_3}{2} \frac{m}{K_3} & -\alpha_3 \frac{\alpha m}{K_3} & 0 \\ \frac{\alpha_1}{2} \frac{n}{K_3} & 0 & 0 & -2\alpha_4 g_1 \end{pmatrix}.$$

En posant

$$n \alpha_1 = m \alpha_3 \quad (3.17)$$

nous obtenons l'existence d'une matrice diagonale positive  $D = \text{diag}(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4)$  telle que  $B$  soit de la forme suivante

$$B = \frac{1}{2} (DG + G^T D)$$

où

$$G = (g_{ij})_{1 \leq i, j \leq 4} = \begin{pmatrix} -\frac{n}{K_3} & 0 & 2\frac{n}{K_3} & \frac{n}{K_3} \\ 0 & -\frac{rx_0}{x_1 x_{1,s}} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{m}{K_3} & -\frac{\alpha m}{K_3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -2g_1 \end{pmatrix}.$$

Notons que  $(-G)$  est une M-matrice puisque  $(-g_{ij}) \leq 0$  pour  $i \neq j$ ,  $i, j = 1, \dots, 4$  et les valeurs propres de  $(-G)$

$$\lambda_1 = \frac{n}{K_3}, \lambda_2 = \frac{rx_0}{x_1 x_{1,s}}, \lambda_3 = \frac{\alpha m}{K_3}, \lambda_4 = 2g_1$$

sont positives.

Le Lemme 3.5 [12] implique que la matrice  $B$  est définie négative.

**Lemme 3.5.** *Si  $A$  est une M-matrice, alors il existe une matrice positive diagonale  $D = \text{diag}(d_1, d_2, d_3, d_4)$ ,  $d_i > 0, i = 1, \dots, n$  tel que la matrice  $\frac{1}{2}(DA + A^T D)$  est définie positive.*

En conséquence,  $DV$  est strictement négative pour toutes variables positives  $x_0, x_1, y_0$  et  $y_1$ , à l'exception du point  $(x_{0,s}, x_{1,s}, 0, 0)$  où  $DV = 0$ . Posons  $\alpha_1 = \frac{K_3}{n}$  pour obtenir  $\alpha_i, i = 2, 3, 4$  à partir des équations (3.16)-(3.17).

L'étude précédente montre que

$$V = \frac{K_3}{n} (x_0 - x_{0,s}) - \frac{K_3}{n} x_{0,s} \ln \frac{x_0}{x_{0,s}} + \frac{x_{1,s}}{r} (x_1 - x_{1,s}) - \frac{x_{1,s}^2}{r} \ln \frac{x_1}{x_{1,s}} + \frac{K_3}{m} y_0 + \frac{\alpha}{2q} y_1^2$$

satisfait le Théorème de Lyapunov pour la stabilité asymptotique, donc l'état d'équilibre non pathologique est GAS lorsque  $R_1 < 1$ .

La stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre blast du système (3.13) est obtenue par le même argument quand  $R_2 > 1$ . En premier lieu, les composantes de l'état d'équilibre blast

$$x_{0,b} = 0, x_{1,b} = 0, y_{0,b} = \frac{g_1}{\alpha(g_1 + q)} K_3 \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), y_{1,b} = \frac{q}{\alpha(g_1 + q)} K_3 \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)$$

vérifient

$$m - g_0 = \frac{\alpha m}{K_3} (y_{0,b} + y_{1,b})$$

alors nous récrivons le modèle (3.13) sous la forme suivante

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = \left[ n - d_0 - \frac{n}{K_3} (y_{0,b} + y_{1,b}) - \frac{n}{K_3} (x_0 + x_1) - \frac{n}{K_3} (y_0 - y_{0,b}) - \frac{n}{K_3} (y_1 - y_{1,b}) \right] x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = \left[ -\frac{m}{K_3} (x_0 + x_1) - \frac{\alpha m}{K_3} (y_0 - y_{0,b}) - \frac{\alpha m}{K_3} (y_1 - y_{1,b}) \right] y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = [y_1 (y_0 - y_{0,b}) - y_0 (y_1 - y_{1,b})] \frac{q}{y_{1,b}}. \end{array} \right. \quad (3.18)$$

L'expression  $n - d_0 - \frac{n}{K_3} (y_{0,b} + y_{1,b})$  est négative lorsque  $R_2 > 1$ . En conséquence, nous pouvons déterminer des constantes positives  $\alpha_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$  tel que

$$V = \alpha_1 x_0 + \alpha_2 x_1^2 + \alpha_3 (y_0 - y_{0,b}) - \alpha_3 y_{0,b} \ln \frac{y_0}{y_{0,b}} + \alpha_4 (y_1 - y_{1,b}) - \alpha_4 y_{1,b} \ln \frac{y_1}{y_{1,b}}$$

satisfasse le Théorème de Lyapunov pour la stabilité asymptotique, donc l'état d'équilibre blast est GAS quand  $R_2 > 1$ .

### 3.5 Simulations numériques

Dans cette section, nous illustrons la dynamique cellulaire pour  $t$  assez grand, dans chaque scénario. En commençant par des valeurs positives différentes pour les cellules normales et cancéreuses, nous montrons soit la stabilité asymptotique globale de l'un des états d'équilibre non pathologique et blast, ou bien la stabilité asymptotique locale de ces deux états d'équilibre. Notons par c.s.n les CSH normales, c.d.n les CD normales, c.s.c les CSH cancéreuses et c.d.c les CD cancéreuses. Les

paramètres du modèle décrivant la dynamique des CSH et CD normales sont donnés dans [32].

Paramètres	Descriptions	Valeurs	Unités	Références
$n$	taux de division des c.s.n	0.005	/jour	[32]
$d_0$	taux de mortalité des c.s.n	0.002	/jour	[32]
$r$	taux de production des c.d.n	$1.065 \times 10^7$	/jour	[32]
$d_1$	taux de mortalité des c.d.n	1	/jour	[32]
$g_0$	taux de mortalité des c.s.c	0.002	/jour	estimé
$q$	taux de production des c.d.c	$1.065 \times 10^7$	/jour	estimé
$g_1$	taux de mortalité des c.d.c	1	/jour	estimé
$\alpha$	coefficient de compétition	0.1		estimé

Les CSH normales se divisent en période de 200 jours et subsistent pendant 500 days, alors les taux de division et de mortalité  $n$  et  $d_0$  sont estimés à  $1/200$  et  $1/500$  par jour, respectivement. Ces estimations sont basées sur des travaux de Michor et al. [61]. Les CD normales sont produites par les CSH normales avec un taux  $r = 1.065 \times 10^7$  par jour, et disparaissent avec un taux  $d_1 = 1$  par jour [32]. Dans la section 3.4, nous avons montré que les conditions de stabilité d'un état d'équilibre sont indépendantes aussi bien des taux de différenciation  $r$  et  $q$ , que des taux de mortalité  $d_1$  et  $g_1$ ; pour cette raison nous supposons que  $r = q$  et  $d_1 = g_1$ . De cette manière, l'absence des données pour  $q$  et  $g_1$  est surmonté. En admettant que les CSH normales et cancéreuses disparaissent avec le même taux  $d_0 = g_0$ , nous obtenons la valeur du taux de division des CSH cancéreuses, à partir des conditions sur  $R_1$  et  $R_2$ . En effet, l'état d'équilibre blast est GAS si  $R_2 > 1$ , cela signifie que  $m > n = 0.005$ . L'état d'équilibre non pathologique est GAS si  $R_1 < 1$ , ce qui est équivalent à  $m < g_0 / [1 - \alpha (1 - \frac{d_0}{n})] = 0.002127$ . Les états d'équilibre non pathologique et blast sont à la fois LAS si  $R_2 < 1 < R_1$ , c-à-d  $0.002127 < m < 0.005$ . La capacité d'accueil de la moelle osseuse est l'objet d'une controverse [1, 32]. Dans cette partie, nous définissons une capacité d'accueil convenable dans chaque scénario, tel que le nombre des cellules à l'état d'équilibre soit réalistique.

### Scénario 1 :

Dans le modèle décrit dans [32], comme dans le scénario 1, l'homéostasie dépend du

nombre des CSH. Les états d'équilibre non pathologique et blast sont donnés par

$$\begin{aligned} x_{0,s} &= K_1 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), & x_{1,s} &= \frac{r}{d_1} x_{0,s}, & y_{0,s} &= 0, & y_{1,s} &= 0 \\ x_{0,b} &= 0, & x_{1,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{K_1}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), & y_{1,b} &= \frac{q}{g_1} y_{0,b}. \end{aligned}$$

En considérant la capacité d'accueil  $K_1 = 2 \times 10^4$  donnée dans [32], le nombre des CSH normales est estimé par  $x_{0,s} = 12 \times 10^3$ . La dynamique est donnée dans les figures 3.1(a)-3.1(b)-3.2(a)-3.2(b).

### Scénario 2 :

L'homéostasie dépend du nombre des CD, donc les états d'équilibre non pathologique et blast sont définis par

$$\begin{aligned} x_{0,s} &= \frac{d_1}{r} K_2 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), & x_{1,s} &= \frac{r}{d_1} x_{0,s}, & y_{0,s} &= 0, & y_{1,s} &= 0, \\ x_{0,b} &= 0, & x_{1,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{g_1 K_2}{\alpha q} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), & y_{1,b} &= \frac{q}{g_1} y_{0,b}. \end{aligned}$$

En posant le nombre des CSH normales égal au nombre obtenu dans le scénario 1, c-à-d  $K_1 = \frac{d_1}{r} K_2$ , nous tirons la valeur  $K_2 = 2.13 \times 10^{11}$ . La dynamique est donnée dans les figures 3.3(a)-3.3(b)-3.4(a)-3.4(b).

### Scénario 3 :

L'homéostasie dépend du nombre des CSH et CD. Les états d'équilibre non pathologique et blast sont donnés par

$$\begin{aligned} x_{0,s} &= \frac{d_1}{d_1+r} K_3 \left(1 - \frac{d_0}{n}\right), & x_{1,s} &= \frac{r}{d_1} x_{0,s}, & y_{0,s} &= 0, & y_{1,s} &= 0. \\ x_{0,b} &= 0, & x_{1,b} &= 0, & y_{0,b} &= \frac{g_1 K_3}{\alpha(g_1+q)} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), & y_{1,b} &= \frac{q}{g_1} y_{0,b}. \end{aligned}$$

Comme  $r$  est assez large par rapport à  $d_1$ , nous avons  $d_1 + r \simeq r$ . En conséquence,  $x_{0,s}$  serait proche de  $12 \times 10^3$  pour  $K_3 = K_2$ . La dynamique est donnée dans les figures 3.5(a)-3.5(b)-3.6(a)-3.6(b).

Dans les figures suivantes, nous illustrons la dynamique cellulaire dans tous les scénarios. Le point rouge représente un état d'équilibre (chronique, blast ou non pathologique).

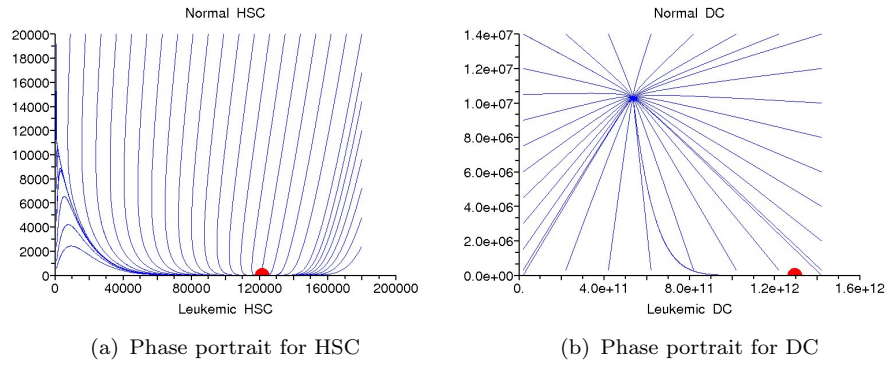


FIGURE 3.1: L'homéostasie dépend du nombre des CSH. Dans les figures (3.1(a)) et (3.1(b)), nous estimons le taux de division des CSH cancéreuses tel que l'état d'équilibre blast est GAS. Cette situation correspond à  $R_2 > 1$ . Alors, nous fixons  $m$  plus grand que  $n$ , c-à-d  $m = 0.0051$ . Dans la figure (3.1(a)), nous observons une légère croissance des CSH lorsque le nombre des CSH normales et cancéreuses est assez petit. Autrement, les CSH normales disparaissent et la dynamique approche 121568 CSH cancéreuses, ce qui dépasse la capacité d'accueil de la moelle osseuse. Dans la figure (3.1(b)), la dynamique des CD passe à travers un point selle. Ensuite, le nombre des CD normales décroît vers zéro, et la dynamique approche  $129470 \times 10^7$  CD cancéreuses.

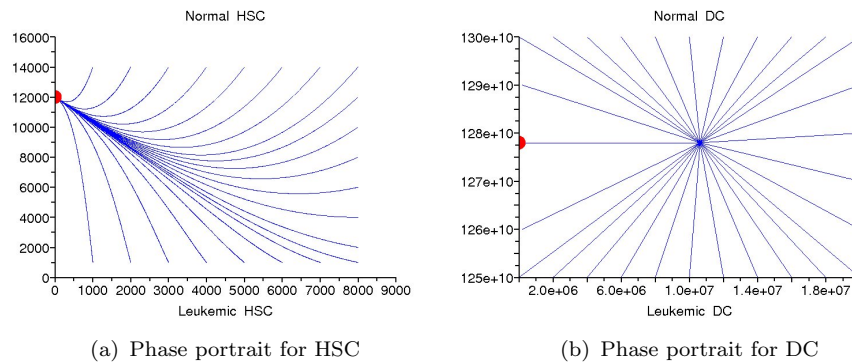


FIGURE 3.2: L'homéostasie dépend du nombre des CSH. Dans les figures (3.2(a)) et (3.2(b)), nous estimons le taux de division des CSH cancéreuses de manière que l'état d'équilibre non pathologique est GAS. Cette situation se présente si  $R_1 < 1$ , ce qui signifie  $m < 0.002127$ . Alors, posons  $m = 0.002$ . Dans la figure (3.2(a)), nous observons une baisse des CSH cancéreuses, quelque soit le nombre initial des CSH. La dynamique converge vers  $12 \times 10^3$  CSH normales. Dans la figure (3.2(b)), la dynamique des CD passe par un point selle. Ensuite, le nombre des CD cancéreuses décroît vers zéro, et la dynamique approche  $12.78 \times 10^{10}$  CD normales.

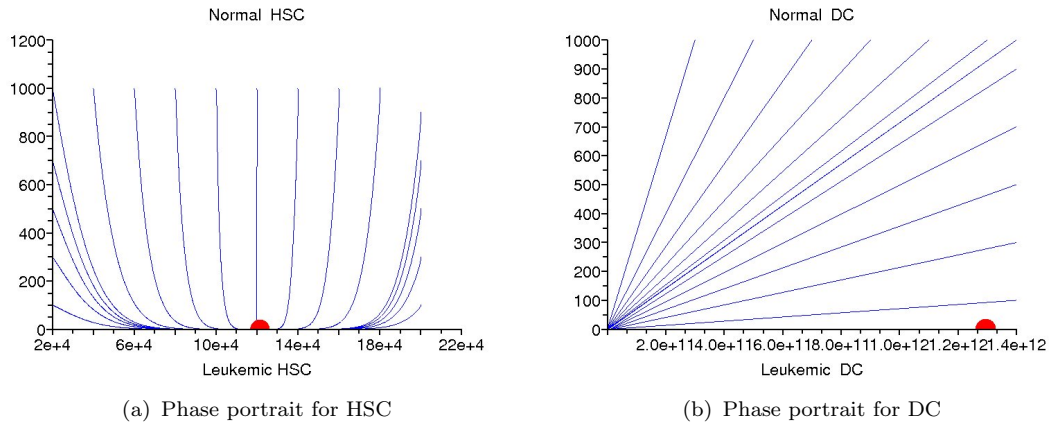


FIGURE 3.3: L'homéostasie dépend du nombre des CD. Dans les figures (3.3(a)) et (3.3(b)), nous estimons le taux de division des CSH cancéreuses de manière que l'état d'équilibre blast soit GAS, c-à-d  $R_2 > 1$ . Posons  $m = 0.0051$  plus grand que  $n$ . Dans la figure (3.3(a)), nous remarquons que les CSH normales disparaissent et la dynamique approche 121568 CSH cancéreuses, ce qui dépasse la capacité d'accueil  $K$ . Dans la figure (3.3(b)), la dynamique des CD passe par un point selle. Ensuite, le nombre des CD normales décroît vers zéro, et la dynamique approche  $129470 \times 10^7$  CD cancéreuses.

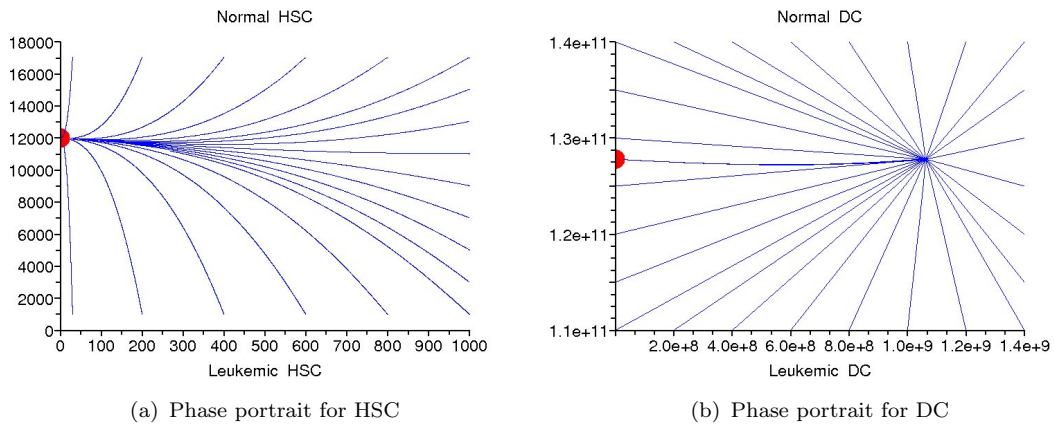


FIGURE 3.4: L'homéostasie dépend du nombre des CD. Dans les figures (3.4(a)) et (3.4(b)), nous estimons le taux de division des CSH cancéreuses de manière que l'état d'équilibre non pathologique soit GAS. Cette situation se présente si  $R_1 < 1$ , ce qui signifie  $m < 0.002127$ . Alors, posons  $m = 0.002$ . Les cellules cancéreuses disparaissent ; la dynamique approche  $12 \times 10^3$  CSH normales et  $12.78 \times 10^{10}$  CD normales.

### 3.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons analysé un modèle décrivant l'évolution des CSH et CD. Nous avons montré que l'homéostasie, aussi bien que les caractéristiques



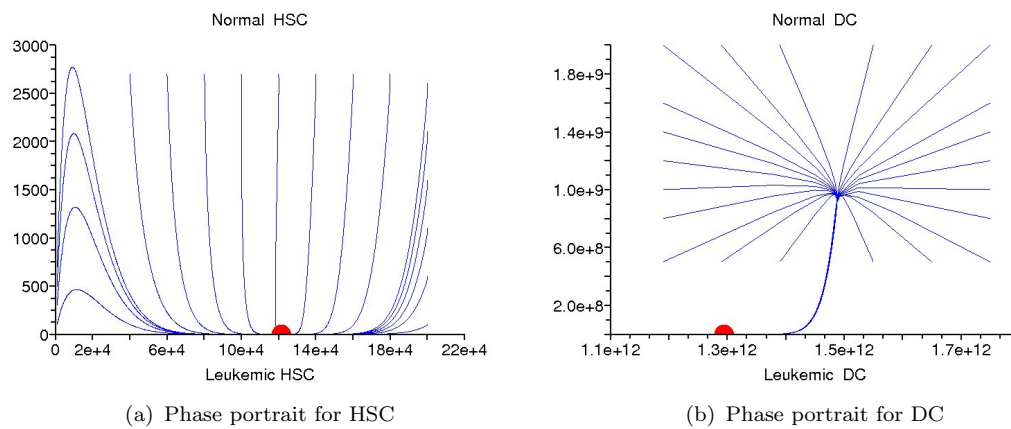


FIGURE 3.5: L'homéostasie dépend du nombre des CSH et CD. Dans les figures (3.5(a)) et (3.5(b)), nous estimons le taux de division  $m$  tel que l'état d'équilibre blast soit GAS, c-à-d  $R_2 > 1$ . Posons  $m = 0.0051$  plus grand que  $n$ . Dans la figure (3.5(a)), nous observons une légère croissance des CSH normales lorsque le nombre des CSH cancéreuses est assez petit. De plus, les CSH normales disparaissent et la dynamique approche 121568 CSH cancéreuses, ce qui dépasse la capacité d'accueil  $K$ . Dans la figure (3.5(b)), la dynamique des CD passe par un point selle. Ensuite, les CD normales disparaissent, et la dynamique approche  $129470 \times 10^7$  CD cancéreuses.

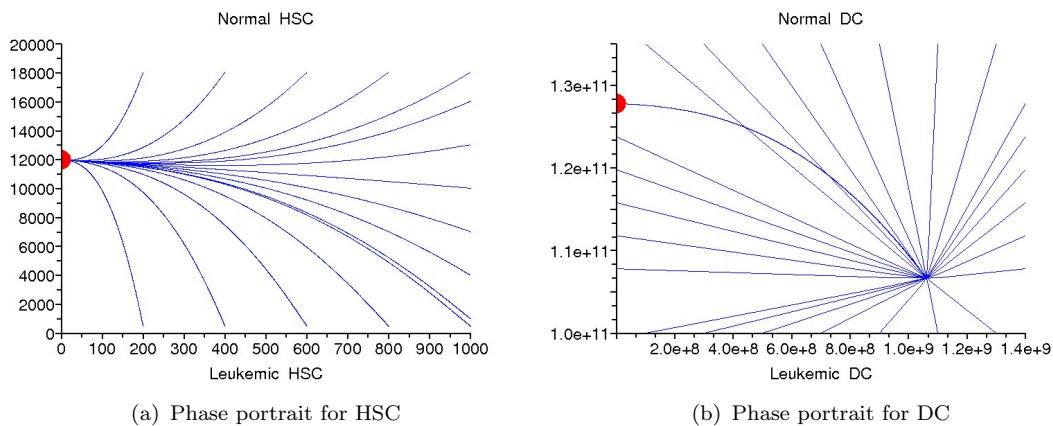


FIGURE 3.6: L'homéostasie dépend du nombre des CSH et CD. Dans les figures (3.6(a)) et (3.6(b)), nous estimons le taux de division  $m$  tel que l'état d'équilibre non pathologique soit GAS. Cette situation correspond à  $R_1 < 1$ , ce qui signifie  $m < 0.002127$ . Alors, posons  $m = 0.002$ . Nous observons que les cellules cancéreuses disparaissent; la dynamique approche  $12 \times 10^3$  CSH normales et  $12.78 \times 10^{10}$  CD normales.

des CSH, jouent un rôle important dans la dynamique de la LMC. L'homéostasie résout le problème du nombre des CSH et CD, à l'état d'équilibre. Le coefficient de compétition  $\alpha$  est impliqué dans la régénération de l'hématopoïèse normale, mais

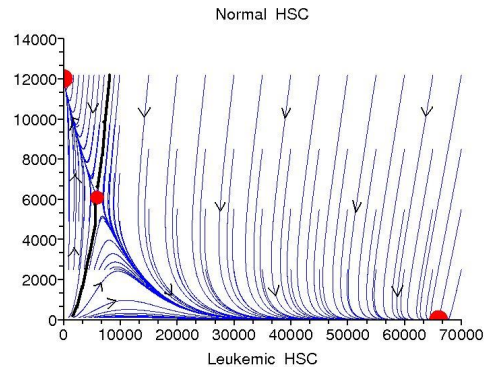


FIGURE 3.7: L'homéostasie dépend du nombre des CSH. Les états d'équilibre blast et non pathologique sont à la fois LAS si  $R_2 < 1 < R_1$ . Cette situation correspond à  $0.002127 < m < 0.005$ , alors posons  $m = 0.003$ . Nous observons que l'état d'équilibre chronique est un point selle. Dans la partie gauche limitée par la ligne séparatrice, la dynamique approche  $12 \times 10^3$  CSH normales. Tandis que dans la partie droite, la dynamique approche 66666 CSH cancéreuses. Notons que pour  $R_2 < 1 < R_1$ , la dynamique reste similaire dans les cas où l'homéostasie dépend du nombre de CD, ou bien du nombre des CSH et CD. De plus, la dynamique des CD dépend des données initiales concernant les CSH, puisque dans le même portrait de phase des CD, nous avons la convergence soit vers les CD normales, ou bien les CD cancéreuses.

n'affecte pas le nombre des CSH et CD normales à l'état d'équilibre. Le nombre des CSH normales reste borné par la capacité d'accueil de la moelle osseuse.

D'autre part, le coefficient de compétition  $\alpha$  n'est pas impliqué dans la persistance de la LMC. Cependant, le nombre des cellules cancéreuses à l'état d'équilibre blast, peut dépasser la capacité d'accueil à cause de  $\alpha$ . A n'importe quel état d'équilibre, le nombre des CD normales (resp. cancéreuses) est proportionnel au nombre des CSH normales (resp. cancéreuses).

La dynamique des CSH et CD est pratiquement la même dans tous les scénarios. Les états d'équilibre non pathologique et blast peuvent être localement asymptotiquement stable, simultanément. A l'aide des tests numériques, nous avons obtenu les données initiales des CSH normales et cancéreuses, entraînant soit la persistance de la LMC, ou bien la régénération de l'hématopoïèse normale.

# Chapitre 4

## Contrôle optimal de la résistance et la réponse suboptimale

### 4.1 Introduction

Les traitements anticancéreux ciblés représentent une révolution biologique en pharmacologie et sont disponibles en deux formes principales : inhibiteurs et anticorps monoclonaux [92]. L'imatinib (Glivec) représente un traitement de base de la LMC, administré avec des doses variant de 400 à 1000 mg par jour [31, 84]. Malgré une efficacité considérable de l'imatinib, Rousselot [76] avait mentionné que la réponse des patients au traitement est variable. Elle peut être hématologique, cytogénétique et moléculaire. Une proportion de 95% des patients traités dans la phase chronique présente la réponse hématologique, qui induit une réponse cytogénétique dans 85% des cas [73]. Le traitement échoue si le patient dépasse la période usuelle pour répondre, ou bien perd l'une des réponses hématologique et cytogénétique. Dans le premier cas, la réponse hématologique n'est pas obtenue dans trois mois de traitement, alors une résistance première se présente. Tandis que le deuxième cas est défini par une résistance acquise [85]. La réponse suboptimale n'a pas de rapport avec la résistance. Elle décrit une réaction assez lente des cellules cancéreuses à l'imatinib [76]. Par ailleurs, certains patients étant dans la même phase de la LMC et suivant le même protocole de traitement, réagissent différemment [69]. Alors, une question critique se présente : quels sont les facteurs de la disparition de la maladie, la réponse suboptimale et la rechute durant la thérapie ? La recherche mathématique peut fournir quelques explications. Dingli et Michor [32] ont développé un modèle

décrivant la dynamique des cellules normales et cancéreuses. Cette dynamique est liée à des valeurs numériques constantes puisque l'effet du traitement n'a pas été représenté par un problème de contrôle optimal. Nanda et al. [67] ont utilisé la théorie du contrôle optimal pour analyser l'effet de l'imatinib et du cytarabine sur les cellules sanguines cancéreuses, les cellules T naïves et les cellules T effectrices. Le nombre des cellules cancéreuses augmente suivant le processus de Gompertz sans aucun effet de saturation du système sanguin. Ils ont déterminé relativement la dose optimale nécessaire à faire croître les cellules T naïves, diminuer le nombre des cellules cancéreuses et les effets néfastes du traitement.

Dans ce chapitre, nous reprenons le modèle mathématique qui décrit la régénération et la différenciation des CSH. Le nombre des CSH cancéreuses ne peut pas atteindre l'infini. Cependant, ces cellules possèdent un avantage de division par rapport aux CSH normales. L'homéostasie régule le processus de division selon le nombre des CSH. Dans notre modèle, nous prenons en considération la capacité d'accueil de la moelle osseuse pour les CSH, puisque Catlin et al. [19] ont décrit les maladies myéloprolifératives comme un processus de compétition pour l'espace. Nous avons montré dans le chapitre précédent les conditions de stabilité asymptotique globale des états d'équilibre chronique, blast et non pathologique, qui déterminent soit la persistance de la maladie ou bien l'élimination des cellules cancéreuses. Les causes de la disparition de la maladie, la réponse suboptimale et la rechute du traitement ont évoqué une discussion assez large. Dingli et Michor [32] ont démontré que la thérapie qui augmente la mortalité ou diminue la production des CD cancéreuses ne peut pas éradiquer la maladie. Cependant, la thérapie qui inhibe la réplication des CSH cancéreuses éradique la maladie lentement. Ils ont mentionné que certaines CSH cancéreuses sont moins sensibles aux effets du traitement, à cause de la formation des protéines membranaires qui rejettent l'agent chimiothérapeutique. Malgré les réponses relativement rapides obtenues in vivo, Graham et al. [44] ont suspecté que l'insensibilité à l'imatinib obtenue in vitro, est responsable de la rechute après une thérapie prolongée. Roeder et al. [75] ont représenté plusieurs dynamiques lentes, observées en clinique. Ils ont prédit l'existence des cellules sensibles et insensibles au traitement.

Dans notre modèle, nous examinons plusieurs scénarios thérapeutiques à travers les problèmes de contrôle optimal. Ces scénarios peuvent être utiles pour comprendre l'origine des différentes réponses. Nous supposons que l'imatinib contrôle la division des CSH cancéreuses dans le scénario 1. Dans le scénario 2, le traitement augmente la mortalité des CD cancéreuses. Nous examinons dans le scénario 3 la

dynamique cellulaire lorsque les scénarios 1 et 2 se réalisent simultanément. Dans le scénario 4, l'imatinib augmente la mortalité des CSH cancéreuses. Finalement, dans le scénario 5, l'imatinib contrôle la prolifération des CD cancéreuses. Dans chaque scénario cité ci-dessus, nous examinons en particulier la dynamique cellulaire lorsque la moelle osseuse contient quelques CSH insensibles. Notre objectif est de déterminer des contrôles optimaux qui minimisent le nombre des cellules cancéreuses et l'effet néfaste du traitement.

## 4.2 La dynamique incontrôlée

### 4.2.1 Présentation du modèle

Nous considérons les populations des CSH et CD, définies dans la section 2.2.1, où l'homéostasie dépend du nombre des CSH. Cette hypothèse est utilisée dans de nombreux modèles décrivant la dynamique des CSH [4, 24, 32, 55, 56, 71]. Supposons que les CD normales et cancéreuses disparaissent avec un taux  $d$  et  $g$  par jour, respectivement. Un nombre important des CD est produit par prolifération des CD [80]. Alors, nous supposons que les CD normales prolifèrent et produisent des CD normales, avec un taux  $d_2$ . De la même façon, les CD cancéreuses prolifèrent et produisent des CD cancéreuses, avec un taux  $g_2$ .

Les données initiales sont positives et la population évolue selon le modèle de Lotka-Volterra suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1. \end{array} \right. \quad (4.1)$$

En plus de l'état trivial qui représente l'extinction des cellules, le modèle (4.1) admet trois états d'équilibre, dont les composantes sont indiquées par  $c, b$  et  $s$ , suivant les états chronique, blast et non pathologique, définis dans la section 3.2, où les paramètres

$$d_1 := d - d_2, \quad g_1 := g - g_2 \quad (4.2)$$

sont supposés être strictement positifs.

### 4.2.2 Dynamique globale du modèle

Nous avons démontré dans le chapitre précédent que la stabilité asymptotique globale des états d'équilibre blast et non pathologique est liée aux paramètres  $R_1$  et  $R_2$  définis dans (3.3)-(3.5)-(3.6). En effet, le théorème suivant se présente

**Théorème 4.1.** *Pour toute donnée initiale positive, le système (4.1) admet une solution unique et positive, définie pour  $t$  positif. De plus*

1. *L'origine est LAS si  $n$  et  $m$  sont inférieurs aux taux de mortalité  $d_0$  et  $g_0$ , respectivement. ces conditions ne se réalisent pas cliniquement.*
2. *L'état d'équilibre chronique est un point selle, alors la coexistence des cellules normales et cancéreuses ne se maintient pas longtemps.*
3. *Les états d'équilibre blast et non pathologique sont LAS ssi  $R_2 < 1 < R_1$ .*
4. *L'état d'équilibre blast est le seul état GAS ssi  $R_2 > 1$ .*
5. *L'état d'équilibre non pathologique est le seul état GAS ssi  $R_1 < 1$ .*

## 4.3 Problèmes de contrôle optimal

Dans cette partie, la dose du traitement est représentée par une fonction positive  $u(t)$ , qui dépend du temps. Cette fonction est continue par morceaux à cause de l'administration et la dégradation journalières de l'imatinib [88]. Par ailleurs, la toxicité du traitement entraîne une limitation de la dose [31, 84], alors  $u$  est supposée être bornée dans  $[0, u_{max}]$  pour tout instant  $t$  dans  $[0, T]$ , où  $T$  dénote la durée de traitement. Nous introduisons deux effets non linéaires de l'imatinib  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$ . Le premier effet  $h_1(u)$  inhibe absolument la division des CSH cancéreuses pour une dose intolérable. Cela a un sens puisque les CSH cancéreuses sont suspectées être insensibles à la thérapie standard ; ainsi, elles sont à l'origine de l'échec du traitement dans plusieurs cas [32, 44, 75]. Du point de vue biologique, un nombre important de CD est produit par prolifération des CD [80]. Nous supposons que l'effet  $h_1(u)$  inhibe complètement la prolifération des CD cancéreuses pour une dose intolérable. Le deuxième effet  $h_2(u)$  réduit la durée de vie des cellules cancéreuses à certaines heures pour une dose intolérable. L'objectif du traitement est d'arrêter ou de limiter la croissance des cellules cancéreuses, tout en gardant une toxicité acceptable pour les cellules normales. Ainsi, notre objectif consiste à minimiser le nombre des cellules

cancéreuses. Nous voulons aussi réduire la toxicité du traitement. Alors l'ensemble des contrôles admissibles est donné par

$$\mathcal{U} = \{\text{fonctions continues par morceaux } u(t) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \forall t \in [0, T]\}.$$

Posons  $y_{0s}$  et  $y_{0i}$  les nombres des CSH cancéreuses, sensibles et insensibles au traitement, respectivement. Un problème de contrôle optimal est résolu lorsque nous déterminons une fonction  $u^*$  appartenant à  $\mathcal{U}$ , qui minimise la fonction coût suivante

$$J(u) = \int_0^T [u^2(t) + y_{0s}^2(t) + y_{0i}^2 + y_1^2(t)] dt.$$

Le premier terme de  $J$  est quadratique et représente un coût non linéaire du traitement. D'autres formes de  $J$  existent dans la littérature [29, 54, 67]. Nous admettons que les données initiales sont positives au début de la thérapie ; ensuite, nous analysons les effets non linéaires de l'imatinib sur la dynamique cellulaire, suivant plusieurs scénarios, lorsque  $R_2 > 1$ .

### 4.3.1 *Scénario 1 :*

#### *l'imatinib contrôle la division des CSH cancéreuses*

Supposons que l'imatinib régule le taux de division des CSH cancéreuses, suivant une fonctionnelle non linéaire et décroissante

$$h_1 : [0, u_{max}] \longrightarrow [0, 1].$$

Par définition,  $h_1$  atteint la valeur maximale 1 pour  $u = 0$ . Cela signifie que les CSH cancéreuses se divisent avec le taux  $m$  sans thérapie. Cependant,  $h_1$  converge vers zéro pour une dose intolérable. Le modèle suivant décrit l'évolution des cellules normales et cancéreuses sous ces conditions

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m h_1(u) \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1. \end{cases} \quad (4.3)$$

Comme certaines CSH cancéreuses sont suspectées être insensibles au traitement, nous posons

$$y_0 = y_{0s} + y_{0i}.$$

Les CSH insensibles se divisent avec le taux  $m$  en présence du traitement. Par conséquent, les cellules normales et cancéreuses évoluent suivant ce modèle

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} = m h_1(u) \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} - g_0 y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1. \end{array} \right. \quad (4.4)$$

### 4.3.2 *Scénario 2 :*

#### *l'imatinib augmente la mortalité des CD cancéreuses*

Nous supposons que le traitement induit un taux de mortalité additionnel  $h_2(u)$  pour les CD cancéreuses, où

$$h_2 : [0, u_{max}] \longrightarrow [0, 1].$$

Par définition,  $h_2$  est une fonctionnelle non linéaire et croissante, qui satisfait  $h_2(0) = 0$ ; ce qui signifie que les CD cancéreuses disparaissent avec le taux  $g$ , en absence du traitement. Cependant,  $h_2$  atteint la valeur maximale 1 pour une dose intolérable. En conséquence, la durée de vie des CD cancéreuses, notée par  $(1/g)$  jours, est réduite à  $(1/(1 + g))$ , qui représente quelques heures seulement. Les cellules normales et cancéreuses évoluent selon ce modèle

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1 - h_2(u)y_1. \end{array} \right. \quad (4.5)$$



Nous remarquons dans ce modèle que toutes les CSH cancéreuses sont insensibles au traitement.

### 4.3.3 *Scénario 3 :*

#### *l'imatinib contrôle la division des CSH cancéreuses et augmente la mortalité des CD cancéreuses*

Nous supposons que l'imatinib régule le taux de division des CSH cancéreuses et induit une mortalité additionnelle pour les CD cancéreuses, à travers les fonctionnelles  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$ , définies dans les sections 4.3.1 et 4.3.2, respectivement. Ainsi, les scénarios 1 et 2 se produisent simultanément. Les cellules normales et cancéreuses évoluent par le modèle suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m h_1(u) \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1 - h_2(u) y_1. \end{array} \right. \quad (4.6)$$

Lorsque certaines CSH sont insensibles au traitement, nous utilisons la même notation  $y_0 = y_{0s} + y_{0i}$ , pour les CSH sensibles et insensibles. La fonctionnelle non linéaire  $h_1(u)$  contrôle seulement le taux de division des CSH cancéreuses et sensibles. Les cellules normales et cancéreuses évoluent suivant ce modèle

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} = m h_1(u) \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} - g_0 y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1 - h_2(u) y_1. \end{array} \right. \quad (4.7)$$

#### 4.3.4 Scénario 4 :

##### *l'imatinib augmente la mortalité des CSH cancéreuses*

Dans ce scénario, nous supposons que le traitement induit une mortalité additionnelle  $h_2(u)$ , seulement pour une proportion  $\beta$  des CSH cancéreuses, où  $h_2(u)$  est définie dans la section 4.3.2. Les cellules normales et cancéreuses évoluent suivant ce modèle

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 - \beta h_2(u) y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1. \end{cases} \quad (4.8)$$

Lorsque certaines CSH cancéreuses résistent au traitement, nous posons  $y_0 = y_{0s} + y_{0i}$ . Le taux de mortalité additionnelle  $h_2(u)$  affecte seulement une proportion  $\beta$  des CSH cancéreuses et sensibles. Les cellules normales et cancéreuses évoluent suivant ce modèle

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} - g_0 y_{0s} - \beta h_2(u) y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2) y_1. \end{cases} \quad (4.9)$$

#### 4.3.5 Scénario 5 :

##### *l'imatinib contrôle la prolifération des CD cancéreuses*

Dans cette section, nous supposons que le traitement régule la prolifération des CD cancéreuses, suivant la fonctionnelle  $h_1(u)$ , définie dans la section 4.3.1. Alors, les

cellules normales et cancéreuses évoluent suivant ce modèle

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_0 - g_0 y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - (g - g_2 h_1(u)) y_1. \end{cases} \quad (4.10)$$

## 4.4 Existence du contrôle optimal

Les modèles introduits dans les sections 4.3.1-4.3.5 sont représentés dans le système suivant

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - (d - d_2) x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) - g_0 y_{0s} - \beta \varepsilon_4 h_2(u) y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} = m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} = q y_0 - g y_1 + (\varepsilon_5 + \varepsilon_6 h_1(u)) g_2 y_1 - \varepsilon_3 h_2(u) y_1 \end{cases} \quad (4.11)$$

où les  $\varepsilon_i, i = 1, \dots, 6$  sont définis dans chaque scénario. Par exemple, dans le scénario 1 nous avons  $\varepsilon_1 = \varepsilon_3 = \varepsilon_4 = \varepsilon_6 = 0$  et  $\varepsilon_2 = \varepsilon_5 = 1$ . Dans le cas où toutes les CSH cancéreuses sont ciblées par le traitement, nous avons  $y_{0s} = y_0$  et  $y_{0i} = 0$ . De la même façon, si toutes les CSH cancéreuses sont insensibles au traitement, alors  $y_{0s} = 0$  et  $y_{0i} = y_0$ .

Pour toute donnée initiale positive, le système (4.11) admet une solution positive. De plus, la solution vérifie le système suivant

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n \Phi(x_0 + y_0) x_0 - d_0 x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = r x_0 - d_1 x_1 \\ \frac{dy_{0s}}{dt} \leq m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} - g_0 y_{0s} \\ \frac{dy_{0i}}{dt} \leq m \Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0i} - g_0 y_{0i} \\ \frac{dy_1}{dt} \leq q y_0 - g_1 y_1 \end{cases} \quad (4.12)$$

où  $d_1$  et  $g_1$  sont définis dans le système (4.2). En conséquence, la solution est bornée pour  $t$  assez grand. En effet

$$\left\{ \begin{array}{l} x_0(t) \leq \max \left\{ x_0(0), K \left( 1 - \frac{d_0}{n} \right) \right\} := c_1 \\ x_1(t) \leq \max \left\{ x_1(0), \frac{rc_1}{d_1} \right\} := c_2. \\ y_{0s}(t) \leq \max \left\{ y_{0s}(0), \frac{K}{\alpha} \left( 1 - \frac{g_0}{m} \right) \right\} := c_3 \\ y_{0i}(t) \leq \max \left\{ y_{0i}(0), \frac{K}{\alpha} \left( 1 - \frac{g_0}{m} \right) \right\} := c_4 \\ y_1(t) \leq \max \left\{ y_1(0), \frac{q(c_3+c_4)}{g_1} \right\} := c_5. \end{array} \right. \quad (4.13)$$

L'existence du contrôle optimal pour chaque scénario ne peut être obtenu par les notions classiques. En effet, l'évolution des cellules cancéreuses dépend des fonctionnelles non linéaires  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$ ; ainsi le Corollaire 4.1 [40] n'est pas vérifié. Nous utilisons donc la notion des suites minimisantes pour prouver l'existence d'un contrôle optimal  $u^*$  dans  $\mathcal{U}$ , dans chaque scénario.

**Théorème 4.2.** *Il existe au moins un contrôle optimal dans chaque scénario.*

*Démonstration.* Nous définissons

$$J(u) = \int_0^T [u^2(t) + y_{0s}^2(t) + y_{0i}^2(t) + y_1^2(t)] dt, \quad u \in \mathcal{U}.$$

Chaque système décrit dans (4.3)-(4.10) admet une solution bornée et positive dans  $L^2([0, T])$ , donc  $J$  est bornée et nous avons

$$i := \inf_{\mathcal{U}} J(u) < +\infty.$$

En conséquence, il existe une suite minimisante  $(u_n)_n$  dans  $\mathcal{U}$  vérifiant

$$i \leq J(u_n) \leq i + \frac{1}{n}, \quad \forall n \in \mathbb{N}^*.$$

La dérivée de chaque variable d'état est bornée; ainsi chaque composante de  $(x_0, x_1, y_{0s}, y_{0i}, y_1)$  appartient à  $W^{1,2}([0, T])$ . L'existence d'une suite uniformément convergente, notée par  $(x_0^n, x_1^n, y_{0s}^n, y_{0i}^n, y_1^n)_n$  dans  $C_c^\infty(R)$  telle que

$$x_0^n|_{[0, T]} \rightarrow x_0, \quad x_1^n|_{[0, T]} \rightarrow x_1, \quad y_{0s}^n|_{[0, T]} \rightarrow y_{0s}, \quad y_{0i}^n|_{[0, T]} \rightarrow y_{0i}, \quad y_1^n|_{[0, T]} \rightarrow y_1$$

dans  $L^2([0, T])$  provient du Théorème viii.6 [17].

La suite bornée  $(u_n)_n$  est dans  $L^2([0, T])$ , alors d'après le Théorème iii.27 [17], nous

pouvons extraire une sous suite  $(u_{n_k})_k$  telle que  $u_{n_k} \rightharpoonup u^*$ .

L'application continue définie sur  $\mathcal{U}$  par  $\varphi(u) = \|u\|_{L^2([0,T])}^2$  est convexe, alors

$$\|u^*\|^2 \leq \liminf_{k \rightarrow +\infty} \|u_{n_k}\|^2.$$

Cela signifie que  $u^* \in \mathcal{U}$ . La sous suite  $(u_{n_k})_k$  satisfait

$$\|u_{n_k}\|_{L^2([0,T])}^2 = J(u_{n_k}) - \int_0^T [(y_{0s}^{n_k})^2 + (y_{0i}^{n_k})^2 + (y_1^{n_k})^2] dt.$$

En passant à la limite en  $k$ , nous obtenons l'inégalité suivante

$$\|u^*\|_{L^2([0,T])}^2 \leq \liminf_{k \rightarrow +\infty} \|u_{n_k}\|_{L^2([0,T])}^2 = i - \int_0^T [y_{0s}^2 + y_{0i}^2 + y_1^2] dt.$$

Nous pouvons récrire cette dernière inégalité sous la forme

$$i = \inf_{\mathcal{U}} J(u) \geq \|u^*\|_{L^2([0,T])}^2 + \int_0^T [y_{0s}^2 + y_{0i}^2 + y_1^2] dt = J(u^*).$$

Nous obtenons l'existence de  $u^*$  dans  $\mathcal{U}$  telle que  $\inf_{\mathcal{U}} J(u) \geq J(u^*)$ , donc la fonction coût  $J$  atteint son minimum en  $u^*$ .  $\square$

## 4.5 Caractérisation du contrôle optimal

Les conditions nécessaires satisfaites par le contrôle optimal proviennent du principe du maximum de Pontryagin [54]. Notons par  $H$  l'Hamiltonien suivant

$$H = -(u^2 + y_{0s}^2 + y_{0i}^2 + y_1^2) + p_1 \frac{dx_0}{dt} + p_2 \frac{dx_1}{dt} + p_3 \frac{dy_{0s}}{dt} + p_4 \frac{dy_{0i}}{dt} + p_5 \frac{dy_1}{dt}.$$

En appliquant le principe du maximum de Pontryagin [54] et en utilisant le théorème 4.2, nous obtenons le résultat suivant

**Théorème 4.3.** *Il existe un contrôle optimal  $u^*$  et une solution correspondante  $(x_0^*, x_1^*, y_{0s}^*, y_{0i}^*, y_1^*)$  qui minimise  $J(u)$  sur  $\mathcal{U}$ , dans chaque scénario. De plus, il existe des variables adjointes  $p_i$ ,  $i = 1, \dots, 5$ , vérifiant*

$$\frac{dp_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x_0}, \quad \frac{dp_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x_1}, \quad \frac{dp_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y_{0s}}, \quad \frac{dp_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y_{0i}}, \quad \frac{dp_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial y_1}$$

avec les conditions de transversalité  $p_i(T) = 0$ ,  $i = 1, \dots, 5$ .

Le système adjoint est donné par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dp_1}{dt} = -p_1 \left[ n\Phi - d_0 + nx_0 \frac{\partial \Phi}{\partial x_0} \right] - p_2 r - p_3 m \frac{\partial \Psi}{\partial x_0} (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) y_{0s} - p_4 m \frac{\partial \Psi}{\partial x_0} y_{0i} \\ \frac{dp_2}{dt} = (d - d_2) p_2 \\ \frac{dp_3}{dt} = 2y_{0s} - p_1 n \frac{\partial \Phi}{\partial y_{0s}} x_0 - p_4 m \frac{\partial \Psi}{\partial y_{0s}} y_{0i} - p_5 q \\ \quad - p_3 \left[ m\Psi (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) - g_0 + m (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) y_{0s} \frac{\partial \Psi}{\partial y_{0s}} - \beta \varepsilon_4 h_2(u) \right] \\ \frac{dp_4}{dt} = 2y_{0i} - p_1 n \frac{\partial \Phi}{\partial y_{0i}} x_0 - p_3 m (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 h_1(u)) y_{0s} \frac{\partial \Psi}{\partial y_{0i}} - p_4 \left[ m \frac{\partial \Psi}{\partial y_{0i}} y_{0i} + m\Psi - g_0 \right] - p_5 q \\ \frac{dp_5}{dt} = 2y_1 + p_5 [g - (\varepsilon_5 + \varepsilon_6 h_1(u)) g_2 + \varepsilon_3 h_2(u)] \end{array} \right. \quad (4.14)$$

La dérivée de  $H$  par rapport à  $u$  est nulle si  $u^* \in ]0, u_{max}[$ .

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -2u + p_3 [m\Psi(x_0 + \alpha y_0) y_{0s} \varepsilon_2 h_1'(u) - \beta y_{0s} \varepsilon_4 h_2'(u)] + p_5 (\varepsilon_6 g_2 h_1'(u) - \varepsilon_3 h_2'(u)) y_1.$$

De plus,  $u^* = u_{max}$  si  $\frac{\partial H}{\partial u} > 0$ , et  $u^* = 0$  si  $\frac{\partial H}{\partial u} < 0$ .

Une fois les effets non linéaires de la thérapie  $h_1(u)$  et  $h_2(u)$  sont déterminés, le modèle (4.11) apporte dans chaque scénario un contrôle optimal, qui dépend des variables d'état  $(x_0, x_1, y_{0s}, y_{0i}, y_1)$  et des variables adjointes  $p_i$ ,  $i = 1, \dots, 5$ .

## 4.6 Simulation numériques

Dans cette section, nous illustrons la dynamique cellulaire et le contrôle optimal dans chaque scénario. Pour une fonction  $u$  positive et dépendante du temps, nous définissons les effets non linéaires de la thérapie

$$h_1(u) = \frac{1}{1+u}, \quad h_2(u) = \frac{u}{1+u}.$$

Dans le scénario 1, les CSH cancéreuses se divisent avec un taux  $\frac{m}{1+u}$ , qui converge vers zéro pour  $u$  assez grand. Dans le scénario 2, l'imatinib cause un taux de mortalité additionnel  $\frac{u}{1+u}$  pour les CD cancéreuses. Ce taux atteint sa valeur maximale 1 lorsque  $u$  converge vers  $+\infty$ . Le scénario 3 est un assemblage des scénarios 1 et 2. Dans le scénario 4, l'imatinib cause un taux de mortalité additionnel  $\frac{u}{1+u}$  pour

une proportion  $\beta = 0.1$  des CSH cancéreuses. Finalement, dans le scénario 5, les CD cancéreuses prolifèrent avec un taux  $\frac{g_2}{1+u}$ . Notons par  $n$  et  $c$  les cellules normales et cancéreuses, respectivement.

Paramètres	Descriptions	Valeurs	Unités
$n$	taux de division des CSH n	0.005	/jour
$m$	taux de division des CSH c	0.0051	/jour
$d_0$	taux de mortalité des CSH n	0.002	/jour
$g_0$	taux de mortalité des CSH c	0.002	/jour
$r$	taux de production des CD n	$1.065e + 7$	/jour
$q$	taux de production des CD c	$1.065e + 7$	/jour
$d$	taux de mortalité des CD n	1.4	/jour
$d_2$	taux de prolifération des CD n	0.4	/jour
$g$	taux de mortalité des CD c	1.4	/jour
$g_2$	taux de prolifération des CD c	0.4	/jour

Les taux de division, mortalité et production des cellules normales sont donnés par Dingli et Michor [32]. Les CSH normales se divisent tous les 200 jours et subsistent durant 500 jours, alors les taux de division et de mortalité  $n$  et  $d_0$  sont estimés à  $1/200$  et  $1/500$  par jour, respectivement. Ces estimations sont basées sur des travaux de Michor et al. [60]. Les CD normales sont produites par les CSH normales avec un taux  $r = 1.065 \times 10^7$  par jour et disparaissent avec un taux  $d = 1.4$  par jour. Nous posons le taux de prolifération des CD normales égale à  $d_2 = 0.4$  par jour. Dans la section 4.2, le résultat de la stabilité asymptotique globale ne dépend pas des taux de différenciation  $r$  et  $q$ , des taux de prolifération  $d_2$  et  $g_2$ , aussi bien des taux de mortalité  $d$  et  $g$ . En conséquence, nous posons  $r = q$ ,  $d_2 = g_2$  et  $d = g$ . De cette manière, l'absence des données en  $q$ ,  $g_2$  et  $g$  ne représente pas un obstacle. Nous supposons que les CSH normales et cancéreuses ont les mêmes taux de mortalité  $d_0 = g_0$ . Le taux de division  $m$  des CSH cancéreuses est obtenu par le théorème de stabilité globale, donné dans la section 4.2. En effet, l'état d'équilibre blast est GAS si  $R_2 > 1$ , c-à-d que  $m > n = 0.005$ . Le coefficient de compétition  $\alpha$  est égale à 0.1 et la capacité d'accueil de la moelle osseuse  $K$  est estimée à  $2 \times 10^4$  CSH [32]. Les valeurs initiales des cellules normales et cancéreuses sont  $x_0 = 10^4$ ,  $x_1 = 10^{11}$ ,  $y_0 = 10^3$  et  $y_1 = 10^{10}$ . Dans ce cas, la maladie est dans un stade avancé.

Pour résoudre le problème de contrôle optimal, nous introduisons une valeur initiale de  $u(t)$  à chaque instant  $t$  dans  $[0, T]$ . Nous résolvons le système (4.11) ensuite le système adjoint (4.14). Le nouveau contrôle est calculé par une méthode du gradient.

Ce processus se fait itérativement jusqu'à la convergence vers le contrôle optimal  $u^*(t)$ . La durée de traitement est fixée progressivement selon la dynamique cellulaire observée. Cette durée varie de neuf mois à huit ans. Le scénario 1 est illustré dans

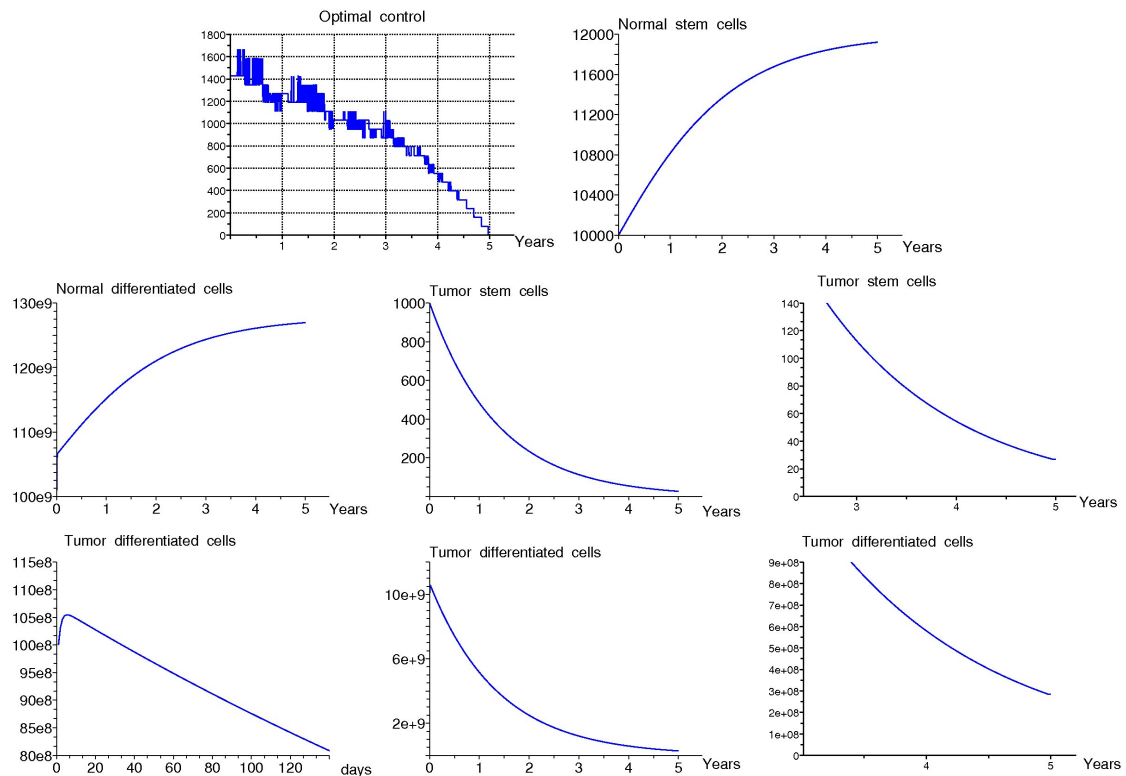


FIGURE 4.1: La thérapie contrôle la division des CSH cancéreuses

la figure 4.1. Le traitement désigné à contrôler la division des CSH cancéreuses ne peut pas éradiquer la maladie. Nous observons que la dose optimale débute à 1426.89 mg/jour et ne change pas durant trois mois approximativement. Ensuite, elle augmente vers sa valeur maximale 1664.70 mg/jour. Cette dose précède quelques légères variations. Après trois ans, la dose optimale décroît progressivement vers zéro. En conséquence, une thérapie prolongée n'élimine pas la maladie. Nous observons une croissance des CD cancéreuses vers  $1.05 \times 10^{10}$  cellules dans les premiers jours du traitement. Par la suite, le nombre des cellules cancéreuses décroît progressivement, mais n'atteint pas la valeur nulle après cinq ans. Le nombre des cellules normales se stabilise vers un équilibre. Dans le scénario 1, si certaines CSH cancéreuses se divisent intensément avec l'administration du traitement, la dose optimale montre une dynamique similaire (voir la figure 4.2). Elle commence à 1547.09 mg/jour et ne change pas durant plus d'un mois. Ensuite, elle atteint la valeur maximale 1650.23 mg/jour, qui précède quelques variations. Après trois ans et demi, la dose optimale



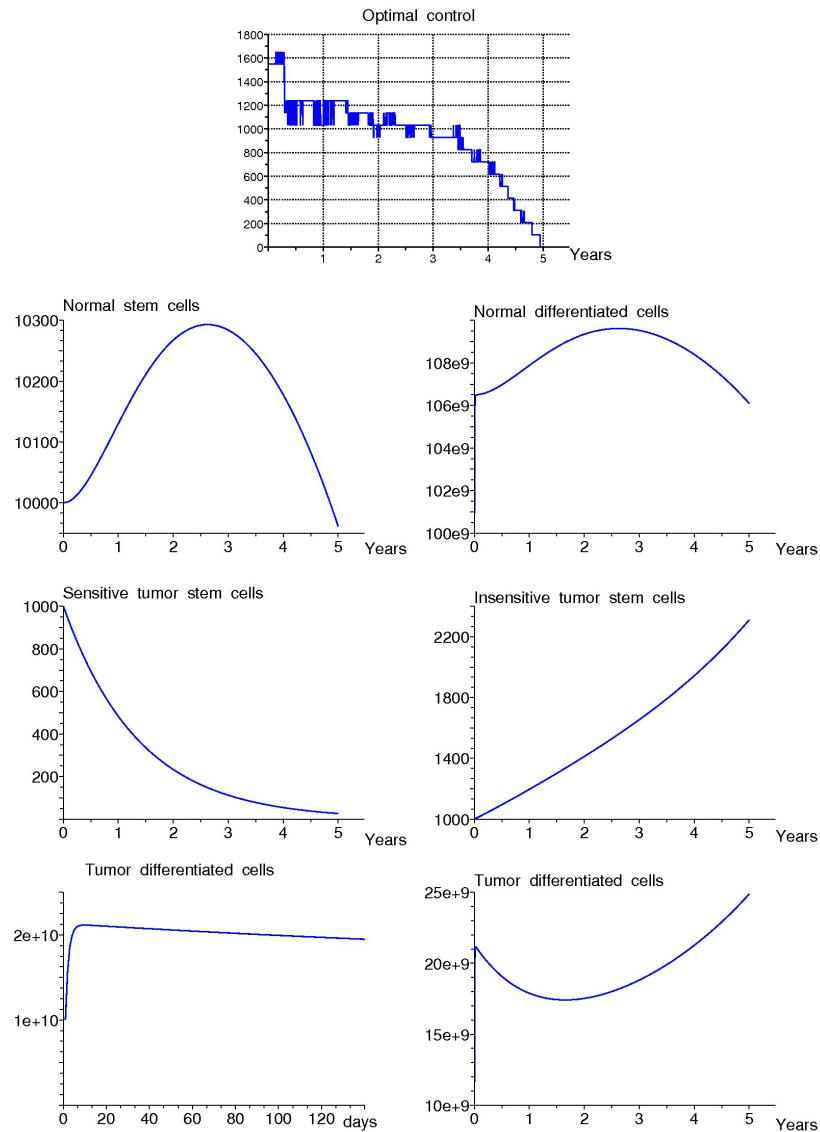


FIGURE 4.2: La thérapie contrôle la division des CSH sensibles et cancéreuses

décroît progressivement avec le temps. Le nombre des CSH insensibles augmente et entraîne la croissance des CD cancéreuses. Le nombre des cellules normales atteint une valeur maximale en période de trois ans, puis décroît avec le temps à cause de la compétition dans la moelle osseuse. La thérapie peut augmenter le taux de mortalité des CD cancéreuses, selon le scénario 2. Cet effet ne peut pas éliminer les cellules cancéreuses, comme nous l'illustrons dans la figure 4.3. La dose optimale est 367.76 mg/jour durant les premiers jours de traitement. Elle augmente vers 551.64 mg/jour et ne change pas pendant plus d'un an. Ensuite, nous observons une croissance progressive avec le temps, telle que la dose optimale atteint la valeur maximale 1654.94 mg/jour. Le nombre des CSH cancéreuses augmente continûment

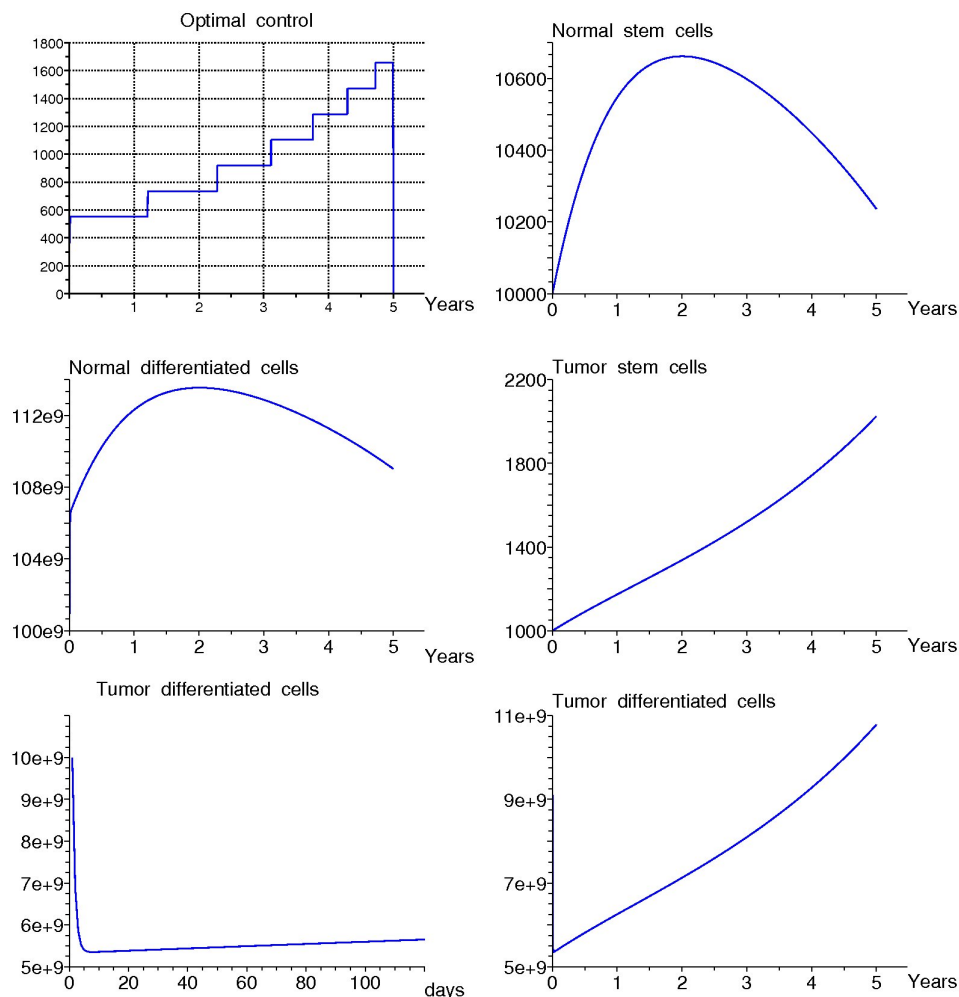


FIGURE 4.3: La thérapie augmente la mortalité des CD cancéreuses

et les CD cancéreuses se déclinent seulement durant les premiers jours de traitement. Le nombre des cellules normales augmente pendant deux ans, approximativement. Après, il décroît à cause de la compétition pour l'espace. La thérapie peut contrôler le taux de division des CSH cancéreuses et augmente le taux de mortalité des CD cancéreuses, suivant le scénario 3. Cet effet n'élimine pas la maladie comme nous le montrons dans la figure 4.4. La dose optimale est 1205.88 mg/jour pendant plus d'un mois. Ensuite, elle croît vers la valeur maximale 1386.76 mg/jours dans six mois. Nous observons par la suite des variations à travers le temps. Cependant, après quatre ans, la dose optimale décroît progressivement vers zéro. Le nombre des CSH normales évolue et converge vers un état d'équilibre positif. La même situation se présente pour les CD normales. Par ailleurs, le nombre des cellules cancéreuses est réduit après cinq ans de traitement, mais n'atteint pas la valeur nulle. Notons que les CD cancéreuses répondent au traitement durant les premiers

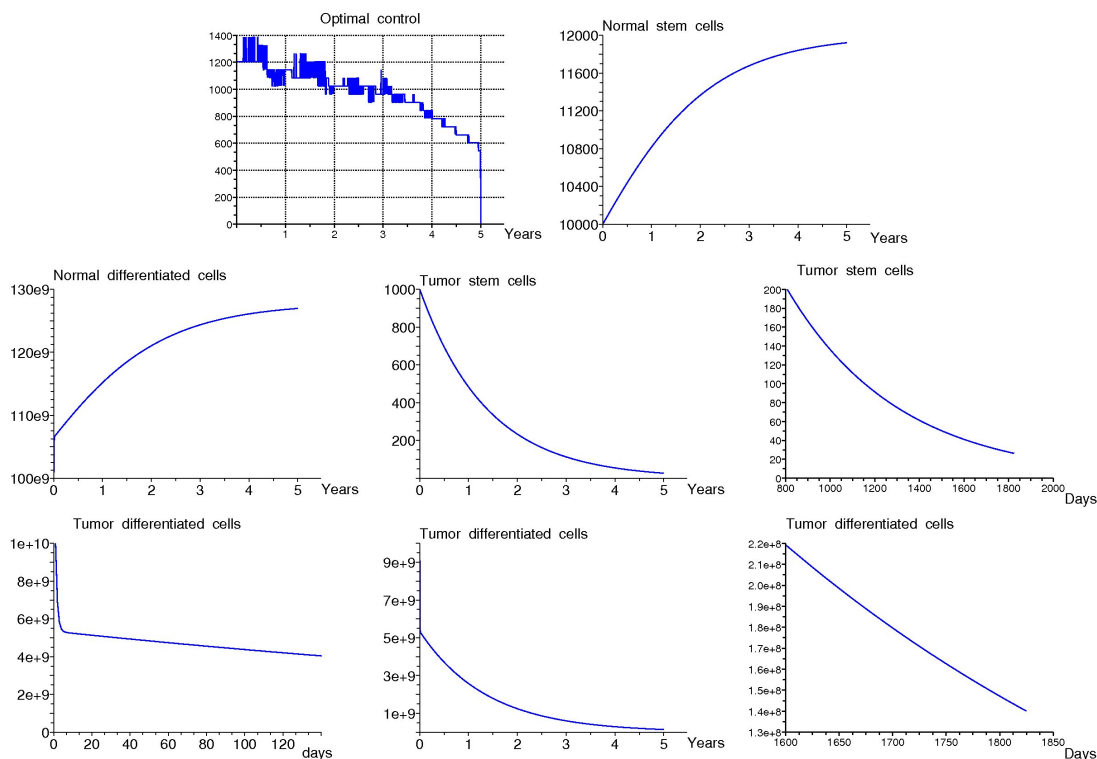


FIGURE 4.4: La thérapie contrôle la division des CSH cancéreuses et augmente la mortalité des CD cancéreuses

jours seulement, et qu'une période prolongée n'est pas un moyen pour stabiliser l'hématopoïèse. Dans le scénario 3, certaines CSH cancéreuses résistent au traitement et se divisent intensément. La dose optimale est continue par morceaux (voir la figure 4.5). Elle commence à 1171.89 mg/jour et ne change pas pendant plus d'un mois. Ensuite, elle atteint la valeur maximale 1245.13 mg/jour, puis se décline vers 1025.40 mg/jour. Cette dose est utilisée d'une manière discontinue jusqu'à la fin de la thérapie. Nous observons que le nombre des CSH insensibles croît continûment, alors les CD cancéreuses ne sont pas éliminées par thérapie. La dynamique des cellules normales et cancéreuses est similaire à celle obtenue dans le scénario 1. La thérapie peut causer une mortalité additionnelle pour une proportion  $\beta = 0.1$  des CSH cancéreuses, suivant le scénario 4. Dans la figure 4.6, nous observons que la dose optimale commence à 83.97 mg/jour, et décroît continûment avec le temps. Après quatre mois, elle atteint 48.74 mg/jour et approche zéro à la fin du traitement. Les CSH et CD cancéreuses sont complètement éliminées après neuf mois. En conséquence, le nombre des CSH et CD normales croît continûment. Notons que la période nécessaire à l'élimination des cellules cancéreuses dépend de la valeur de  $\beta$ . Si  $\beta$  est inférieur à 0.1, cette période dépasse neuf mois. La figure 4.7 illustre

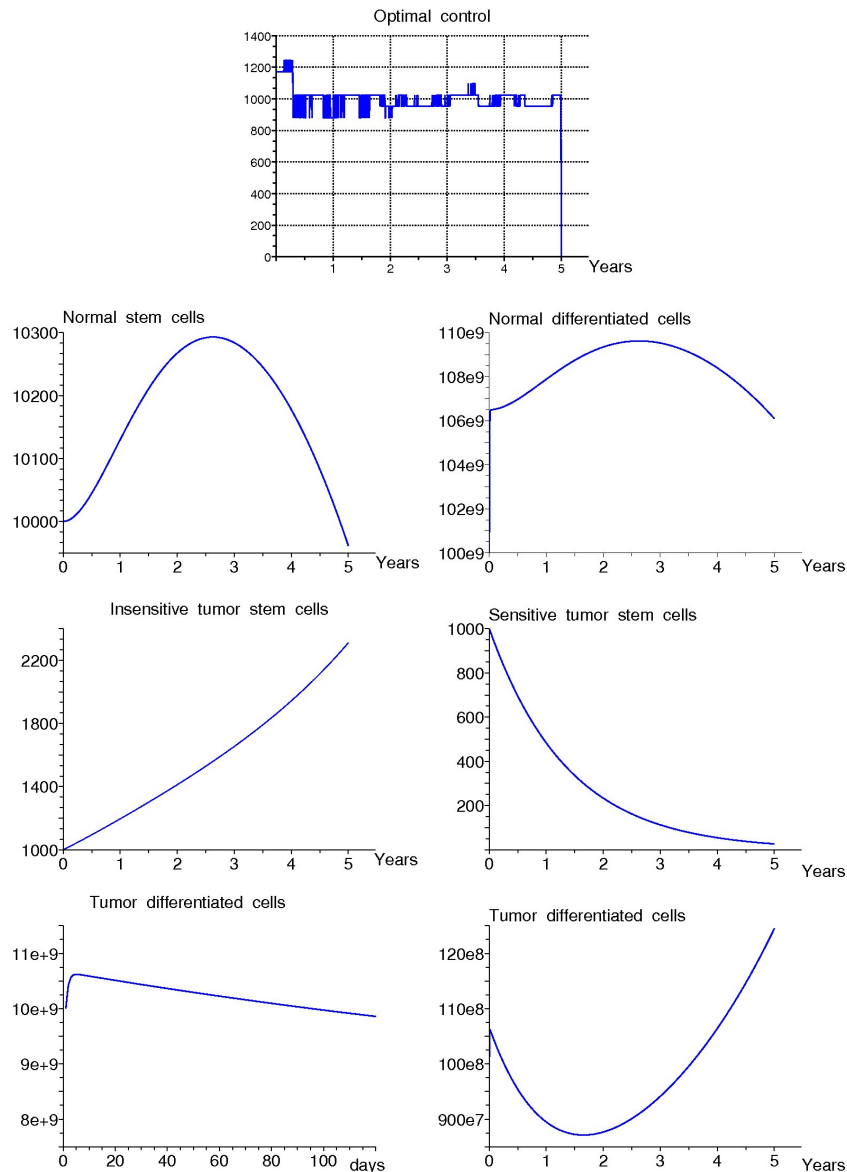


FIGURE 4.5: La thérapie contrôle la division des CSH cancéreuses sensibles, et augmente la mortalité des CD cancéreuses

la dynamique cellulaire dans le scénario 4, lorsque certaines CSH cancéreuses ne répondent pas au traitement. Nous observons que le nombre des CSH insensibles croît continûment, et seulement les CSH sensibles se déclinent. Le nombre des cellules normales augmente. De plus, le nombre des CD cancéreuses atteint  $18 \times 10^9$  cellules dans les premiers jours. Il décroît vers  $11 \times 10^9$  cellules dans deux mois et puis croît progressivement. La dynamique de la dose optimale est similaire à celle obtenue précédemment. La thérapie peut contrôler le taux de prolifération des CD cancéreuses, suivant le scénario 5. Dans la figure 4.8, la dose optimale commence

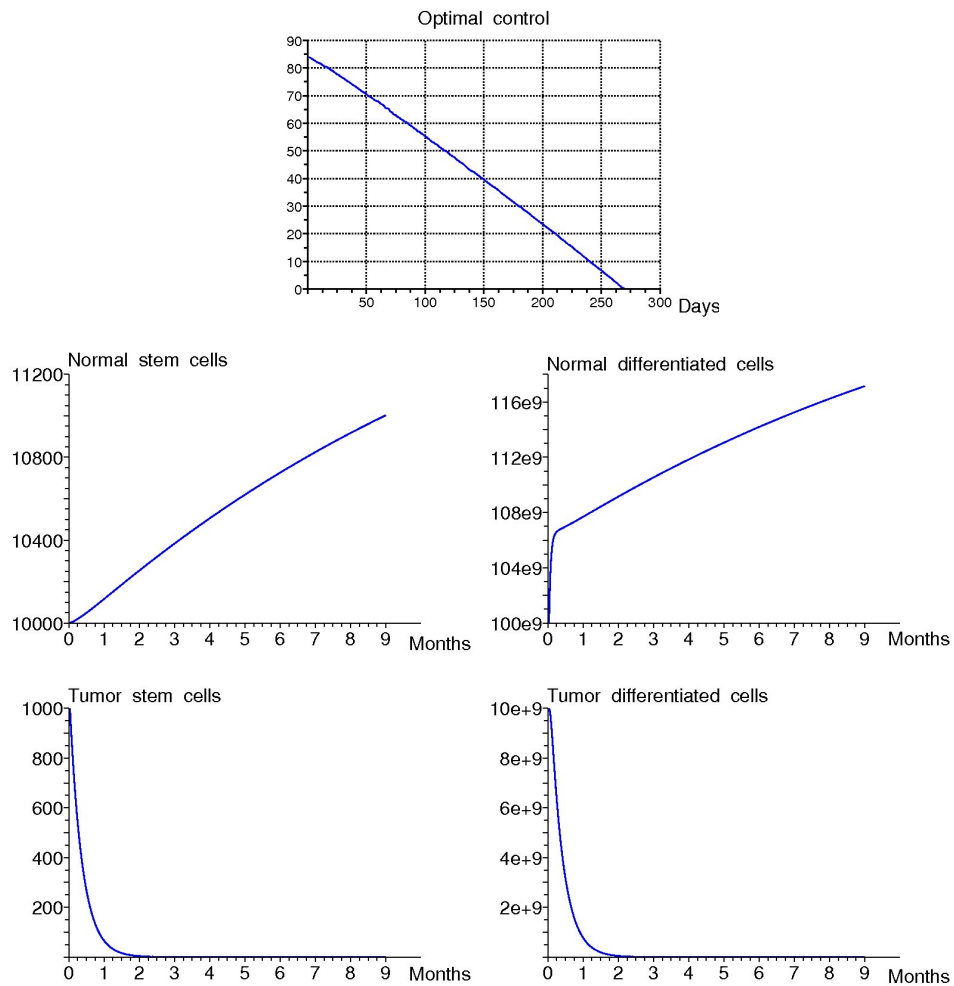


FIGURE 4.6: La thérapie cause une mortalité additionnelle pour une proportion  $\beta = 0.1$  des CSH cancéreuses

à 647.11 mg/jour, et ne change pas pendant plus de cinq ans. Ensuite, elle augmente vers 1294.23 mg/jour et finalement atteint 1941.35 mg/jour. Le nombre des CSH cancéreuses augmente continûment, tandis que le nombre de CD cancéreuses décroît seulement durant les premiers jours. Le nombre des cellules normales augmente pendant deux ans, approximativement, puis décroît à cause de la compétition avec les cellules cancéreuses.

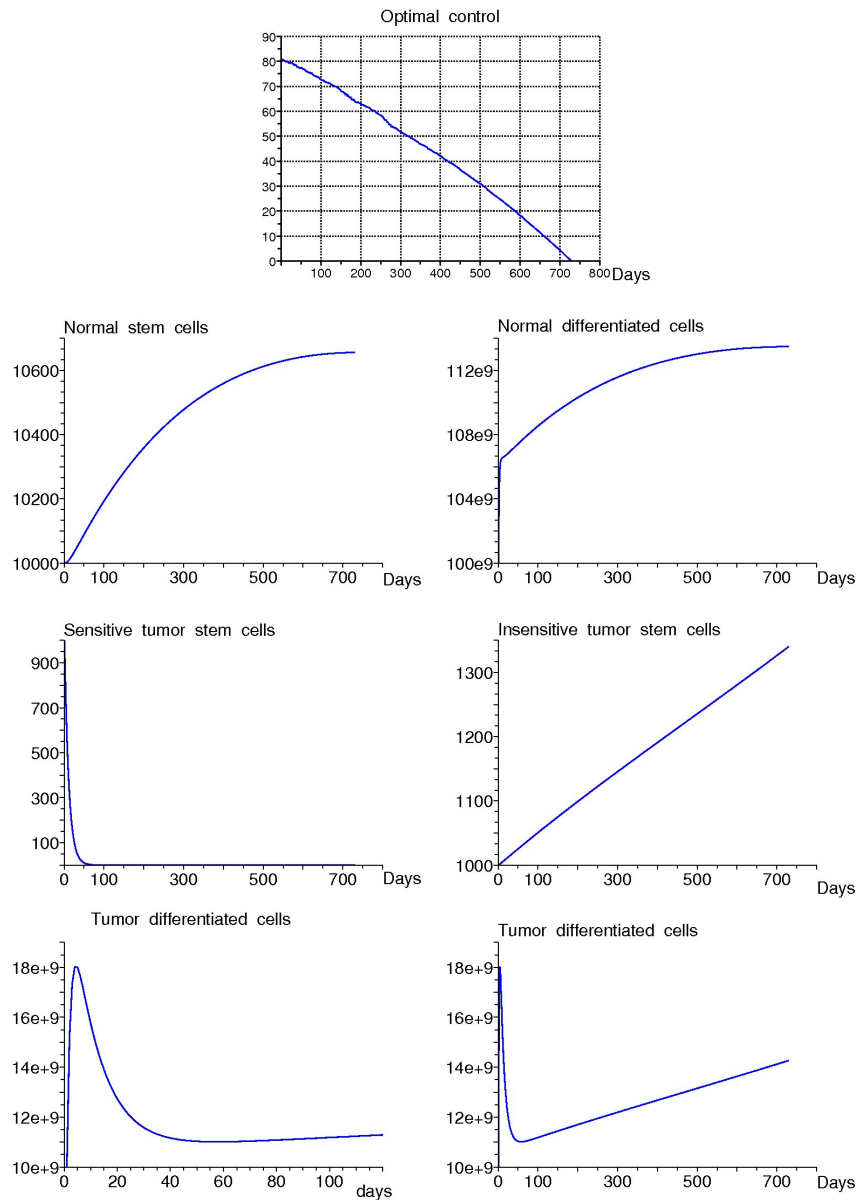


FIGURE 4.7: La thérapie cause une mortalité additionnelle pour une proportion  $\beta = 0.1$  des CSH sensibles et cancéreuses

## 4.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons représenté plusieurs scénarios thérapeutiques, en utilisant les problèmes de contrôle optimal. La thérapie peut affecter la dynamique des CSH, CD ou bien les deux lignées cellulaires. Nous avons montré que la thérapie qui contrôle la division des CSH cancéreuses ne peut pas éradiquer la maladie. Le patient montrera une dynamique assez lente pour les cellules cancéreuses, qui représente la réponse suboptimale. Si certaines CSH cancéreuses résistent au traitement, la

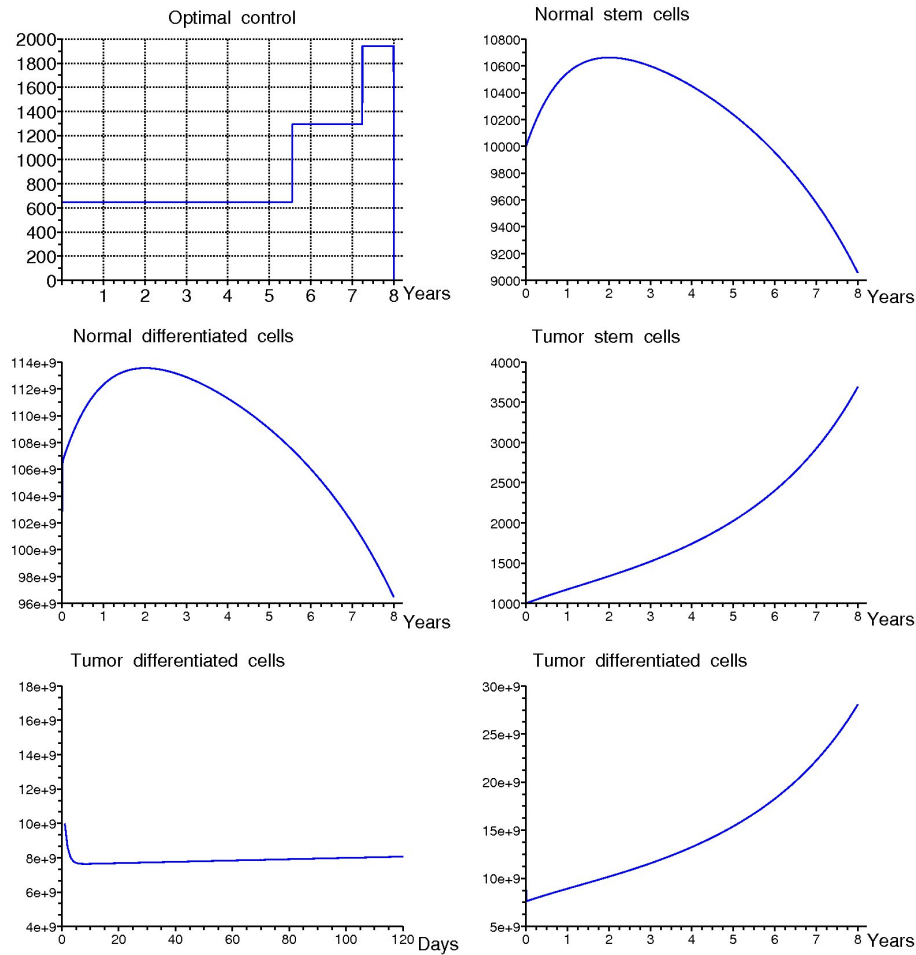


FIGURE 4.8: La thérapie contrôle la prolifération des CD cancéreuses

thérapie finira par échouer à cause de la croissance continue des CSH cancéreuses et insensibles. Le patient montrera une progression de la maladie après deux ans. En effet, les CD cancéreuses montrent une résistance primaire, puis croissent continûment après deux ans. En conséquence, les cellules normales seront en déclin dans trois ans de thérapie.

Le traitement qui augmente la mortalité des CD cancéreuses ne peut pas éradiquer la LMC. Le patient développera une résistance acquise puisque l'imatinib est efficace seulement durant quelques jours. Les cellules normales seront en déclin dans deux ans. Le traitement peut à la fois contrôler la division des CSH cancéreuses et augmenter la mortalité des CD cancéreuses. Dans ce cas, la dose optimale est moins forte que celle obtenue dans le scénario 1. Les CD cancéreuses seront en déclin intensif pendant les premiers jours seulement, et la réponse suboptimale se produit encore. Si certaines CSH cancéreuses ne sont pas ciblées par l'imatinib, une résistance primaire se présente et la croissance des CD cancéreuses sera obtenue dans deux

ans. La compétition pour l'espace induira un déclin des cellules normales après trois ans, approximativement. La thérapie qui cause le mortalité des CSH cancéreuses est efficace puisque les cellules cancéreuses seront complètement éliminées. La période de temps nécessaire pour l'obtention du rétablissement dépend du paramètre  $\beta$ . Si certaines CSH cancéreuses ne sont pas éliminées par la thérapie, une résistance primaire se présente et les CD cancéreuses croissent continûment après deux mois. La thérapie désignée à contrôler la prolifération des CD cancéreuses ne peut pas éliminer la LMC. Le patient développera une résistance acquise car le nombre des CD cancéreuses diminue durant les premiers jours seulement. Les CSH cancéreuses croissent continûment. Alors, les cellules normales se déclinent après deux ans.



## Troisième partie

# Représentation et contrôle de l'hématopoïèse par les équations aux dérivées partielles

# Chapitre 5

## Aspect général sur les modèles de l'hématopoïèse et le contrôle optimal

Une importante considération a été accordée à la modélisation de l'hématopoïèse depuis les années 70 par Mackey [55], où la population des CSH est répartie suivant les phases de quiescence ou de prolifération dans un système d'EDO. L'application de ces modèles à la LMC a été étudiée par Colijn et Mackey [24], qui ont examiné les changements de quelques paramètres de leur modèle, relatifs à une personne non pathologique, sur le développement de la LMC.

Fortin et Mackey [43] ont analysé l'effet de la déstabilisation de l'hématopoïèse sur les oscillations observées dans le nombre des leucocytes, plaquettes et érythrocytes chez certains patients atteints de la maladie.

Mackey et Pujo-Menjouet [71] ont analysé la stabilité des CSH quiescentes. Les conditions qui induisent une bifurcation de Hopf ont été déterminées à travers un système d'EDO à retard, qui décrit le temps nécessaire à la prolifération des CSH. Nous mentionnons d'autre part le travail de Adimy et al. [3], sur la stabilité globale des états d'équilibre trivial et non trivial, dans un système d'EDO décrivant la dynamique des cellules quiescentes et proliférantes, où le temps nécessaire à la prolifération est pris en considération. A travers un système d'EDP, Adimy et al. [4] ont observé par des simulations numériques des oscillations du nombre des cellules quiescentes et proliférantes. Ces oscillations peuvent correspondre à la dynamique de certaines maladies hématologiques périodiques.

Par ailleurs, Dyson et al. [36] ont décrit la dynamique des cellules quiescentes et

proliférantes par un système d'EDP linéaire. Ils ont démontré que la proportion des cellules converge vers une valeur limitée avec le temps. Ce résultat de stabilité ne dépend pas des conditions initiales de la population.

Dans tous ces travaux, l'effet du traitement n'a pas été représenté. En effet, le contrôle de la dynamique cellulaire représente l'influence du traitement pour limiter la croissance des cellules cancéreuses. En même temps, la toxicité du traitement doit être minimale. La stratégie d'intervention qui satisfait ces deux conditions représente le contrôle optimal.

Cependant, nous retrouvons plusieurs travaux décrivant les effets des thérapies dans le cas des tumeurs. Nous mentionnons les techniques de contrôle optimal données par Chakrabarty et Hanson [20], Fister et Panetta [41], Iliadis and Barbolosi [50], Ledzewicz et Schättler [52], Nanda et al. [67] et Pillis et al. [70], où les modèles sont des systèmes d'EDO.

La littérature qui concerne le contrôle optimal de la dynamique des populations structurées en âge est abondante selon les travaux de Aïnseba et al. [5, 6], Barbu et Iannelli [13, 14] et Murphy et Smith [64].

A notre connaissance, le problème de contrôle optimal d'une population cellulaire structurée en âge n'a jamais été analysé.

Notre modèle structuré en âge décrit la croissance des CSH avec traitement. C'est un développement du modèle d'EDO analysé dans le chapitre 3, où l'homéostasie dépend seulement du nombre des CSH, normales et cancéreuses. Nous analysons notre problème de contrôle optimal avec une fonction coût quadratique.

Un dosage optimal de l'imatinib qui réduit la densité des cellules cancéreuses et les effets néfastes du traitement sera déterminé dans le chapitre 9, suivant différentes suggestions sur les paramètres du modèle, où la compétition intraspécifique entre les cellules normales et cancéreuses est prise en considération.

# Chapitre 6

## Modèle d'une population cellulaire structurée en âge

### 6.1 Présentation du modèle

Nous reprenons le système introduit dans la section 2.3.1, où  $x(t, a)$  et  $y(t, a)$  sont les densités des CSH normales et cancéreuses d'âge  $a$ , à l'instant  $t$ , respectivement.

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a) x(t, a), & (t, a) \in Q \\ x(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A] \\ x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.1)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a) y(t, a), & (t, a) \in Q \\ y(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A] \\ y(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.2)$$

Le temps d'existence de la solution  $(x, y)$  est  $T$ , de plus  $Q = (0, T] \times (0, A]$ .

Les fonctionnelles  $\Phi$  et  $\Psi$  sont définies dans le système (2.19)-(2.21).

## 6.2 Notations et hypothèses

Admettons que la densité initiale  $(\varphi_1, \varphi_2)$ , ainsi que la solution  $(x(t, \cdot), y(t, \cdot))$  appartiennent à  $L^1(0, A)$  pour  $t > 0$ .

**Définition 6.1.** Pour  $T > 0$ , la norme de  $(x, y)$  dans l'espace de Banach

$$H_T := L^\infty((0, T); L^1(0, A))$$

est définie par

$$\|(x, y)\|_{H_T} = \|x\|_{H_T} + \|y\|_{H_T} = \sup_{0 \leq t \leq T} \|x(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} + \sup_{0 \leq t \leq T} \|y(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)}.$$

Maintenant, nous introduisons quelques hypothèses sur les paramètres des modèles (6.1)-(6.2).

1. Les fonctions  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  sont positives ou nulles sur  $[0, A]$ .
2. Les taux de mortalités dépendant de l'âge  $d_0$  et  $g_0$  sont positifs.
3. Les fonctions décrivant l'homéostasie

$$\Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) := \Phi(f_1(t, a))$$

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) := \Psi(f_2(t, a))$$

sont positives et bornées dans  $L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])$ . Notons par

$$\Phi_\infty = \|\Phi\|_{L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])}, \quad \Psi_\infty = \|\Psi\|_{L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])}$$

4. La fonction homéostasie  $\Phi$  est localement lipschitzienne :

$$\forall T > 0, \forall (t, a) \in ([0, T] \times [0, A]), \forall f_1, \widehat{f}_1 \text{ dans un compact de } H_T :$$

$$\exists \mu_1 > 0 : |\Phi(f_1(t, a)) - \Phi(\widehat{f}_1(t, a))| \leq \mu_1 |f_1(t, a) - \widehat{f}_1(t, a)|.$$

5. La fonction homéostasie  $\Psi$  est localement lipschitzienne :

$$\forall T > 0, \forall (t, a) \in ([0, T] \times [0, A]), \forall f_2, \widehat{f}_2 \text{ dans un compact de } H_T :$$

$$\exists \mu_2 > 0 : |\Psi(f_2(t, a)) - \Psi(\widehat{f}_2(t, a))| \leq \mu_2 |f_2(t, a) - \widehat{f}_2(t, a)|.$$

6. Les fonctions  $k_1$  et  $k_2$  sont bornées dans  $L^\infty([0, A] \times [0, A])$

$$k_{i\infty} = \|k_i\|_{L^\infty([0, A] \times [0, A])}, \quad i = 1, 2.$$

### 6.3 Un résultat initial

**Proposition 6.2.** *La solution du modèle linéaire suivant*

$$\begin{cases} \frac{\partial \chi}{\partial t} + \frac{\partial \chi}{\partial a} = -f(a) \chi(t, a), & (t, a) \in (0, T] \times (0, A] \\ \chi(0, a) = \chi_0(a), & a \in [0, A] \\ \chi(t, 0) = B(t), & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.3)$$

est donnée par :

$$\chi(t, a) = \begin{cases} B(t - a) \exp \left[ - \int_0^a f(s) ds \right] & \text{pour } 0 < a < t \\ \chi_0(a - t) \exp \left[ - \int_0^t f(s + a - t) ds \right] & \text{pour } 0 < t < a \end{cases} \quad (6.4)$$

*Démonstration.* Le système (6.3) peut être résolu en utilisant la méthode des caractéristiques. Cela nous permet de transformer ce modèle linéaire de deux variables indépendantes  $t$  et  $a$ , en une équation intégrale linéaire, dans laquelle seulement  $t$  apparaît comme variable. En effet, les lignes  $a - t = c$ , où  $c$  est une constante, définissent les courbes caractéristiques de l'équation d'évolution de  $\chi$ . Nous introduisons ensuite la fonction :

$$h_c(t) := \chi(t, t + c)$$

qui est solution de l'équation différentielle

$$\frac{d}{dt} h_c(t) = -f(t + c) h_c(t).$$

L'intégration de cette équation entre  $t_0$  et  $t$  montre que

$$h_c(t) = h_c(t_0) \exp \left[ - \int_{t_0}^t f(s + c) ds \right], \quad \text{pour } s \geq t_0 := \max(0, t - a).$$

Nous pouvons écrire  $\chi$  sous la forme

$$\chi(t, a) = \chi(t_0, t_0 + a - t) \exp \left[ - \int_{t_0}^t f(s + a - t) ds \right]. \quad (6.5)$$

Deux cas se présentent alors :

– Si  $0 < a < t$ , c-à-d  $t_0 = t - a$ , la solution donnée dans (6.5) est

$$\chi(t, a) = \chi(t - a, 0) \exp \left[ - \int_{t-a}^t f(s + a - t) ds \right]$$

Comme  $\chi(t - a, 0) = B(t - a)$ , nous retrouvons par un simple changement de variable la formule

$$\chi(t, a) = B(t - a) \exp \left[ - \int_0^a f(s) ds \right].$$

– Si  $0 < t < a$ , alors  $t_0 = 0$  et la solution de (6.5) se présente ainsi

$$\chi(t, a) = \chi(0, a - t) \exp \left[ - \int_0^t f(s + a - t) ds \right]$$

où  $\chi(0, a - t) = \chi_0(a - t)$ .

□

*Remarque 6.3.* Les systèmes définis ci-dessous

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a) x(t, a), & (t, a) \in Q \\ x(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A] \\ x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) |x(t, a)| da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.6)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a) y(t, a), & (t, a) \in Q \\ y(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A] \\ y(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) |y(t, a)| da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.7)$$

admettent une solution positive ; par conséquent, en remplaçant  $|x(t, a)|$  par  $x(t, a)$  et  $|y(t, a)|$  par  $y(t, a)$ , nous obtenons la positivité de la solution  $(x, y)$  des systèmes (6.1)-(6.2).

La proposition suivante sera utile dans la suite.

**Proposition 6.4.** *Les densités globales des CSH normales et cancéreuses, sont majorées ainsi*

$$X(t) = \int_0^A x(t, a) da \leq e^{\Phi_\infty t} \int_0^A \varphi_1(a) da, \quad \forall t > 0. \quad (6.8)$$

$$Y(t) = \int_0^A y(t, a) da \leq e^{\Psi_\infty t} \int_0^A \varphi_2(a) da, \quad \forall t > 0. \quad (6.9)$$

*Démonstration.* En utilisant le système (6.1),  $X$  est solution de l'équation suivante

$$\frac{dX}{dt} = x(t, 0) - x(t, A) - \int_0^A d_0(a)x(t, a) da \quad (6.10)$$

La positivité de la solution  $x$  et du taux de mortalité  $d_0$  donne les inégalités suivantes

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &\leq x(t, 0) \\ &\leq \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da \\ &\leq \Phi_\infty X \end{aligned} \quad (6.11)$$

alors pour tout  $t$  positif,  $X(t) \leq X(0) e^{\Phi_\infty t}$ , ce qui montre l'estimation (6.8).  $\square$

Nous pouvons démontrer par la même méthode l'inégalité (6.9).

## 6.4 Existence de la solution

L'existence de la solution sur un intervalle de temps fini est donnée par le résultat suivant

**Théorème 6.5.** *Supposons que  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  appartiennent à  $L^1(0, A)$ , alors il existe un instant  $T > 0$  pour lequel le problème (6.1)-(6.2) possède une solution unique et positive  $(x(t, a), y(t, a))$ , appartenant à  $H_T$ .*

### Démonstration

Supposons que  $l(t, a) = (x(t, a), y(t, a))$  est un élément de  $H_T$ , et soit

$$\Upsilon : l = (x, y) \in H_T \mapsto w = (w_1, w_2)$$



l'application qui détermine la solution des systèmes linéarisés (6.12)-(6.13) :

$$\begin{cases} \frac{\partial w_1}{\partial t} + \frac{\partial w_1}{\partial a} = -d_0(a) w_1(t, a), & (t, a) \in Q \\ w_1(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A] \\ w_1(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.12)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial w_2}{\partial t} + \frac{\partial w_2}{\partial a} = -g_0(a) w_2(t, a), & (t, a) \in Q \\ w_2(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A] \\ w_2(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases} \quad (6.13)$$

La proposition 6.2 indique que  $w_1$  et  $w_2$  sont données par :

$$w_1(t, a) = \begin{cases} w_1(t - a, 0) \exp \left( - \int_0^a d_0(s) ds \right), & \text{si } 0 < a < t \\ \varphi_1(a - t) \exp \left( - \int_0^t d_0(s + a - t) ds \right), & \text{si } 0 < t < a \end{cases} \quad (6.14)$$

$$w_2(t, a) = \begin{cases} w_2(t - a, 0) \exp \left( - \int_0^a g_0(s) ds \right), & \text{si } 0 < a < t \\ \varphi_2(a - t) \exp \left( - \int_0^t g_0(s + a - t) ds \right), & \text{si } 0 < t < a \end{cases} \quad (6.15)$$

**Proposition 6.6.** *Les fonctions  $w_1$  et  $w_2$  appartiennent à l'espace  $H_T$ .*

*Démonstration.* Nous vérifions d'abord que  $w_i(0, a) = \varphi_i(a)$  pour  $i = 1, 2$ . Nous démontrons ensuite l'existence de constantes positives  $c_1$  et  $c_2$ , pour lesquelles les fonctions  $w_i$ ,  $i = 1, 2$  appartiennent à  $H_T$ . Cela signifie que

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \left( \int_0^A w_i(t, a) da \right) \leq c_i, \quad i = 1, 2.$$

En effet

$$\begin{aligned}
\int_0^A w_1(t, a) da &= \int_0^t w_1(t, a) da + \int_t^A w_1(t, a) da \\
&\leq \int_0^t w_1(t - a, 0) da + \int_t^A \varphi_1(a - t) da \\
&\leq \int_0^t w_1(\tau, 0) d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau \\
&\leq \int_0^t \Phi_\infty \left[ \int_0^A x(\tau, a) da \right] d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau \\
&\leq \Phi_\infty \int_0^t \|x(\tau, \cdot)\|_{L^1(0, A)} d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau
\end{aligned}$$

par conséquent

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|w_1(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} \leq \Phi_\infty T \sup_{0 \leq \tau \leq T} \|x(\tau, \cdot)\|_{L^1(0, A)} + \|\varphi_1\|_{L^1(0, A)} := c_1 < +\infty.$$

De la même manière, nous démontrons que

$$\begin{aligned}
\int_0^A w_2(t, a) da &= \int_0^t w_2(t, a) da + \int_t^A w_2(t, a) da \\
&\leq \int_0^t w_2(t - a, 0) da + \int_t^A \varphi_2(a - t) da \\
&\leq \Psi_\infty \int_0^t \|y(\tau, \cdot)\|_{L^1(0, A)} d\tau + \int_0^A \varphi_2(\tau) d\tau
\end{aligned}$$

par conséquent

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|w_2(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} \leq \Psi_\infty T \sup_{0 \leq \tau \leq T} \|y(\tau, \cdot)\|_{L^1(0, A)} + \|\varphi_2\|_{L^1(0, A)} := c_2 < +\infty.$$

□

Nous démontrons maintenant l'existence d'un élément  $T_1$  positif, pour lequel l'application  $\Upsilon$  est strictement contractante dans  $H_T$ , où  $0 < T \leq T_1$ .

Posons  $\Upsilon(l) = w$  et  $\Upsilon(\hat{l}) = \hat{w}$ , alors les deux cas suivants se présentent

1. Pour  $0 < a < t$  :

$$\begin{aligned}
(w_1 - \hat{w}_1)(t, a) e^{\int_0^a d_0(s) ds} &= \int_0^A \left[ \Phi(f_1(t - a, s)) - \Phi(\hat{f}_1(t - a, s)) \right] x(t - a, s) ds \\
&\quad + \int_0^A \Phi(\hat{f}_1(t - a, s)) [x(t - a, s) - \hat{x}(t - a, s)] ds.
\end{aligned}$$

Nous avons supposé que  $\Phi$  est localement lipschitzienne

$$\begin{aligned} |\Phi(f_1(t-a, s)) - \Phi(\widehat{f}_1(t-a, s))| &\leq \mu_1 |f_1(t-a, s) - \widehat{f}_1(t-a, s)| \\ &\leq \mu_1 \left| \int_0^A k_1(s, a') (x - \widehat{x} + y - \widehat{y})(t-a, a') da' \right| \\ &\leq \mu_1 k_{1\infty} \|(l - \widehat{l})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

Nous obtenons alors l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} |(w_1 - \widehat{w}_1)(t, a)| &\leq \mu_1 k_{1\infty} \|(l - \widehat{l})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)} \left( \int_0^A x(t-a, s) ds \right) \\ &\quad + \Phi_\infty \int_0^A |(x - \widehat{x})(t-a, s)| ds. \end{aligned}$$

La proposition 6.4 implique que

$$\begin{aligned} |(w_1 - \widehat{w}_1)(t, a)| &\leq \mu_1 k_{1\infty} \|(l - \widehat{l})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)} e^{(t-a)\Phi_\infty} \cdot \left( \int_0^A \varphi_1(a) da \right) \\ &\quad + \Phi_\infty \|(x - \widehat{x})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

Nous avons par ailleurs

$$\begin{aligned} (w_2 - \widehat{w}_2)(t, a) e^{\int_0^a g_0(s) ds} &= \int_0^A \left[ \Psi(f_2(t-a, s)) - \Psi(\widehat{f}_2(t-a, s)) \right] y(t-a, s) ds \\ &\quad + \int_0^A \Psi(\widehat{f}_2(t-a, s)) [y(t-a, s) - \widehat{y}(t-a, s)] ds. \end{aligned}$$

L'application  $\Psi$  est localement lipschitzienne, alors

$$\begin{aligned} |\Psi(f_2(t-a, s)) - \Psi(\widehat{f}_2(t-a, s))| &\leq \mu_2 |f_2(t-a, s) - \widehat{f}_2(t-a, s)| \\ &\leq \mu_2 \left| \int_0^A k_2(s, a') (x - \widehat{x} + y - \widehat{y})(t-a, a') da' \right| \\ &\leq \mu_2 k_{2\infty} \|(l - \widehat{l})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

En utilisant la proposition 6.4, nous obtenons l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} |(w_2 - \widehat{w}_2)(t, a)| &\leq \mu_2 k_{2\infty} \|(l - \widehat{l})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)} e^{(t-a)\Psi_\infty} \left( \int_0^A \varphi_2(a) da \right) \\ &\quad + \Psi_\infty \|(y - \widehat{y})(t-a, \cdot)\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

2. Pour  $0 < t < a$  :

$$|(w_1 - \widehat{w}_1)(t, a)| = 0 \text{ et } |(w_2 - \widehat{w}_2)(t, a)| = 0.$$

3. Estimation de  $\|(w_1 - \widehat{w}_1)(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)}$  :

$$\|(w_1 - \widehat{w}_1)(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} = \int_0^t |(w_1 - \widehat{w}_1)(t, a)| da + \int_t^A |(w_1 - \widehat{w}_1)(t, a)| da.$$

Nous obtenons par un simple changement de variables l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} \|(w_1 - \widehat{w}_1)(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)} &\leq \mu_1 k_{1\infty} \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \int_0^t \|(l - \widehat{l})(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} e^{s\Phi_\infty} ds \\ &\quad + \Phi_\infty \int_0^t \|(x - \widehat{x})(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} ds. \end{aligned}$$

4. Estimation de  $\|(w_2 - \widehat{w}_2)(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)}$  :

$$\|(w_2 - \widehat{w}_2)(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)} = \int_0^t |(w_2 - \widehat{w}_2)(t, a)| da + \int_t^A |(w_2 - \widehat{w}_2)(t, a)| da.$$

Un simple changement de variables donne l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} \|(w_2 - \widehat{w}_2)(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)} &\leq \mu_2 k_{2\infty} \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} \int_0^t \|(l - \widehat{l})(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} e^{s\Psi_\infty} ds \\ &\quad + \Psi_\infty \int_0^t \|(y - \widehat{y})(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} ds. \end{aligned}$$

Nous avons donc les majorations suivantes

$$\|w_1 - \widehat{w}_1\|_{H_T} \leq \frac{\mu_1}{\Phi_\infty} k_{1\infty} \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \|l - \widehat{l}\|_{H_T} (e^{\Phi_\infty T} - 1) + \Phi_\infty T \|x - \widehat{x}\|_{H_T}.$$

$$\|w_2 - \widehat{w}_2\|_{H_T} \leq \frac{\mu_2}{\Psi_\infty} k_{2\infty} \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} \|l - \widehat{l}\|_{H_T} (e^{\Psi_\infty T} - 1) + \Psi_\infty T \|y - \widehat{y}\|_{H_T}.$$

Maintenant, nous définissons les paramètres

$$b = \min(\Phi_\infty, \Psi_\infty), \quad c = \max(\Phi_\infty, \Psi_\infty), \quad k = \max(k_{1\infty}, k_{2\infty}), \quad \mu = \max(\mu_1, \mu_2)$$

pour obtenir l'estimation suivante

$$\|w_1 - \widehat{w}_1\|_{H_T} + \|w_2 - \widehat{w}_2\|_{H_T} \leq \left[ \frac{\mu k}{b} (\|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} + \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)}) (e^{cT} - 1) + cT \right] \|l - \widehat{l}\|_{H_T}$$

cela signifie que

$$\|\Upsilon(l) - \Upsilon(\widehat{l})\|_{H_T} \leq h_1(T) \|l - \widehat{l}\|_{H_T}.$$

Puisque  $h_1$  est une fonction croissante et vérifiant  $h_1(0) = 0$ , alors il existe un élément  $T_1$  positif pour lequel l'application  $\Upsilon : l \in H_T \mapsto w \in H_T$  est strictement contractante, où  $T \leq T_1$ . Le Théorème du point fixe de Banach [17] entraîne le résultat suivant

**Théorème 6.7.** *Il existe un élément  $T_1$  et une solution unique  $(x, y)$  dans  $H_T$ , où  $0 \leq T \leq T_1$ , vérifiant les systèmes suivants*

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a) x(t, a), & (t, a) \in Q \\ x(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A] \\ x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a) y(t, a), & (t, a) \in Q \\ y(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A] \\ y(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da, & t \in (0, T] \end{cases}$$

De plus, la solution  $(x, y)$  est donnée par les formules intégrales suivantes

$$x(t, a) = \begin{cases} x(t - a, 0) \exp \left( - \int_0^a d_0(s) ds \right), & \text{si } 0 < a < t \\ \varphi_1(a - t) \exp \left( - \int_0^t d_0(s + a - t) ds \right), & \text{si } 0 < t < a \end{cases} \quad (6.16)$$

$$y(t, a) = \begin{cases} y(t - a, 0) \exp \left( - \int_0^a g_0(s) ds \right), & \text{si } 0 < a < t \\ \varphi_2(a - t) \exp \left( - \int_0^t g_0(s + a - t) ds \right), & \text{si } 0 < t < a \end{cases} \quad (6.17)$$

# Chapitre 7

## Analyse numérique du modèle structuré en âge

### 7.1 Présentation du modèle

En considérant l'âge passé dans les compartiments des cellules souches, la dynamique est donné par

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d(a) x, \quad \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g(a) y, \quad (t, a) \in Q. \quad (7.1)$$

Nous décrivons le flux des cellules filles par les conditions au bord suivantes

$$\begin{aligned} x(t, 0) &= \int_0^A \Phi(a, X(t) + Y(t)) x(t, a) da, & t \in (0, T] \\ y(t, 0) &= \int_0^A \Psi(a, X(t) + \alpha Y(t)) y(t, a) da, & t \in (0, T] \end{aligned} \quad (7.2)$$

où  $X(t)$  et  $Y(t)$  sont les densités globales des CSH normales et cancéreuses, respectivement. Par ailleurs, les fonctionnelles de Hill  $\Phi$  et  $\Psi$  sont définies ainsi

$$\begin{aligned} \Phi(a, X + Y) &= \frac{\phi(a) \theta^n}{\theta^n + (X + Y)^n} \\ \Psi(a, X + \alpha Y) &= \frac{\psi(a) \theta^n}{\theta^n + (X + \alpha Y)^n}. \end{aligned} \quad (7.3)$$

Les données initiales sont

$$x(0, a) = \varphi_1(a), \quad y(0, a) = \varphi_2(a), \quad a \in [0, A]. \quad (7.4)$$

Le taux de division  $\phi$  est maximal pour les cellules d'âge proche de zéro si

$$\phi(a) = e^{-a}$$

ou augmente pour les cellules d'âge  $A$  si

$$\phi(a) = 1 - e^{-\frac{1}{A-a}}.$$

Les CSH normales dans un âge intermédiaire ont une capacité importante de division si

$$\phi(a) = a e^{-\frac{1}{A-a}}.$$

Des expressions similaires de  $\phi$  sont données dans [4] lorsque  $A$  est infini. Dans la section suivante, nous développons un schéma numérique pour estimer la solution du système (7.1)-(7.4). Nous définissons une solution faible par une fonction mesurable et bornée  $(x(t, a), y(t, a))$ , vérifiant les formules (7.5)-(7.6), pour toute fonction de test  $\beta \in C^1((0, T) \times (0, A))$

$$0 = \int_0^T \int_0^A x \left( \frac{\partial \beta}{\partial t} + \frac{\partial \beta}{\partial a} - d(a)\beta \right) da dt + \int_0^T x(t, 0)\beta(t, 0)dt + \int_0^A \varphi_1(a)\beta(0, a)da \quad (7.5)$$

$$0 = \int_0^T \int_0^A y \left( \frac{\partial \beta}{\partial t} + \frac{\partial \beta}{\partial a} - g(a)\beta \right) da dt + \int_0^T y(t, 0)\beta(t, 0)dt + \int_0^A \varphi_2(a)\beta(0, a)da. \quad (7.6)$$

Les conditions de régularité suivantes sont imposées sur les paramètres

(H1)  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  sont positifs ou nuls dans  $(L^1 \cap L^\infty)([0, A])$ .

(H2)  $d$  et  $g$  sont positifs ou nuls dans  $L^\infty([0, A])$ .

(H3)  $\phi$  et  $\psi$  sont positifs ou nuls dans  $L^\infty([0, A])$ .

## 7.2 Convergence des approximations

Dans cette section, nous construisons une solution approximative du système (7.1)-(7.4). Pour établir notre schéma, nous définissons une maille de rectangles dans  $[0, T] \times [0, A]$ . Soit  $\Delta t = T/Nt$  et  $\Delta a = A/Na$  les pas de temps et de l'âge, respectivement. Les points de la maille sont donnés par

$$t_k = k\Delta t, \quad k = 0, \dots, Nt, \quad a_j = j\Delta a, \quad j = 0, \dots, Na.$$

Nous définissons les approximations suivantes

$$x_j^k = x(t_k, a_j), \quad y_j^k = y(t_k, a_j), \quad d_j = d(a_j), \quad g_j = g(a_j), \quad \phi_j = \phi(a_j), \quad \psi_j = \psi(a_j).$$

Les normes de  $x(t_k, \cdot)$  dans  $l^1$  et  $l^\infty$  sont définies par

$$|x^k|_1 = \Delta a \sum_{j=1}^{Na} |x_j^k|, \quad |x^k|_\infty = \max_{j=1, \dots, Na} |x_j^k|.$$

Les mêmes notations sont utilisées pour les normes de  $y(t_k, \cdot)$  dans  $l^1$  et  $l^\infty$ . Pour  $j = 1, \dots, Na$ , nous discrétisons le système (7.1) en utilisant les approximations implicites suivantes

$$\begin{aligned} \frac{x_j^{k+1} - x_j^k}{\Delta t} + \frac{x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}}{\Delta a} &= -d_j x_j^{k+1} \\ \frac{y_j^{k+1} - y_j^k}{\Delta t} + \frac{y_j^{k+1} - y_{j-1}^{k+1}}{\Delta a} &= -g_j y_j^{k+1}. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Les conditions au bord (7.2) sont approximées par

$$\begin{aligned} x_0^k &= \frac{\theta^n \Delta a}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^{k-1} + y_i^{k-1}) \right]^n} \sum_{j=1}^{Na} \phi_j x_j^{k-1} \\ y_0^k &= \frac{\theta^n \Delta a}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^{k-1} + \alpha y_i^{k-1}) \right]^n} \sum_{j=1}^{Na} \psi_j y_j^{k-1}. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Pour  $j = 1, \dots, Na$ , la condition initiale (7.4) vérifie

$$x_j^0 = \frac{1}{\Delta a} \int_{a_{j-1}}^{a_j} \varphi_1(a) da, \quad y_j^0 = \frac{1}{\Delta a} \int_{a_{j-1}}^{a_j} \varphi_2(a) da. \quad (7.9)$$

Notons qu'à travers les hypothèses (H1) – (H3), on peut démontrer que le système (7.7)-(7.9) admet une solution unique et positive  $(x_j^k, y_j^k)$ , pour  $0 \leq k \leq Nt$  et  $0 \leq j \leq Na$  (voir [2] et les références citées). Maintenant, nous démontrons que la norme  $l^1$  des approximations est bornée.

**Lemme 7.1.** *Pour  $k = 1, \dots, Nt$ , la norme discrète  $l^1$  satisfait les estimations suivantes*

$$\begin{aligned} |x(t_k, \cdot)|_1 &\leq |\varphi_1|_1 e^{T|\phi|_\infty} := \alpha_1(T) \\ |y(t_k, \cdot)|_1 &\leq |\varphi_2|_1 e^{T|\psi|_\infty} := \alpha_2(T). \end{aligned} \quad (7.10)$$



*Démonstration.* L'équation en  $x$  dans (7.7) peut être représentée ainsi

$$x_j^{k+1} = x_j^k - \frac{\Delta t}{\Delta a} (x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}) - \Delta t d_j x_j^{k+1}.$$

En multipliant chaque terme par  $\Delta a$  et en additionnant suivant  $j = 1, \dots, Na$ , nous obtenons

$$\Delta a \sum_{j=1}^{Na} x_j^{k+1} \leq \Delta a \sum_{j=1}^{Na} x_j^k + \Delta t |\phi|_\infty \Delta a \sum_{j=1}^{Na} x_j^k.$$

Soit  $F^k = |x(t_k, \cdot)|_1$ , alors la dernière inégalité donne

$$F^{k+1} \leq (1 + \Delta t |\phi|_\infty) F^k \leq (1 + \Delta t |\phi|_\infty)^{k+1} F^0.$$

Pour  $\Delta t$  proche de zéro, nous avons

$$F^{k+1} \leq F^0 e^{T|\phi|_\infty}, \quad \forall k = 0, \dots, Nt - 1$$

ce qui donne la première estimation. L'estimation de  $|y(t_k, \cdot)|_1$  est obtenue par un argument similaire.  $\square$

Nous établissons une borne  $l^\infty$  des approximations dans le résultat suivant

**Lemme 7.2.** *La norme discrète  $l^\infty$  satisfait*

$$\begin{aligned} |x(t_k, \cdot)|_\infty &\leq \max \{ |\varphi_1|_\infty, |\varphi_1|_1 |\phi|_\infty e^{T|\phi|_\infty} \} \\ |y(t_k, \cdot)|_\infty &\leq \max \{ |\varphi_2|_\infty, |\varphi_2|_1 |\psi|_\infty e^{T|\psi|_\infty} \}. \end{aligned}$$

*Démonstration.* Notons tout d'abord que si  $\max_{0 \leq i \leq Na} x_i^{k+1} = x_0^{k+1}$ , l'équation en  $x$  dans (7.8) et le lemme 7.1 impliquent que

$$|x_0^{k+1}| \leq |\phi|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1 \leq |\phi|_\infty |\varphi_1|_1 e^{T|\phi|_\infty}$$

pour  $k = 0, \dots, Nt - 1$ . Sinon, nous supposons que  $\max_{1 \leq i \leq Na} x_i^{k+1} = x_j^{k+1}$ , où  $j$  est fixé dans  $\{1, \dots, Na\}$ . A partir de l'équation (7.7), nous avons

$$x_j^{k+1} = x_j^k - \frac{\Delta t}{\Delta a} (x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}) - \Delta t d_j x_j^{k+1}.$$

Puisque

$$\max_i x_i^{k+1} = x_j^{k+1} \geq x_{j-1}^{k+1}$$

la positivité des approximations donne

$$x_j^{k+1} \leq x_j^k \leq \max_i x_i^k.$$

Il s'ensuit que

$$|x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty \leq |x(t_k, \cdot)|_\infty.$$

Par itération sur  $k$ , nous obtenons

$$|x(t_k, \cdot)|_\infty \leq |\varphi_1|_\infty.$$

De la même manière nous pouvons estimer  $|y(t_k, \cdot)|_\infty$ .  $\square$

Maintenant, nous démontrons que les variations totales des approximations  $\{x_j^k, y_j^k\}$  sont bornées

$$\begin{aligned} TVx(t_k, \cdot) &= \sum_{j=0}^{Na-1} |x_{j+1}^k - x_j^k| \\ TVy(t_k, \cdot) &= \sum_{j=0}^{Na-1} |y_{j+1}^k - y_j^k|. \end{aligned} \quad (7.11)$$

Les bornes des variations totales possèdent un rôle important dans la convergence des approximations (7.7)-(7.9) vers une solution faible de (7.1)-(7.4). Ces bornes peuvent ne pas exister en général [2].

**Lemme 7.3.** *Il existe des constantes positives  $C_i(T), i = 1, \dots, 4$  tel que*

$$TVx(t_k, \cdot) \leq C_1(T) TV\varphi_1 + C_2(T), \quad TVy(t_k, \cdot) \leq C_3(T) TV\varphi_2 + C_4(T).$$

*Démonstration.* Posons  $\delta_{j+1}^{k+1} = x_{j+1}^{k+1} - x_j^{k+1}$ , alors en utilisant (7.7) nous avons

$$\delta_{j+1}^{k+1} = \delta_{j+1}^k - \frac{\Delta t}{\Delta a} \delta_{j+1}^{k+1} + \frac{\Delta t}{\Delta a} \delta_j^{k+1} - \Delta t [d_{j+1} \delta_{j+1}^{k+1} + (d_{j+1} - d_j) x_j^{k+1}].$$

En multipliant par  $s_{j+1}^{k+1} = \text{sign } \delta_{j+1}^{k+1}$ , et en additionnant sur les indices  $j$ , nous trouvons que

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^{Na-1} s_{j+1}^{k+1} \delta_{j+1}^{k+1} &= \sum_{j=1}^{Na-1} s_{j+1}^{k+1} \delta_{j+1}^k + \frac{\Delta t}{\Delta a} \sum_{j=1}^{Na-1} s_{j+1}^{k+1} (\delta_j^{k+1} - \delta_{j+1}^{k+1}) \\ &\quad - \Delta t \sum_{j=1}^{Na-1} s_{j+1}^{k+1} [d_{j+1} \delta_{j+1}^{k+1} + (d_{j+1} - d_j) x_j^{k+1}]. \end{aligned} \quad (7.12)$$

De plus, nous avons

$$s_{j+1}^{k+1} \delta_{j+1}^{k+1} = |\delta_{j+1}^{k+1}|, \quad s_{j+1}^{k+1} \delta_{j+1}^k \leq |\delta_{j+1}^k|, \quad s_{j+1}^{k+1} \delta_j^{k+1} \leq |\delta_j^{k+1}|$$

alors

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_{j+1}^{k+1}| \leq & \sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_{j+1}^k| + \frac{\Delta t}{\Delta a} \sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_j^{k+1}| - \frac{\Delta t}{\Delta a} \sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_{j+1}^{k+1}| \\ & + \Delta t |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty |d|_\infty. \end{aligned} \quad (7.13)$$

Il est clair que

$$\sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_j^{k+1}| - |\delta_{j+1}^{k+1}| \leq |\delta_1^{k+1}|$$

donc la dernière inégalité donne

$$\sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_{j+1}^{k+1}| \leq \sum_{j=1}^{Na-1} |\delta_{j+1}^k| + \frac{\Delta t}{\Delta a} |\delta_1^{k+1}| + \Delta t |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty |d|_\infty. \quad (7.14)$$

Par ailleurs, en utilisant le schéma pour  $j = 1$ , nous avons

$$\delta_1^{k+1} = x_1^{k+1} - x_0^{k+1} = \delta_1^k - (x_0^{k+1} - x_0^k) - \frac{\Delta t}{\Delta a} \delta_1^{k+1} - \Delta t d_1 x_1^{k+1}.$$

La multiplication par  $s_1^{k+1} = \text{sign } \delta_1^{k+1}$  donne

$$|\delta_1^{k+1}| \leq |\delta_1^k| + |x_0^{k+1} - x_0^k| - \frac{\Delta t}{\Delta a} |\delta_1^{k+1}| + \Delta t |d|_\infty |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty. \quad (7.15)$$

A partir des conditions au bord (7.8), nous avons

$$|x_0^{k+1} - x_0^k| \leq \Delta a \sum_{j=1}^{Na} |x_j^k - x_j^{k-1}| f_j^k + \Delta a \sum_{j=1}^{Na} |f_j^k - f_j^{k-1}| x_j^{k-1}$$

où

$$f_j^k = \frac{\theta^n \phi_j}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^k + y_i^k) \right]^n}$$

alors

$$|x_0^{k+1} - x_0^k| \leq \Delta a |\phi|_\infty \sum_{j=1}^{Na} |x_j^k - x_j^{k-1}| + \Delta a |\phi|_\infty \sum_{j=1}^{Na} x_j^{k-1}.$$

En additionnant les termes de l'équation en  $x$  dans (7.7), suivant les indices  $j = 1, \dots, Na$ , nous obtenons

$$|x(t_k, \cdot) - x(t_{k-1}, \cdot)|_1 \leq \Delta t TV x(t_k, \cdot) + \Delta t |d|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1.$$

En conséquence

$$|x_0^{k+1} - x_0^k| \leq |\phi|_\infty [\Delta t TV x(t_k, \cdot) + \Delta t |d|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1 + |x(t_{k-1}, \cdot)|_1].$$

En remplaçant la dernière expression dans l'équation (7.15), nous obtenons

$$\begin{aligned} |x_1^{k+1} - x_0^{k+1}| \leq & \Delta t |\phi|_\infty [TVx(t_k, \cdot) + |d|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1] + |\delta_1^k| \\ & + |\phi|_\infty |x(t_{k-1}, \cdot)|_1 - \frac{\Delta t}{\Delta a} |\delta_1^{k+1}| + \Delta t |d|_\infty |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty. \end{aligned} \quad (7.16)$$

La somme des équations (7.14) et (7.16) produit

$$\begin{aligned} TVx(t_{k+1}, \cdot) \leq & TVx(t_k, \cdot) + \Delta t (|d|_\infty + TVd) |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty \\ & + |\phi|_\infty |x(t_{k-1}, \cdot)|_1 + \Delta t |\phi|_\infty [TVx(t_k, \cdot) + |d|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1]. \end{aligned} \quad (7.17)$$

Nous définissons  $F^k = TVx(t_k, \cdot)$ . Selon l'estimation (7.17),  $F$  satisfait

$$\begin{aligned} F^{k+1} \leq & (1 + \Delta t |\phi|_\infty) F^k + \Delta t (|d|_\infty + TVd) |x(t_{k+1}, \cdot)|_\infty \\ & + |\phi|_\infty |x(t_{k-1}, \cdot)|_1 + \Delta t |\phi|_\infty |d|_\infty |x(t_k, \cdot)|_1. \end{aligned} \quad (7.18)$$

A partir des lemmes 7.1 et 7.2, il existe une constante positive  $c_1(T)$  tel que

$$F^{k+1} \leq (1 + \Delta t |\phi|_\infty)^{k+1} (F^0 + c_1(T)(k+1)\Delta t).$$

Lorsque  $\Delta t$  converge vers zéro, nous avons

$$F^{k+1} \leq (F^0 + Tc_1(T)) e^{T|\phi|_\infty}.$$

De la même manière, il existe une constante positive  $c_2(T)$  tel que  $G^k = TVy(t_k, \cdot)$  satisfait

$$G^{k+1} \leq (G^0 + Tc_2(T)) e^{T|\psi|_\infty}.$$

Les dernières inégalités sur  $F$  et  $G$  terminent la preuve.  $\square$

Dans le résultat suivant, nous démontrons que les approximations vérifient une condition de Lipschitz en  $t$ .

**Lemme 7.4.** *Il existe des constantes positives  $c_1$  et  $c_2$  tel que*

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^{Na} |x_j^{k+1} - x_j^k| \Delta a & \leq c_1 \Delta t \\ \sum_{j=1}^{Na} |y_j^{k+1} - y_j^k| \Delta a & \leq c_2 \Delta t \end{aligned} \quad (7.19)$$

*Démonstration.* L'équation en  $x$  dans (7.7) implique

$$\Delta a \sum_{j=1}^{Na} |x_j^{k+1} - x_j^k| \leq \Delta t \sum_{j=1}^{Na} |x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}| + \Delta t |d|_{\infty} |x(t_{k+1}, \cdot)|_1$$

alors les lemmes 7.1 et 7.3 entraînent

$$\Delta a \sum_{j=1}^{Na} |x_j^{k+1} - x_j^k| \leq \Delta t TVx(t_{k+1}, \cdot) + \Delta t |d|_{\infty} |x(t_{k+1}, \cdot)|_1 \leq c_1 \Delta t.$$

De la même façon, nous avons

$$\Delta a \sum_{j=1}^{Na} |y_j^{k+1} - y_j^k| \leq \Delta t TVy(t_{k+1}, \cdot) + \Delta t |g|_{\infty} |y(t_{k+1}, \cdot)|_1 \leq c_2 \Delta t.$$

□

### 7.3 Existence d'une solution faible dans $L^1_{loc}$

Dans cette section, nous démontrons l'existence d'une solution faible par le Théorème de compacité de Helly [17]. Nous définissons une famille de fonctions  $(x_{\Delta}, y_{\Delta})$ , pour  $k = 0, \dots, Nt - 1$  et  $j = 0, \dots, Na - 1$ , de la manière suivante

$$x_{\Delta}(t, a) = x(t_k, a_j), \quad y_{\Delta}(t, a) = y(t_k, a_j), \quad t \in [t_k, t_{k+1}), \quad a \in [a_j, a_{j+1}). \quad (7.20)$$

**Théorème 7.5.** *Lorsque  $\Delta t$  et  $\Delta a$  convergent vers zéro, la famille des approximations  $\{x_j^k, y_j^k\}$  contient une sous suite qui converge vers une fonction  $(x, y)$  dans  $L^1_{loc}([0, T] \times [0, A])$ .*

*Démonstration.* D'après le lemme 7.2, chaque fonction  $(x_{\Delta}, y_{\Delta})$  est uniformément bornée dans  $L^{\infty}([0, T] \times [0, A])$ . En conséquence, l'ensemble des fonctions  $\{x_{\Delta}, y_{\Delta}\}$  contient une sous suite  $\{x_{\Delta_i}, y_{\Delta_i}\} \rightharpoonup^* (x, y)$  dans  $L^{\infty}([0, T] \times [0, A])$ .

Soit  $\Pi x_{\Delta}$  l'interpolé de degré un de  $x_{\Delta}$ , définie dans chaque rectangle  $[t_k, t_{k+1}] \times [a_j, a_{j+1}]$  par

$$\begin{aligned} \Pi x_{\Delta}(t, a) = & x_j^k + \frac{t-t_k}{\Delta t} (x_j^{k+1} - x_j^k) + \frac{a-a_j}{\Delta a} (x_{j+1}^k - x_j^k) \\ & + \frac{(t-t_k)(a-a_j)}{\Delta t \Delta a} (x_{j+1}^{k+1} - x_j^{k+1} - x_{j+1}^k + x_j^k) \end{aligned} \quad (7.21)$$

L'interpolé  $\Pi x_\Delta$  est continu, uniformément borné et différentiable à l'intérieur de chaque rectangle. Alors les équations suivantes sont vérifiées

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A \left| \frac{\partial}{\partial t} \Pi x_\Delta(t, a) \right| da dt &= \sum_{k=1}^{Nt} \sum_{j=1}^{Na} \Delta a |x_j^{k+1} - x_j^k| \\ \int_0^T \int_0^A \left| \frac{\partial}{\partial a} \Pi x_\Delta(t, a) \right| da dt &= \sum_{k=1}^{Nt} \sum_{j=1}^{Na} \Delta t |x_{j+1}^k - x_j^k|. \end{aligned} \quad (7.22)$$

Selon les lemmes 7.3 et 7.4, il existe une constante positive  $M$  tel que

$$\left| \Pi x_{\Delta_i} \right|_{L^\infty[0, A]} + \left| \frac{\partial \Pi x_{\Delta_i}}{\partial t} \right|_{L^1[0, A]} + \left| \frac{\partial \Pi x_{\Delta_i}}{\partial a} \right|_{L^1[0, A]} \leq M.$$

Par le Théorème de Helly [17], il existe une sous suite de  $\{\Pi x_{\Delta_i}\}$ , aussi notée par  $\{\Pi x_{\Delta_i}\}$ , qui converge dans  $L^1_{loc}([0, T] \times [0, A])$ . Alors, l'équation (7.21) donne

$$\left| \Pi x_{\Delta_i} - x_{\Delta_i} \right|_{L^1([0, T] \times [0, A])} \leq \Delta t \Delta a \sum_{k=0}^{Nt} \sum_{j=0}^{Na} |x_{j+1}^k - x_j^k| + |x_j^{k+1} - x_j^k|$$

ainsi, nous avons vérifié que  $\{\Pi x_{\Delta_i} - x_{\Delta_i}\}$  converge vers zéro dans  $L^1([0, T] \times [0, A])$ . Puisque la sous suite associée de  $x_\Delta \rightharpoonup^* x$  dans  $L^\infty([0, T] \times [0, A])$ , nous obtenons la convergence de  $x_\Delta$  vers  $x$  dans  $L^1_{loc}([0, T] \times [0, A])$ . De la même façon, nous démontrons que  $y_\Delta$  converge vers  $y$  dans  $L^1_{loc}([0, T] \times [0, A])$ .  $\square$

**Théorème 7.6.** *La fonction  $(x(t, a), y(t, a))$  obtenue par le Théorème de Helly représente une solution faible du système (7.1)-(7.4).*

*Démonstration.* Pour toute fonction régulière  $\Lambda \in C^1([0, T] \times [0, A])$ , à support compact dans  $[0, T] \times [0, A]$ , nous définissons pour tout  $(t, a) \in [t_k, t_{k+1}] \times [a_{j-1}, a_j[$

$$\Lambda_\Delta(t, a) = \Lambda(t_k, a_j) = \frac{1}{\Delta t \Delta a} \int_{t_k}^{t_{k+1}} \int_{a_{j-1}}^{a_j} \Lambda(t, a) da dt.$$

En multipliant l'équation en  $x$  dans (7.7) par  $\Delta a \Delta t \Lambda(t_{k+1}, a_j) = \Delta a \Delta t \Lambda_j^{k+1}$ , nous obtenons

$$\Delta a \Lambda_j^{k+1} [x_j^{k+1} - x_j^k] + \Delta t \Lambda_j^{k+1} [x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}] + \Delta t \Delta a d_j x_j^{k+1} \Lambda_j^{k+1} = 0.$$

La sommation sur les indices  $k = 0, \dots, Nt - 1$  et  $j = 1, \dots, Na$  entraîne

$$\begin{aligned} & \sum_{k=0}^{Nt-1} \sum_{j=1}^{Na} \Delta a x_j^k [\Lambda_j^k - \Lambda_j^{k+1}] - \sum_{j=1}^{Na} \Delta a x_j^0 \Lambda_j^0 \\ & + \sum_{k=1}^{Nt} \sum_{j=0}^{Na-1} \Delta t x_j^k [\Lambda_j^k - \Lambda_{j+1}^k] - \sum_{k=1}^{Nt} \Delta t x_0^k \Lambda_0^k \\ & + \sum_{k=0}^{Nt-1} \sum_{j=1}^{Na} \Delta t \Delta a d_j x_j^{k+1} \Lambda_j^{k+1} = 0 \end{aligned} \quad (7.23)$$

ce qui signifie

$$\begin{aligned} R(\Lambda_\Delta, x_\Delta) & := \int_0^T \int_0^A x_\Delta(t, a) \frac{\Lambda_\Delta(t+\Delta t, a) - \Lambda_\Delta(t, a)}{\Delta t} da dt + \int_0^A x_\Delta(0, a) \Lambda_\Delta(0, a) da \\ & + \int_0^T \int_0^A x_\Delta(t, a) \frac{\Lambda_\Delta(t, a+\Delta a) - \Lambda_\Delta(t, a)}{\Delta a} da dt + \int_0^T x_\Delta(t, 0) \Lambda_\Delta(t, 0) dt \\ & - \int_0^T \int_0^A d(a) x_\Delta(t, a) \Lambda_\Delta(t, a) da dt = 0. \end{aligned} \quad (7.24)$$

Cela implique que (7.5) est vérifiée pour  $\beta = \Lambda_\Delta$  et  $x = x_\Delta$ . Il reste à montrer que  $R(\Lambda_\Delta, x_\Delta)$  converge vers  $R(\Lambda, x)$  quand  $\Delta t$  et  $\Delta a$  tendent vers zéro. Soit

$$\Lambda_{1,\Delta} = \frac{\Lambda_\Delta(t + \Delta t, a) - \Lambda_\Delta(t, a)}{\Delta t}, \quad \Lambda_{2,\Delta} = \frac{\Lambda_\Delta(t, a + \Delta a) - \Lambda_\Delta(t, a)}{\Delta a}.$$

Alors,  $\Lambda_{1,\Delta}$  et  $\Lambda_{2,\Delta}$  convergent vers  $\frac{\partial \Lambda}{\partial t}$  et  $\frac{\partial \Lambda}{\partial a}$ , respectivement. De plus,  $x_\Delta$  converge vers  $x$ . En passant à la limite dans l'équation (7.24), nous obtenons

$$\begin{aligned} R(\Lambda, x) & = \int_0^T \int_0^A x \left( \frac{\partial \Lambda}{\partial t} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a} - d(a)\Lambda \right) da dt \\ & + \int_0^A \varphi_1(a) \Lambda(0, a) da + \int_0^T x(t, 0) \Lambda(t, 0) dt = 0. \end{aligned} \quad (7.25)$$

Le même argument sur  $R(\Lambda_\Delta, y_\Delta)$  démontre que notre schéma est consistant.  $\square$

Le théorème suivant montre la continuité de la solution  $\{x_j^k, y_j^k\}$  du système (7.7)-(7.9) par rapport aux conditions initiales  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$ .

**Théorème 7.7.** *Considérons  $\{x_j^k, y_j^k\}$  et  $\{\widehat{x}_j^k, \widehat{y}_j^k\}$  les solutions de (7.7)-(7.9), qui correspondent aux conditions initiales  $\{x_j^0, y_j^0\}$  et  $\{\widehat{x}_j^0, \widehat{y}_j^0\}$ , respectivement. Nous avons les estimations suivantes*

$$\begin{aligned} \|x^{k+1} - \widehat{x}^{k+1}\|_1 & \leq (\|\varphi_1 - \widehat{\varphi}_1\|_1 + T|\phi|_\infty \alpha_1(T)) e^{T|\phi|_\infty} \\ \|y^{k+1} - \widehat{y}^{k+1}\|_1 & \leq (\|\varphi_2 - \widehat{\varphi}_2\|_1 + T|\psi|_\infty \alpha_2(T)) e^{T|\psi|_\infty}. \end{aligned} \quad (7.26)$$

*Démonstration.* Soit  $v_j^k = x_j^k - \widehat{x}_j^k$ . A partir du schéma (7.7), nous avons

$$v_j^{k+1} - v_j^k = -\frac{\Delta t}{\Delta a} v_j^{k+1} + \frac{\Delta t}{\Delta a} v_{j-1}^{k+1} - \Delta t d_j v_j^{k+1}. \quad (7.27)$$

En multipliant l'équation (7.27) par  $\Delta a \operatorname{sign}(v_j^{k+1})$ , et en utilisant l'inégalité

$$v_j^k \operatorname{sign}(v_j^{k+1}) \leq |v_j^k|$$

nous obtenons

$$\Delta a |v_j^{k+1}| - \Delta a |v_j^k| \leq -\Delta t |v_j^{k+1}| + \Delta t |v_{j-1}^{k+1}| - \Delta t \Delta a d_j |v_j^{k+1}|. \quad (7.28)$$

La sommation sur les indices  $j = 1, \dots, Na$  dans l'inégalité précédente donne

$$|v^{k+1}|_1 - |v^k|_1 \leq \Delta t |v_0^{k+1}| \quad (7.29)$$

où

$$\begin{aligned} v_0^{k+1} &= (f^k - \widehat{f}^k) \Delta a \sum_j \phi_j x_j^k + \widehat{f}^k \Delta a \sum_j \phi_j (x_j^k - \widehat{x}_j^k) \\ f^k &= \frac{\theta^n}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^k + y_i^k) \right]^n}, \quad \widehat{f}^k = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (\widehat{x}_i^k + \widehat{y}_i^k) \right]^n}. \end{aligned} \quad (7.30)$$

Il est clair que

$$|v_0^{k+1}| \leq |\phi|_\infty |x^k|_1 + |\phi|_\infty |v^k|_1.$$

L'équation (7.29) entraîne

$$|v^{k+1}|_1 \leq [1 + \Delta t |\phi|_\infty] |v^k|_1 + \Delta t |\phi|_\infty |x^k|_1.$$

Soit  $F^{k+1} = |v^{k+1}|_1 = |x^{k+1} - \widehat{x}^{k+1}|_1$ . Les lemmes 7.1 et 7.3 indiquent que  $F$  satisfait

$$F^{k+1} \leq e^{T|\phi|_\infty} (F^0 + T|\phi|_\infty \alpha_1(T)).$$

Par un argument similaire, nous démontrons que  $G^{k+1} = |y^{k+1} - \widehat{y}^{k+1}|_1$  satisfait

$$G^{k+1} \leq e^{T|\psi|_\infty} (G^0 + T|\psi|_\infty \alpha_2(T)).$$

Ces dernières inégalités sur  $F$  et  $G$  finissent la preuve. □

Maintenant, nous pouvons énoncer le résultat suivant

**Théorème 7.8.** *Considérons  $(x(t, a), y(t, a))$  et  $(\widehat{x}(t, a), \widehat{y}(t, a))$  deux solutions du*



système (7.1)-(7.4), avec conditions initiales  $(\varphi_1(a), \varphi_2(a))$  et  $(\widehat{\varphi}_1(a), \widehat{\varphi}_2(a))$ , respectivement. Alors, il existe des constantes positives  $c_i(T), i = 1, \dots, 4$  tel que

$$\begin{aligned} \int_0^A |x(t, a) - \widehat{x}(t, a)| da &\leq c_1(T) \int_0^A |\varphi_1(a) - \widehat{\varphi}_1(a)| da + c_2(T) \\ \int_0^A |y(t, a) - \widehat{y}(t, a)| da &\leq c_3(T) \int_0^A |\varphi_2(a) - \widehat{\varphi}_2(a)| da + c_4(T). \end{aligned} \quad (7.31)$$

## 7.4 Problème de contrôle optimal

Nous sommes intéressés par la détermination d'une stratégie de contrôle de la dynamique cellulaire, décrite par le système (7.1)-(7.4). Nous récrivons l'expression du schéma et les conditions initiales

$$\frac{x_j^{k+1} - x_j^k}{\Delta t} + \frac{x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}}{\Delta a} = -d_j x_j^{k+1}, \quad \frac{y_j^{k+1} - y_j^k}{\Delta t} + \frac{y_j^{k+1} - y_{j-1}^{k+1}}{\Delta a} = -g_j y_j^{k+1} \quad (7.32)$$

$$x_j^0 = \frac{1}{\Delta a} \int_{a_{j-1}}^{a_j} \varphi_1(a) da, \quad y_j^0 = \frac{1}{\Delta a} \int_{a_{j-1}}^{a_j} \varphi_2(a) da. \quad (7.33)$$

Nous admettons que l'imatinib réduit le flux des cellules filles cancéreuses, à travers les conditions au bord suivantes

$$\begin{aligned} x_0^{k+1} &= \frac{\theta^n \Delta a}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^k + y_i^k) \right]^n} \sum_{j=1}^{Na} \phi_j x_j^k := h^k \Delta a \sum_{j=1}^{Na} \phi_j x_j^k \\ y_0^{k+1} &= \frac{\theta^n \Delta a (1 - u^k)}{\theta^n + \left[ \Delta a \sum_{i=1}^{Na} (x_i^k + \alpha y_i^k) \right]^n} \sum_{j=1}^{Na} \psi_j y_j^k := (1 - u^k) f^k \Delta a \sum_{j=1}^{Na} \psi_j y_j^k \end{aligned} \quad (7.34)$$

où  $\{u^k\}$  appartient à l'ensemble des contrôles admissibles

$$\mathcal{U} = \{u = \{u^k\} \in l^\infty[0, T] : 0 \leq u^k \leq 1 \text{ a.e in } \{0, \dots, Nt\}\}.$$

Notre objectif consiste à minimiser la fonction coût suivante

$$J(u) = \Delta t \sum_{k=1}^{Nt} (u^k)^2 + \Delta t \Delta a \sum_{j=1}^{Na} \sum_{k=1}^{Nt} (y_j^k)^2. \quad (7.35)$$

Cela signifie que nous minimisons dans une période de temps  $T$  le coût du traitement et le nombre total des CSH cancéreuses. Le théorème suivant montre que pour chaque contrôle  $\{u^k\}$  dans  $\mathcal{U}$ , correspond une solution unique  $\{x_j^k, y_j^k\}$  du système (7.32)-(7.34).

**Théorème 7.9.** *Considérons  $\{x_j^k, y_j^k\}$  et  $\{\widehat{x}_j^k, \widehat{y}_j^k\}$  deux solutions de (7.32)-(7.34), qui dépendent des contrôles  $\{u_j\}$  et  $\{\widehat{u}_j\}$ , respectivement. Il existe une constante positive  $c$  tel que*

$$|(x^k, y^k) - (\widehat{x}^k, \widehat{y}^k)|_1 \leq c |u - \widehat{u}|_\infty, \quad \forall k = 0, \dots, Nt.$$

*Démonstration.* Les approximations  $w_j^k = x_j^k - \widehat{x}_j^k$  et  $v_j^k = y_j^k - \widehat{y}_j^k$  vérifient

$$\begin{aligned} w_j^{k+1} &= w_j^k - \frac{\Delta t}{\Delta a} w_j^{k+1} + \frac{\Delta t}{\Delta a} w_{j-1}^{k+1} - \Delta t d_j w_j^{k+1} \\ v_j^{k+1} &= v_j^k - \frac{\Delta t}{\Delta a} v_j^{k+1} + \frac{\Delta t}{\Delta a} v_{j-1}^{k+1} - \Delta t g_j v_j^{k+1}. \end{aligned} \quad (7.36)$$

Nous multiplions ces équations par  $\Delta a \operatorname{sign}(w_j^{k+1})$  et  $\Delta a \operatorname{sign}(v_j^{k+1})$ , respectivement, et nous additionnons suivant les indices  $j = 1, \dots, Na$  pour obtenir

$$\begin{aligned} |w^{k+1}|_1 &\leq |w^k|_1 + \Delta t |w_0^{k+1}| \\ |v^{k+1}|_1 &\leq |v^k|_1 + \Delta t |v_0^{k+1}|. \end{aligned} \quad (7.37)$$

Par ailleurs, notons par

$$h^k = \frac{1}{1 + \underbrace{\left[ \frac{\Delta a}{\theta} \sum_i (x_i^k + y_i^k) \right]^n}_{h_1^n}}, \quad f^k = \frac{1}{1 + \underbrace{\left[ \frac{\Delta a}{\theta} \sum_i (x_i^k + \alpha y_i^k) \right]^n}_{f_1^n}}$$

tel que

$$h^k - \widehat{h}^k = \frac{1}{1 + h_1^n} - \frac{1}{1 + \widehat{h}_1^n} = \frac{\widehat{h}_1^n - h_1^n}{(1 + h_1^n)(1 + \widehat{h}_1^n)}$$

où

$$\widehat{h}_1^n - h_1^n = (\widehat{h}_1 - h_1) \sum_{l=0}^{n-1} h_1^l \widehat{h}_1^{n-1-l} = -\frac{\Delta a}{\theta} \left[ \sum_{j=1}^{Na} (w_j^k + v_j^k) \right] \left[ \sum_{l=0}^{n-1} h_1^l \widehat{h}_1^{n-1-l} \right].$$

Les lemmes 7.1 et 7.2 indiquent l'existence d'une constante positive  $c_1$  tel que

$$|h^k - \widehat{h}^k| \leq |\widehat{h}_1^n - h_1^n| \leq c_1 (|w^k|_1 + |v^k|_1).$$

De la même façon, nous démontrons que pour une constante positive  $c_2$

$$|f^k - \widehat{f}^k| \leq |\widehat{f}_1^n - f_1^n| \leq c_2 (|w^k|_1 + \alpha |v^k|_1).$$

Nous écrivons  $w_0^{k+1}$  sous la forme suivante

$$w_0^{k+1} = h^k \Delta a \sum_j \phi_j (x_j^k - \widehat{x}_j^k) + (h^k - \widehat{h}^k) \Delta a \sum_j \phi_j \widehat{x}_j^k$$

pour obtenir

$$|w_0^{k+1}| \leq |\phi|_\infty |w^k|_1 + c_1 (|w^k|_1 + |v^k|_1) |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1.$$

En remplaçant la dernière inégalité dans l'équation (7.37), nous obtenons

$$|w^{k+1}|_1 \leq |w^k|_1 + \Delta t |\phi|_\infty |w^k|_1 + \Delta t c_1 (|w^k|_1 + |v^k|_1) |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1$$

que l'on peut écrire sous la forme

$$|w^{k+1}|_1 \leq [1 + \Delta t |\phi|_\infty + \Delta t c_1 |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1] |w^k|_1 + \Delta t c_1 |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1 |v^k|_1. \quad (7.38)$$

Maintenant, nous présentons  $v_0^{k+1}$  sous la forme suivante

$$\begin{aligned} v_0^{k+1} = & f^k (1 - u^k) \Delta a \sum_j \psi_j (y_j^k - \widehat{y}_j^k) + f^k (\widehat{u}^k - u^k) \Delta a \sum_j \psi_j \widehat{y}_j^k \\ & + (f^k - \widehat{f}^k) (1 - \widehat{u}^k) \Delta a \sum_j \psi_j \widehat{y}_j^k. \end{aligned} \quad (7.39)$$

En utilisant un argument similaire, il existe une constante positive  $c_2$  tel que

$$|v_0^{k+1}| \leq |1 - u|_\infty |\psi|_\infty |v^k|_1 + |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 |u - \widehat{u}|_\infty + c_2 (|w^k|_1 + \alpha |v^k|_1) |1 - \widehat{u}|_\infty |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1.$$

En conséquence, l'équation (7.37) donne

$$\begin{aligned} |v^{k+1}|_1 \leq & |v^k|_1 + \Delta t |1 - u|_\infty |\psi|_\infty |v^k|_1 + \Delta t |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 |u - \widehat{u}|_\infty \\ & + \Delta t c_2 (|w^k|_1 + \alpha |v^k|_1) |1 - \widehat{u}|_\infty |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 \end{aligned} \quad (7.40)$$

ce qui signifie

$$\begin{aligned} |v^{k+1}|_1 \leq & [1 + \Delta t |1 - u|_\infty |\psi|_\infty + \alpha \Delta t c_2 |1 - \widehat{u}|_\infty |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1] |v^k|_1 \\ & + \Delta t c_2 |1 - \widehat{u}|_\infty |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 |w^k|_1 + \Delta t |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 |u - \widehat{u}|_\infty. \end{aligned} \quad (7.41)$$

Les inégalités (7.38) et (7.41) peuvent être formulées dans le système

$$F^{k+1} \leq AF^k + \Delta t U$$

où  $F^k = (|w^k|_1, |v^k|_1)^T$ ,  $U = |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 (0, |u - \widehat{u}|_\infty)^T$ ,  $A = I + \Delta t B$

$$\text{et } B = \begin{pmatrix} |\phi|_\infty + \Delta t c_1 |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1 & c_1 |\phi|_\infty |\widehat{x}^k|_1 \\ c_2 |1 - \widehat{u}|_\infty |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 & |\psi|_\infty [|1 - u|_\infty + \alpha c_2 |1 - \widehat{u}|_\infty |\widehat{y}^k|_1] \end{pmatrix}.$$

Par itération sur  $k$ , nous avons

$$F^{k+1} \leq A^{k+1} F^0 + \Delta t (I + A + \dots + A^k) U.$$

Puisque  $F^0$  est nulle, nous obtenons

$$|F^{k+1}| \leq T |\psi|_\infty |\widehat{y}^k|_1 e^{T|B|} |u - \widehat{u}|_\infty$$

ce qui finit la preuve. □

Nous démontrons que le système (7.32)-(7.35) admet un contrôle optimal, qui rend la fonction coût à sa valeur minimale  $d := \inf J(u)$ .

**Théorème 7.10.** *Il existe un contrôle optimal  $u^*$  dans  $\mathcal{U}$  qui minimise  $J(u)$ .*

*Démonstration.* Notons que  $J(0)$  est bornée d'après le lemme 7.1, alors  $0 \leq d < +\infty$ . Soit  $v = \{v_j\} \in \mathcal{U}$  une suite minimisante de  $J$ , alors

$$d \leq J(v_j) < d + \frac{1}{j}.$$

Puisque  $\{v_j\} \in \mathcal{U}$  est bornée, il existe une sous suite bornée  $\widehat{v} = \{v_{j_l}\}$  qui converge vers  $u^*$  pour la norme  $l^1$ . Nous présentons  $J(\widehat{v})$  ainsi

$$\begin{aligned} J(\widehat{v}) = & \Delta a \sum_l (v_{j_l})^2 + \Delta t \Delta a \sum_{k,l} [y_{j_l}^k(u^*)]^2 \\ & + \Delta t \Delta a \sum_{k,l} [y_{j_l}^k(\widehat{v}) - y_{j_l}^k(u^*)] [y_{j_l}^k(\widehat{v}) + y_{j_l}^k(u^*)]. \end{aligned} \quad (7.42)$$

D'après le théorème 7.9,  $|y^k(\widehat{v}) - y^k(u^*)|_1$  converge vers 0.

En conséquence,  $(y_{j_l}^k(\widehat{v}) - y_{j_l}^k(u^*))$  tend vers 0 lorsque  $l \rightarrow +\infty$  et

$$J(\widehat{v}) \rightarrow \Delta a \sum_i (u_i^*)^2 + \Delta t \Delta a \sum_{k,i} [y_i^k(u^*)]^2 = J(u^*) = d$$

Nous concluons que  $J$  atteint le minimum en  $u^*$ . □

# Chapitre 8

## Contrôle de la compétition interspécifique entre les cellules

### 8.1 La dynamique des cellules hématopoïétiques

Dans cette section, nous présentons la dynamique des CSH normales et cancéreuses. La compétition intraspécifique entre ces cellules est prise en considération.

Nous définissons à l'instant  $t \in (0, T)$  et à l'âge  $a \in (0, A)$  les densités des CSH normales  $x(t, a)$  et cancéreuses  $y(t, a)$ . Notons par  $d(a)$  et  $g(a)$  les taux de mortalité des CSH normales et cancéreuses, respectivement. L'évolution des CSH est décrite par le système suivant

$$\begin{aligned}\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} &= -d(a) x(t, a) \\ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} &= -g(a) y(t, a).\end{aligned}\tag{8.1}$$

La population des CSH subsiste dans la moelle osseuse, où l'effet de l'entassement produit par la division intensive des cellules cancéreuses, induit une compétition pour l'espace.

Dans notre modèle, la régénération des CSH est dirigée par l'homéostasie, un processus dans lequel la densité d'une population possède une influence sur la dynamique d'une autre population [58]. Nous décrivons l'homéostasie des CSH normales par une fonctionnelle positive et décroissante  $\Phi$

$$\Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) := \Phi(f_1(t, a)).\tag{8.2}$$

Alors, le flux des cellules filles normales est défini par la condition au bord suivante

$$x(t, 0) = \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) x(t, a) da \quad (8.3)$$

où  $k_1(a, a')$  représente l'interaction entre les CSH normales d'âge  $a$  qui se divisent, et la population  $(x(t, a') + y(t, a'))$ ,  $a' \in (0, A)$ . L'équation (8.3) modèle la compétition interspécifique. Le cas  $a = a'$  correspond à la compétition intraspécifique.

De la même manière, l'homéostasie des CSH cancéreuses est dirigée par une fonctionnelle positive et décroissante  $\Psi$

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) := \Psi(f_2(t, a)) \quad (8.4)$$

où  $\alpha$  est une constante positive dans  $(0, 1)$ , appelée le coefficient de compétition [46]. Alors, le flux des cellules filles cancéreuses est donné par la condition au bord suivante

$$y(t, 0) = \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) y(t, a) da. \quad (8.5)$$

La fonction  $k_2(a, a')$  représente l'interaction entre les CSH cancéreuses d'âge  $a$  qui se divisent, et la population  $(x(t, a') + \alpha y(t, a'))$ ,  $a' \in (0, A)$ .

Les données initiales sont

$$x(0, a) = \varphi_1(a), \quad y(0, a) = \varphi_2(a), \quad a \in (0, A). \quad (8.6)$$

Les conditions de régularité suivantes sont imposées sur les paramètres

( $H_1$ ) Les taux de mortalité  $d(a)$  et  $g(a)$  sont positifs ou nuls sur  $(0, A)$

( $H_2$ ) Les données initiales  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  sont positives ou nulles dans  $(L^1 \cap L^\infty)(0, A)$

( $H_3$ ) Les fonctions  $k_1$  et  $k_2$  sont positives ou nulles dans  $L^\infty((0, A)^2)$

( $H_4$ ) La fonctionnelle  $\Phi$  (resp.  $\Phi'$ ) est  $\mu_1$  (resp.  $\lambda_1$ ) localement lipschitzienne dans  $L^\infty(Q)$

( $H_5$ ) La fonctionnelle  $\Psi$  (resp.  $\Psi'$ ) est  $\mu_2$  (resp.  $\lambda_2$ ) localement lipschitzienne dans  $L^\infty(Q)$

où  $Q = (0, T) \times (0, A)$ .

Un modèle simplifié avec des taux de mortalité constants  $d$  et  $g$ , ainsi que des

fonctions d'interaction constantes  $k_1 = k_2 = 1$ , est représenté comme suit

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \Phi(X + Y) X - d X \\ \frac{dY}{dt} &= \Psi(X + \alpha Y) Y - g Y\end{aligned}\tag{8.7}$$

Les variables d'état  $X(t)$  et  $Y(t)$  sont les densités totales des CSH normales et cancéreuses à l'instant  $t \in (0, T)$ , respectivement

$$X(t) = \int_0^t x(t, a) da, \quad Y(t) = \int_0^t y(t, a) da.$$

Le modèle (8.7) provient du système donné dans [32], où le coefficient de compétition  $\alpha = 1$ . La dynamique globale de ce modèle est analysée dans [7].

Un exemple typique des fonctionnelles  $\Phi$  et  $\Psi$  est donné dans [32] par

$$\begin{aligned}\Phi(X + Y) &= \frac{\phi}{1 + c_1(X + Y)} = \frac{\phi \theta_1}{\theta_1 + (X + Y)}, \quad \theta_1 = 1/c_1 \\ \Psi(X + \alpha Y) &= \frac{\psi}{1 + c_2(X + \alpha Y)} = \frac{\psi \theta_2}{\theta_2 + (X + \alpha Y)}, \quad \theta_2 = 1/c_2, \quad \alpha = 1\end{aligned}\tag{8.8}$$

où  $\phi$  et  $\psi$  dénotent les taux de division constants pour les CSH normales et cancéreuses, respectivement. En posant  $\theta_1 = \theta_2 = \theta$ , la liaison entre le système (8.8) et la définition de la fonctionnelle de Hill donnée dans [4], produit les expressions suivantes de  $\Phi$  et  $\Psi$

$$\begin{aligned}\Phi(X + Y) &= \frac{\phi \theta^n}{\theta^n + (X + Y)^n}, \quad n \geq 1 \\ \Psi(X + \alpha Y) &= \frac{\psi \theta^n}{\theta^n + (X + \alpha Y)^n}, \quad n \geq 1.\end{aligned}\tag{8.9}$$

## 8.2 Le problème de contrôle optimal

Le modèle d'évolution des CSH normales et cancéreuses en présence de la thérapie, représente les effets du traitement sur les cellules cancéreuses. Nous définissons une fonction bornée et mesurable  $u$ , qui décrit les effets du traitement. La variable  $u$  prend ses valeurs dans l'intervalle  $[0, 1]$ . La dose maximale se reporte à  $u = 1$ , tandis que  $u = 0$  correspond à l'absence de la thérapie. Dans notre modèle, le traitement contrôle la régénération des CSH cancéreuses. Les effets néfastes du traitement sont

pris en considération dans la fonction coût

$$J(u) = \int_0^T \int_0^A y^2(t, a) da dt + \int_0^T u^2(t) dt$$

donc, nous sommes concernés par le problème de contrôle optimal

$$\min \int_0^T \int_0^A y^2(t, a) da dt + \int_0^T u^2(t) dt \quad (8.10)$$

avec la dynamique cellulaire suivante

$$\begin{aligned} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} &= -d(a)x, & (t, a) \in Q \\ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} &= -g(a)y, & (t, a) \in Q \\ x(t, 0) &= \int_0^A \Phi \left( \int_0^A k_1(a, a')(x + y)(t, a') da' \right) x(t, a) da, & t \in (0, T) \\ y(t, 0) &= (1 - u(t)) \int_0^A \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a')(x + \alpha y)(t, a') da' \right) y(t, a) da, & t \in (0, T) \\ x(0, a) &= \varphi_1(a), & a \in (0, A) \\ y(0, a) &= \varphi_2(a), & a \in (0, A) \end{aligned} \quad (8.11)$$

L'ensemble des contrôles admissibles est défini par

$$u \in \mathcal{U} = \{v \in L^\infty(0, T) : 0 \leq v(t) \leq 1\}. \quad (8.12)$$

L'homéostasie peut être déduite du système (8.9). Pour les cellules normales, la fonctionnelle  $\Phi$  est donnée par

$$\Phi \left( \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta}{\theta + \int_0^A k_1(a, a') (x(t, a') + y(t, a')) da'}. \quad (8.13)$$

Pour les cellules cancéreuses, nous proposons deux suggestions :

– Scénario 1 :

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) = \frac{\alpha_1 \theta + \alpha_2 \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'}{\theta + \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'} \quad (8.14)$$

avec  $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$ .



– Scénario 2 :

$$\Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta}{\theta + \int_0^A k_2(a, a') (x(t, a') + \alpha y(t, a')) da'} \quad (8.15)$$

Une solution du système (8.11) est une fonction  $(x, y) \in C([0, T]; L^1(0, A))$ , absolument continue suivant les lignes caractéristiques  $t - a = \text{const}$ , et vérifiant

$$\begin{aligned} Dx(t, a) &= -d(a)x(t, a), \quad p.p \text{ dans } (0, T) \times (0, A) \\ Dy(t, a) &= -g(a)y(t, a), \quad p.p \text{ dans } (0, T) \times (0, A) \\ \lim_{h \rightarrow 0^+} x(t+h, h) &= \int_0^A \Phi(f_1(t, a)) x(t, a) da, \quad p.p. \text{ dans } (0, T) \\ \lim_{h \rightarrow 0^+} y(t+h, h) &= (1 - u(t)) \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) y(t, a) da, \quad p.p. \text{ dans } (0, T) \end{aligned} \quad (8.16)$$

où  $Dx(t, a)$  et  $Dy(t, a)$  dénotent les dérivées directionnelles suivantes

$$Dx(t, a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t+h, a+h) - x(t, a)}{h}, \quad Dy(t, a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{y(t+h, a+h) - y(t, a)}{h}.$$

Notons que les expressions de  $f_1$  et  $f_2$  sont données par les équations (8.2) et (8.4).

*Remarque 8.1.* Pour  $u$  donné dans  $\mathcal{U}$ , l'existence et l'unicité d'une solution non négative  $(x^u, y^u)$  de (8.11) est démontrée dans le chapitre 6 (voir aussi [11, 49, 87]).

*Remarque 8.2.* Pour  $u = 0$ , il existe des constantes positives  $\bar{x}$  et  $\bar{y}$  tel que

$$|x|_{L^\infty(Q)} + |y|_{L^\infty(Q)} \leq \bar{x} + \bar{y}. \quad (8.17)$$

En effet, le système suivant admet une solution bornée  $z(t, a)$

$$\begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial t} + \frac{\partial z}{\partial a} &= 0 \\ z(t, 0) &= \Phi_\infty \int_0^A z(t, a) da \\ z(0, a) &= \varphi_1(a). \end{aligned} \quad (8.18)$$

Par intégration sur  $(0, A)$ , la population totale  $Z(t)$  vérifie

$$\frac{dZ}{dt} \leq \Phi_\infty Z$$

donc

$$Z(t) \leq Z(0)e^{\Phi_\infty t}.$$

En conséquence

$$z(t, 0) \leq \Phi_\infty Z(0) e^{\Phi_\infty t}.$$

Maintenant, l'expression de la solution  $z(t, a)$  est bornée comme suit

$$z(t, a) = \begin{cases} z(t - a, 0) \leq \Phi_\infty Z(0) e^{\Phi_\infty T}, & t > a \\ \varphi_1(a - t) & t < a \end{cases} \quad (8.19)$$

où  $\varphi_1 \in L^\infty(0, A)$ . Puisque  $x < z$ , nous obtenons

$$|x|_{L^\infty(Q)} \leq \max \{ \Phi_\infty Z(0) e^{\Phi_\infty T}, |\varphi_1|_{L^\infty(0, A)} \} := \bar{x}.$$

De la même façon, nous démontrons que  $|y|_{L^\infty(Q)} \leq \bar{y}$ .

### 8.3 Conditions d'optimalité

Dans cette section, nous établissons les conditions nécessaires d'optimalité. En premier lieu, nous définissons le problème dual associé au système (8.10)-(8.11).

$$\begin{cases} \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} = d(a) p_1(t, a) - h_1(t, a) p_1(t, 0) - h_2(t, a) p_2(t, 0) \\ \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} = g(a) p_2(t, a) - l_1(t, a) p_2(t, 0) - l_2(t, a) p_1(t, 0) + 2y(t, a) \\ p_1(T, a) = p_2(T, a) = 0, \text{ p.p dans } (0, A) \\ p_1(t, A) = p_2(t, A) = 0, \text{ p.p dans } (0, T) \end{cases} \quad (8.20)$$

où

$$\begin{aligned} h_1(t, a) &= \Phi(f_1(t, a)) + \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \\ h_2(t, a) &= \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) k_2(a', a) y(t, a') da' \right] (1 - u(t)) \\ l_1(t, a) &= \left[ \Psi(f_2(t, a)) + \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) \alpha k_2(a', a) y(t, a') da' \right] (1 - u(t)) \\ l_2(t, a) &= \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da'. \end{aligned} \quad (8.21)$$

Les calculs formels du problème dual sont donnés dans la section 8.5. Soit  $(p_1^u, p_2^u)$  une solution du système (8.20), pour  $u \in \mathcal{U}$ . Nous définissons l'application  $\mathcal{L}$  par

$$\mathcal{L}(w) = \begin{cases} 0, & \text{si } w \in (-\infty, 0) \\ w, & \text{si } w \in [0, 1] \\ 1, & \text{si } w \in (1, +\infty). \end{cases} \quad (8.22)$$

Alors, nous avons le théorème suivant

**Théorème 8.3.** *Soit  $u^*$  un contrôle optimal pour le système (8.10)-(8.12), alors*

$$u^*(t) = \mathcal{L} \left( -\frac{1}{2} p_2^*(t, 0) \int_0^A y^*(t, a) \Psi \left( \int_0^A k_2(a, a') (x^*(t, a') + \alpha y^*(t, a')) da' \right) da \right). \quad (8.23)$$

*Démonstration.* Une solution du système (8.20) est une fonction  $(p_1, p_2)$  absolument continue le long des lignes caractéristiques  $t - a = \text{const}$ . De plus,  $(p_1, p_2)$  satisfait

$$p_i(t, A) = \lim_{h \rightarrow 0^-} p_i(t + h, A + h), \quad p_i(T, a) = \lim_{h \rightarrow 0^-} p_i(T + h, a + h), \quad i = 1, 2.$$

Maintenant, nous énonçons le résultat suivant

**Proposition 8.4.** *Soit  $u \in \mathcal{U}$  et  $v \in T_{u^*}(\mathcal{U})$  le cône tangent à  $\mathcal{U}$  en  $u^*$ , c'est l'ensemble des  $v \in L^\infty(0, T)$  pour lesquels  $(u^* + \lambda v) \in \mathcal{U}$ ,  $\forall \lambda \in (0, 1)$ . Alors*

$$z_1(t, a) = \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{x^{u+\lambda v} - x^u}{\lambda}, \quad z_2(t, a) = \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{y^{u+\lambda v} - y^u}{\lambda}$$

existent dans  $C([0, T]; L^1(0, A))$  et vérifient le problème auxiliaire suivant (voir la section 8.6)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial z_1}{\partial t} + \frac{\partial z_1}{\partial a} = -d(a) z_1(t, a) \\ \frac{\partial z_2}{\partial t} + \frac{\partial z_2}{\partial a} = -g(a) z_2(t, a) \\ z_1(0, a) = 0 \\ z_2(0, a) = 0 \\ z_1(t, 0) = \int_0^A \Phi(f_1^u(t, a)) z_1(t, a) da \\ \quad + \int_0^A \Phi'(f_1^u(t, a)) \left[ \int_0^A k_1(a, a') (z_1 + z_2)(t, a') da' \right] x^u(t, a) da \\ z_2(t, 0) = (1 - u(t)) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) z_2(t, a) da - v(t) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da \\ \quad + (1 - u(t)) \int_0^A \Psi'(f_2^u(t, a)) \left[ \int_0^A k_2(a, a') (z_1 + \alpha z_2)(t, a') da' \right] y^u(t, a) da. \end{array} \right. \quad (8.24)$$

Soit  $u^* \in \mathcal{U}$  un contrôle optimal, alors suivant l'inégalité suivante

$$\int_0^T \int_0^A (y^{u^*}(t, a))^2 da dt + \int_0^T (u^*(t))^2 dt \leq \int_0^T \int_0^A (y^{u^* + \lambda v}(t, a))^2 da dt + \int_0^T ((u^* + \lambda v)(t))^2 dt$$

qui est satisfaite pour tout  $v \in T_{u^*}(\mathcal{U})$ , nous obtenons

$$\int_0^T \int_0^A [(y^{u^* + \lambda v}(t, a))^2 - (y^{u^*}(t, a))^2] da dt + \int_0^T [((u^* + \lambda v)(t))^2 - (u^*(t))^2] dt \geq 0.$$

En conséquence, l'inégalité suivante est vérifiée lorsque  $\lambda$  converge vers  $0^+$

$$\int_0^T \int_0^A y^{u^*}(t, a) z_2(t, a) da dt + \int_0^T u^*(t) v(t) dt \geq 0, \quad \forall v \in T_{u^*}(\mathcal{U}).$$

Soit  $(p_1, p_2)$  une solution du système (8.20), qui correspond à  $u \in \mathcal{U}$ . En multipliant la première équation de (8.20) par  $z_1$  et en intégrant par parties, nous avons

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} \right) z_1(t, a) da dt &= - \int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial z_1}{\partial t} + \frac{\partial z_1}{\partial a} \right) p_1(t, a) da dt \\ &\quad - \int_0^T p_1(t, 0) z_1(t, 0) dt. \end{aligned} \quad (8.25)$$

Le terme de gauche dans (8.25) satisfait

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} \right) z_1(t, a) da dt &= \int_0^T \int_0^A d(a) p_1(t, a) z_1(t, a) da dt \\ &- \int_0^T \int_0^A h_1(t, a) p_1(t, 0) z_1(t, a) da dt - \int_0^T \int_0^A h_2(t, a) p_2(t, 0) z_1(t, a) da dt. \end{aligned} \quad (8.26)$$

Le terme de droite dans (8.25) satisfait

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A - \left( \frac{\partial z_1}{\partial t} + \frac{\partial z_1}{\partial a} \right) p_1(t, a) da dt - \int_0^T p_1(t, 0) z_1(t, 0) dt \\ = \int_0^T \int_0^A d(a) p_1(t, a) z_1(t, a) da dt - \int_0^T p_1(t, 0) z_1(t, 0) dt. \end{aligned} \quad (8.27)$$

En combinant les équations (8.26) et (8.27), nous obtenons

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A h_1(t, a) p_1(t, 0) z_1(t, a) da dt + \int_0^T \int_0^A h_2(t, a) p_2(t, 0) z_1(t, a) da dt \\ = \int_0^T p_1(t, 0) z_1(t, 0) dt. \end{aligned} \quad (8.28)$$

Alors, la formule de  $z_1(t, 0)$  dans (8.24) donne

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A \left[ \Phi(f_1(t, a)) + \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) z_1(t, a) da dt \\ + \int_0^T \int_0^A (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) k_2(a', a) y(t, a') da' \right] p_2(t, 0) z_1(t, a) da dt \\ = \int_0^T p_1(t, 0) \left[ \int_0^A \Phi(f_1(t, a)) z_1(t, a) da \right] dt \\ + \int_0^T p_1(t, 0) \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a)) \left[ \int_0^A k_1(a, a') (z_1 + z_2)(t, a') da' \right] x(t, a) da \right] dt. \end{aligned} \quad (8.29)$$

En conséquence

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) k_2(a', a) y(t, a') da' \right] p_2(t, 0) z_1(t, a) da dt \\ = \int_0^T p_1(t, 0) \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a)) \left[ \int_0^A k_1(a, a') z_2(t, a') da' \right] x(t, a) da \right] dt. \end{aligned} \quad (8.30)$$

Nous représentons l'équation (8.30) sous la forme suivante

$$\begin{aligned} \int_0^T p_2(t, 0) (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a)) \left[ \int_0^A k_2(a, a') z_1(t, a') da' \right] y(t, a) da \right] dt \\ = \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) z_2(t, a) da dt. \end{aligned} \quad (8.31)$$

De la même manière, en multipliant la deuxième équation dans (8.20) par  $z_2(t, a)$  et en intégrant par parties, nous obtenons

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} \right) z_2(t, a) dadt &= - \int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial z_2}{\partial t} + \frac{\partial z_2}{\partial a} \right) p_2(t, a) dadt \\ &\quad - \int_0^T p_2(t, 0) z_2(t, 0) dt. \end{aligned} \quad (8.32)$$

Le terme de gauche dans (8.32) satisfait

$$\begin{aligned} &\int_0^T \int_0^A \left( \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} \right) z_2(t, a) dadt \\ &= \int_0^T \int_0^A g(a) p_2(t, a) z_2(t, a) dadt - \int_0^T \int_0^A l_1(t, a) p_2(t, 0) z_2(t, a) dadt \\ &\quad - \int_0^T \int_0^A l_2(t, a) p_1(t, 0) z_2(t, a) dadt + 2 \int_0^T \int_0^A y(t, a) z_2(t, a) dadt, \end{aligned} \quad (8.33)$$

Le terme de droite dans (8.32) satisfait

$$\begin{aligned} &\int_0^T \int_0^A - \left( \frac{\partial z_2}{\partial t} + \frac{\partial z_2}{\partial a} \right) p_2(t, a) dadt - \int_0^T p_2(t, 0) z_2(t, 0) dt \\ &= \int_0^T \int_0^A g(a) p_2(t, a) z_2(t, a) dadt - \int_0^T p_2(t, 0) z_2(t, 0) dt. \end{aligned} \quad (8.34)$$

En combinant les équations (8.33) et (8.34), nous obtenons

$$\begin{aligned} \int_0^T p_2(t, 0) z_2(t, 0) dt &= \int_0^T \int_0^A l_1(t, a) p_2(t, 0) z_2(t, a) dadt \\ &\quad + \int_0^T \int_0^A l_2(t, a) p_1(t, 0) z_2(t, a) dadt - 2 \int_0^T \int_0^A y(t, a) z_2(t, a) dadt. \end{aligned} \quad (8.35)$$

Alors, l'expression de  $z_2(t, 0)$  dans (8.24) produit

$$\begin{aligned} &\int_0^T \int_0^A (1 - u(t)) \left[ \Psi(f_2(t, a)) + \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) \alpha k_2(a', a) y(t, a') da' \right] p_2(t, 0) z_2(t, a) dadt \\ &+ \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) z_2(t, a) dadt \\ &- 2 \int_0^T \int_0^A y(t, a) z_2(t, a) dadt \\ &= \int_0^T p_2(t, 0) (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) z_2(t, a) da \right] dt \\ &- \int_0^T p_2(t, 0) v(t) \left[ \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) y(t, a) da \right] dt \\ &+ \int_0^T p_2(t, 0) (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a)) \left[ \int_0^A k_2(a, a') (z_1 + \alpha z_2)(t, a') da' \right] y(t, a) da \right] dt. \end{aligned} \quad (8.36)$$

En conséquence

$$\begin{aligned}
& \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) z_2(t, a) dadt \\
& - 2 \int_0^T \int_0^A y(t, a) z_2(t, a) dadt \\
& = - \int_0^T p_2(t, 0) v(t) \left[ \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) y(t, a) da \right] dt \\
& + \int_0^T p_2(t, 0) (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a)) \left[ \int_0^A k_2(a, a') z_1(t, a') da' \right] y(t, a) da \right] dt.
\end{aligned} \tag{8.37}$$

Maintenant, les équations (8.31) et (8.37) entraînent

$$\int_0^T \left[ u^*(t) + \frac{1}{2} p_2(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) y(t, a) da \right] v(t) dt \geq 0, \quad \forall v \in T_{u^*}(\mathcal{U}). \tag{8.38}$$

Donc l'expression se trouvant entre crochets appartient au cône normal  $N_{u^*}(\mathcal{U})$ , et par suite (8.23) est vérifiée.  $\square$

## 8.4 Existence et unicité du contrôle optimal

L'existence d'un contrôle optimal est obtenue par le principe variationnel d'Ekeland. Tout d'abord, nous introduisons la fonction coût dans l'espace  $L^1(0, T)$  en définissant la fonctionnelle

$$\Lambda(u) = \begin{cases} \mathcal{J}(u) & \text{if } u \in \mathcal{U} \\ +\infty & \text{otherwise.} \end{cases} \tag{8.39}$$

Ensuite, nous énonçons le résultat suivant

**Proposition 8.5.** *Soit  $u \in \mathcal{U}$  et  $\varphi_1, \varphi_2 \in L^1(0, A)$ . La solution correspondante  $(x^u, y^u)$  satisfait pour tout  $t \in (0, T)$  les inégalités suivantes*

$$|x^u(t, \cdot)|_1 \leq |\varphi_1|_1 e^{\Phi_\infty t} \tag{8.40}$$

$$|y^u(t, \cdot)|_1 \leq |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty t} \tag{8.41}$$

$$|(x^u, y^u)(t, \cdot) - (x^v, y^v)(t, \cdot)|_1 \leq \text{const} \int_0^t |u(s) - v(s)| ds \tag{8.42}$$

$$|(x^u, y^u)(t, \cdot) - (x^v, y^v)(t, \cdot)|_\infty \leq (c_1 t + c_2) |u - v|_\infty \tag{8.43}$$

où  $|\cdot|_p$  dénote la norme dans l'espace  $L^p(0, A)$ ,  $1 \leq p \leq +\infty$ .

*Démonstration.* La population totale des CSH normales  $X(t) = \int_0^A x(t, a) da$  satisfait

$$\frac{dX(t)}{dt} = x(t, 0) - x(t, A) - \int_0^A d(a)x(t, a)da \leq \Phi_\infty X(t) \quad (8.44)$$

Comme l'intégration de (8.44) sur  $(0, t)$  donne  $X(t) \leq X(0)e^{\Phi_\infty t}$ , l'inégalité (8.40) est vérifiée. De plus, l'inégalité (8.41) est obtenue par un argument similaire sur la population totale des CSH cancéreuses  $Y(t) = \int_0^A y(t, a) da$ . La solution  $(x, y)$  est de la forme

$$x^u(t, a) = \begin{cases} x^u(t-a, 0) e^{-\int_0^a d(s)ds}, & a < t \\ \varphi_1(a-t) e^{-\int_0^t d(s+a-t)ds}, & t < a \end{cases} \quad (8.45)$$

$$y^u(t, a) = \begin{cases} y^u(t-a, 0) e^{-\int_0^a g(s)ds}, & a < t \\ \varphi_2(a-t) e^{-\int_0^t g(s+a-t)ds}, & t < a. \end{cases} \quad (8.46)$$

Donc

$$\begin{aligned} \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a)| da &= \int_0^t |(x^u - x^v)(t, a)| da + \int_t^A |(x^u - x^v)(t, a)| da \\ &\leq \int_0^t |(x^u - x^v)(t-a, 0)| da \\ &\leq \int_0^t |x^u(\sigma, 0) - x^v(\sigma, 0)| d\sigma \end{aligned} \quad (8.47)$$

$$\begin{aligned} \int_0^A |(y^u - y^v)(t, a)| da &= \int_0^t |(y^u - y^v)(t, a)| da + \int_t^A |(y^u - y^v)(t, a)| da \\ &\leq \int_0^t |(y^u - y^v)(t-a, 0)| da \\ &\leq \int_0^t |y^u(\sigma, 0) - y^v(\sigma, 0)| d\sigma \end{aligned} \quad (8.48)$$

où

$$\begin{aligned} x^u(\sigma, 0) &= \int_0^A \Phi(f_1^u(\sigma, s)) x^u(\sigma, s) ds \\ x^v(\sigma, 0) &= \int_0^A \Phi(f_1^v(\sigma, s)) x^v(\sigma, s) ds \\ y^u(\sigma, 0) &= (1 - u(\sigma)) \int_0^A \Psi(f_2^u(\sigma, s)) y^u(\sigma, s) ds \\ y^v(\sigma, 0) &= (1 - v(\sigma)) \int_0^A \Psi(f_2^v(\sigma, s)) y^v(\sigma, s) ds. \end{aligned} \quad (8.49)$$



L'inégalité (8.40) entraîne les estimations suivantes

$$\begin{aligned}
& |x^u(\sigma, 0) - x^v(\sigma, 0)| \\
& \leq \int_0^A \Phi(f_1^u(\sigma, s)) |(x^u - x^v)(\sigma, s)| ds + \int_0^A |\Phi(f_1^u(\sigma, s)) - \Phi(f_1^v(\sigma, s))| x^v(\sigma, s) ds \\
& \leq \Phi_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(\sigma, s)| ds + \mu_1 \int_0^A |f_1^u(\sigma, s) - f_1^v(\sigma, s)| x^v(\sigma, s) ds \\
& \leq \Phi_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(\sigma, s)| ds + \mu_1 k_{1\infty} \int_0^A \int_0^A |(x^u - x^v + y^u - y^v)(\sigma, a')| x^v(\sigma, s) da' ds \\
& \leq \Phi_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(\sigma, s)| ds + \mu_1 k_{1\infty} |\varphi_1|_1 e^{\Phi_\infty \sigma} \int_0^A |(x^u - x^v + y^u - y^v)(\sigma, a')| da'.
\end{aligned} \tag{8.50}$$

Ainsi, l'équation (8.47) implique que

$$\begin{aligned}
|(x^u - x^v)(t, \cdot)|_1 & \leq \Phi_\infty \int_0^t |(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 d\sigma \\
& \quad + \mu_1 k_{1\infty} |\varphi_1|_1 e^{\Phi_\infty T} \int_0^t [|(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1] d\sigma \\
& \leq m_1(T) \int_0^t [|(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1] d\sigma.
\end{aligned} \tag{8.51}$$

Maintenant, posons  $w(\sigma) = 1 - u(\sigma)$  pour obtenir

$$\begin{aligned}
|y^u(\sigma, 0) - y^v(\sigma, 0)| & \leq w(\sigma) \int_0^A \Psi(f_2^u(\sigma, s)) |(y^u - y^v)(\sigma, s)| ds \\
& \quad + w(\sigma) \int_0^A |\Psi(f_2^u(\sigma, s)) - \Psi(f_2^v(\sigma, s))| y^v(\sigma, s) ds \\
& \quad + |(u - v)(\sigma)| \int_0^A \Psi(f_2^v(\sigma, s)) y^v(\sigma, s) ds \\
|y^u(\sigma, 0) - y^v(\sigma, 0)| & \leq \Psi_\infty \int_0^A |(y^u - y^v)(\sigma, s)| ds \\
& \quad + \mu_2 \int_0^A |f_2^u(\sigma, s) - f_2^v(\sigma, s)| y^v(\sigma, s) ds \\
& \quad + |(u - v)(\sigma)| \Psi_\infty \int_0^A y^v(\sigma, s) ds \\
|y^u(\sigma, 0) - y^v(\sigma, 0)| & \leq \Psi_\infty \int_0^A |(y^u - y^v)(\sigma, s)| ds \\
& \quad + \mu_2 k_{2\infty} \left[ \int_0^A y^v(\sigma, s) ds \right] \int_0^A |(x^u - x^v + \alpha y^u - \alpha y^v)(\sigma, a')| da' \\
& \quad + |(u - v)(\sigma)| \Psi_\infty \int_0^A y^v(\sigma, s) ds \\
|y^u(\sigma, 0) - y^v(\sigma, 0)| & \leq \Psi_\infty \int_0^A |(y^u - y^v)(\sigma, s)| ds \\
& \quad + \mu_2 k_{2\infty} |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty \sigma} \int_0^A |(x^u - x^v + \alpha y^u - \alpha y^v)(\sigma, a')| da' \\
& \quad + |(u - v)(\sigma)| \Psi_\infty |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty \sigma}.
\end{aligned} \tag{8.52}$$

A partir de l'équation (8.48), nous avons

$$\begin{aligned}
|(y^u - y^v)(t, \cdot)|_1 &\leq \Psi_\infty \int_0^t |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1 d\sigma \\
&\quad + \mu_2 k_{2\infty} |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty T} \int_0^t [|(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1] d\sigma \\
&\quad + \Psi_\infty |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty T} \int_0^t |(u - v)(\sigma)| d\sigma \\
|(y^u - y^v)(t, \cdot)|_1 &\leq m_2(T) \int_0^t [|(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1] d\sigma \\
&\quad + m_3(T) \int_0^t |(u - v)(\sigma)| d\sigma.
\end{aligned} \tag{8.53}$$

La somme des inégalités (8.51) et (8.53) donne

$$\begin{aligned}
&|(x^u - x^v)(t, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(t, \cdot)|_1 \\
&\leq (m_1(T) + m_2(T)) \int_0^t [|(x^u - x^v)(\sigma, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(\sigma, \cdot)|_1] d\sigma \\
&\quad + m_3(T) \int_0^t |(u - v)(\sigma)| d\sigma.
\end{aligned} \tag{8.54}$$

En posant

$$m(t) = |(x^u - x^v)(t, \cdot)|_1 + |(y^u - y^v)(t, \cdot)|_1$$

et

$$h(t) = \int_0^t |(u - v)(\sigma)| d\sigma$$

l'équation (8.54) implique que

$$m(t) \leq (m_1(T) + m_2(T)) \int_0^t m(\sigma) d\sigma + m_3(T) h(t).$$

En appliquant l'inégalité de Gronwall, nous obtenons

$$\begin{aligned}
m(t) &\leq m_3(T) h(t) + (m_1(T) + m_2(T)) m_3(T) \int_0^t h(r) e^{\int_r^t (m_1(T) + m_2(T)) d\tau} dr \\
&\leq m_3(T) h(t) + (m_1(T) + m_2(T)) m_3(T) e^{(m_1(T) + m_2(T))T} \int_0^t h(r) dr \\
&\leq m_3(T) h(t) + (m_1(T) + m_2(T)) m_3(T) e^{(m_1(T) + m_2(T))T} \int_0^t h(t) dr \\
&\leq [1 + (m_1(T) + m_2(T))T e^{(m_1(T) + m_2(T))T}] m_3(T) h(t) \\
&\leq m_4(T) h(t)
\end{aligned} \tag{8.55}$$

ce qui entraîne l'inégalité (8.42). Finalement, il est clair que

$$(x^u - x^v)(t, a) = \begin{cases} (x^u - x^v)(t - a, 0) e^{-\int_0^a d(s) ds} & \text{if } a < t \\ 0 & \text{if } t < a. \end{cases} \tag{8.56}$$

$$(y^u - y^v)(t, a) = \begin{cases} (y^u - y^v)(t - a, 0) e^{-\int_0^a g(s) ds} & \text{if } a < t \\ 0 & \text{if } t < a. \end{cases} \quad (8.57)$$

Selon les estimations (8.50)-(8.52), nous avons

$$\begin{aligned} & |(x^u - x^v)(t - a, 0)| \\ & \leq m_1(t - a) \int_0^A [|(x^u - x^v)(t - a, a')| + |(y^u - y^v)(t - a, a')|] da' \\ & |(y^u - y^v)(t - a, 0)| \\ & \leq m_2(t - a) \int_0^A [|(x^u - x^v)(t - a, a')| + |(y^u - y^v)(t - a, a')|] da' \\ & + m_3(t - a)|(u - v)(t - a)|. \end{aligned} \quad (8.58)$$

L'inégalité (8.55) implique que

$$\begin{aligned} |(x^u - x^v)(t - a, 0)| & \leq m_1(t - a)m_4(T) \int_0^{t-a} |u(s) - v(s)| ds \\ |(y^u - y^v)(t - a, 0)| & \leq m_2(t - a)m_4(T) \int_0^{t-a} |u(s) - v(s)| ds \\ & + m_3(t - a)|(u - v)(t - a)|. \end{aligned} \quad (8.59)$$

Les systèmes (8.56)-(8.57) donnent

$$\begin{aligned} |(x^u - x^v)(t, \cdot)|_\infty & \leq m_1(T)m_4(T)t|u - v|_\infty \\ |(y^u - y^v)(t, \cdot)|_\infty & \leq (m_2(T)m_4(T)t + m_3(T))|u - v|_\infty \end{aligned} \quad (8.60)$$

donc, il existe des constantes positives  $c_1$  et  $c_2$  qui dépendent de  $T$  et pour lesquelles

$$|(x^u - x^v)(t, \cdot)|_\infty + |(y^u - y^v)(t, \cdot)|_\infty \leq (c_1 t + c_2)|u - v|_\infty. \quad (8.61)$$

□

La proposition 8.5 produit le lemme suivant

**Lemme 8.6.** *La fonctionnelle  $\Lambda : L^1(0, T) \rightarrow (-\infty, +\infty]$  est fortement semi continue inférieurement.*

*Démonstration.* Soit  $\{u_n\}_{n \in \mathbb{N}^*}$  une suite dans  $\mathcal{U}$ . Alors, il existe une sous suite  $\{u_{n_k}\}_{k \in \mathbb{N}^*}$  tel que  $u_{n_k} \rightharpoonup u^*$  dans  $L^2(0, T)$ . En conséquence

$$|u^*|_2^2 \leq \liminf_{k \rightarrow +\infty} |u_{n_k}|_2^2.$$

La proposition 8.5 implique que

$$\begin{aligned}
\int_0^T \int_0^A (y_{n_k}^2 - y^2) dadt &= \int_0^T \int_0^A (y_{n_k} - y)(y_{n_k} + y) dadt \\
&\leq 2 \int_0^T \int_0^A (y_{n_k} - y) \bar{y} dadt \\
&\leq \text{const} \int_0^T \int_0^A |y_{n_k} - y| dadt \\
&\leq \text{const} |u_{n_k} - u^*|_1
\end{aligned} \tag{8.62}$$

où  $\bar{x}$  et  $\bar{y}$  sont les constantes obtenues dans la remarque 8.2. Nous représentons  $\mathcal{J}(u_{n_k})$  sous la forme suivante

$$\mathcal{J}(u_{n_k}) = \int_0^T \int_0^A (y_{n_k}^2 - y^2) dadt + \int_0^T \int_0^A y^2 dadt + |u_{n_k}|_2^2.$$

En passant à la limite, nous obtenons

$$\liminf_{k \rightarrow +\infty} \mathcal{J}(u_{n_k}) \geq \mathcal{J}(u^*).$$

□

Puisque  $\Lambda$  n'est pas faiblement semi continue inférieurement, elle n'atteint pas généralement sa borne inférieure sur  $L^1(0, T)$ . Nous dépassons cette situation en appliquant le principe d'Ekeland [37]. Ainsi, pour chaque  $\varepsilon \geq 0$ , il existe  $u_\varepsilon \in \mathcal{U}$  tel que

$$\begin{cases} i) \mathcal{J}(u_\varepsilon) < \inf_{u \in \mathcal{U}} \mathcal{J}(u) + \varepsilon \\ ii) \mathcal{J}(u_\varepsilon) = \min \{ \mathcal{J}(u) + \sqrt{\varepsilon} |u - u_\varepsilon|_1, \quad u \in \mathcal{U} \}. \end{cases} \tag{8.63}$$

L'expression *ii)* signifie que la fonctionnelle

$$\mathcal{J}_\varepsilon(u) = \mathcal{J}(u) + \sqrt{\varepsilon} |u - u_\varepsilon|_1$$

atteint son minimum en  $u_\varepsilon$ . Donc

$$\mathcal{J}_\varepsilon(u_\varepsilon) \leq \mathcal{J}_\varepsilon(u_\varepsilon + \lambda v), \quad \forall v \in T_{u_\varepsilon}(\mathcal{U}).$$

En conséquence, pour tout  $v \in T_{u_\varepsilon}(\mathcal{U})$  nous avons

$$\begin{aligned}
\int_0^T \int_0^A (y^{u_\varepsilon}(t, a))^2 dadt + \int_0^T (u_\varepsilon(t))^2 dt &\leq \int_0^T \int_0^A (y^{u_\varepsilon + \lambda v}(t, a))^2 dadt \\
&\quad + \int_0^T ((u_\varepsilon + \lambda v)(t))^2 dt + \sqrt{\varepsilon} \lambda \int_0^T |v(t)| dt
\end{aligned} \tag{8.64}$$

donc

$$\begin{aligned} & \int_0^T \int_0^A [(y^{u_\varepsilon + \lambda v}(t, a))^2 - (y^{u_\varepsilon}(t, a))^2] da dt + \int_0^T [(u_\varepsilon + \lambda v)(t)]^2 - (u_\varepsilon(t))^2 dt \\ & + \sqrt{\varepsilon} \lambda \int_0^T |v(t)| dt \geq 0. \end{aligned} \quad (8.65)$$

En divisant par  $\lambda$  et en passant à la limite  $\lambda \rightarrow 0^+$ , nous avons

$$\int_0^T \int_0^A y^{u_\varepsilon}(t, a) z_2^{u_\varepsilon}(t, a) da dt + \int_0^T u_\varepsilon(t) v(t) dt + \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2} \int_0^T |v(t)| dt \geq 0, \quad \forall v \in T_{u_\varepsilon}(\mathcal{U}).$$

Par un argument similaire, nous avons la condition suivante pour tout  $v \in T_{u_\varepsilon}(\mathcal{U})$

$$\int_0^T \left[ u_\varepsilon(t) + \frac{1}{2} p_2^{u_\varepsilon}(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^{u_\varepsilon}(t, a)) y^{u_\varepsilon}(t, a) da \right] v(t) dt + \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2} \int_0^T |v(t)| dt \geq 0. \quad (8.66)$$

La Proposition 5.3 dans [13] implique l'existence de  $\theta_\varepsilon \in L^\infty(0, T)$ ,  $|\theta_\varepsilon| \leq 1$ , tel que

$$u_\varepsilon(t) + \frac{1}{2} p_2^{u_\varepsilon}(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^{u_\varepsilon}(t, a)) y^{u_\varepsilon}(t, a) da + \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2} \theta_\varepsilon(t) \in N_{u_\varepsilon}(\mathcal{U}).$$

En conséquence

$$u_\varepsilon(t) = \mathcal{L} \left\{ -\frac{1}{2} p_2^{u_\varepsilon}(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^{u_\varepsilon}(t, a)) y^{u_\varepsilon}(t, a) da - \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2} \theta_\varepsilon(t) \right\}, \quad p.p. \quad \text{dans } (0, T). \quad (8.67)$$

Maintenant, nous pouvons démontrer l'existence et l'unicité d'un contrôle optimal.

Tout d'abord, nous énonçons le théorème suivant

**Théorème 8.7.** *Il existe un contrôle optimal unique  $u^* \in \mathcal{U}$ , satisfaisant le système (8.10)-(8.12).*

*Démonstration.* Pour démontrer l'unicité, nous introduisons l'application

$$M : \mathcal{U} \subset L^\infty(0, T) \rightarrow \mathcal{U}$$

vérifiant

$$Mu(t) = \mathcal{L} \left\{ -\frac{1}{2} p_2^u(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da \right\}, \quad p.p. \quad \text{dans } (0, T)$$

qui satisfait

$$\begin{aligned}
Mu(t) - Mv(t) = & -\frac{1}{2} [p_2^u(t, 0) - p_2^v(t, 0)] \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da \\
& -\frac{1}{2} p_2^v(t, 0) \int_0^A [\Psi(f_2^u(t, a)) - \Psi(f_2^v(t, a))] y^u(t, a) da \quad (8.68) \\
& -\frac{1}{2} p_2^v(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^v(t, a)) [y^u(t, a) - y^v(t, a)] da.
\end{aligned}$$

L'introduction de la valeur absolue entraîne

$$\begin{aligned}
|Mu(t) - Mv(t)| \leq & \frac{1}{2} |\Psi|_\infty |p_2^u(t, 0) - p_2^v(t, 0)| \int_0^A y^u(t, a) da \\
& + \frac{\mu_2}{2} |p_2^v(t, 0)| \int_0^A |f_2^u(t, a) - f_2^v(t, a)| y^u(t, a) da \quad (8.69) \\
& + \frac{1}{2} |\Psi|_\infty |p_2^v(t, 0)| \int_0^A |y^u(t, a) - y^v(t, a)| da.
\end{aligned}$$

La proposition 8.5 et l'estimation (8.110) impliquent que

$$\begin{aligned}
|Mu(t) - Mv(t)| \leq & \frac{1}{2} |\Psi|_\infty |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty T} |p_2^u(t, 0) - p_2^v(t, 0)| \\
& + \frac{\mu_2}{2} c_3(T) \int_0^A |f_2^u(t, a) - f_2^v(t, a)| y^u(t, a) da \\
& + \frac{1}{2} |\Psi|_\infty c_3(T) \int_0^A |y^u(t, a) - y^v(t, a)| da. \\
|Mu(t) - Mv(t)| \leq & \frac{1}{2} |\Psi|_\infty |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty T} |p_2^u(t, 0) - p_2^v(t, 0)| \\
& + \frac{\mu_2}{2} c_3(T) k_{2\infty} |\varphi_2|_1 e^{\Psi_\infty T} \left( \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, a')| + |(y^u - y^v)(t, a')|) da' \right) \\
& + \frac{1}{2} |\Psi|_\infty c_3(T) \int_0^A |y^u(t, a) - y^v(t, a)| da. \quad (8.70)
\end{aligned}$$

En conséquence, la proposition 8.5 et l'estimation (8.118) donnent l'existence d'une constante positive  $c(T)$  croissante en  $T$ , satisfaisant  $c(0) = 0$  et pour laquelle

$$|Mu - Mv|_\infty \leq c(T) |u - v|_\infty \quad (8.71)$$

donc  $M$  est une contraction et admet un seul point fixe  $\bar{u}$  (voir le Théorème du point fixe de Banach [17]). Selon l'équation (8.23), si le contrôle optimal existe, il doit coïncider avec ce point fixe. Ainsi, le contrôle optimal est unique. Pour prouver l'existence, nous démontrons que le point fixe  $\bar{u}$  minimise  $\Lambda(\cdot)$ . En effet, nous considérons la suite  $u_\varepsilon$  définie par le système (8.63) et satisfaisant (8.67). Nous avons

$$\left| Mu_\varepsilon(t) - \mathcal{L} \left\{ -\frac{1}{2} p_2^{u_\varepsilon}(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^{u_\varepsilon}(t, a)) y^{u_\varepsilon}(t, a) da - \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2} \theta_\varepsilon(t) \right\} \right| \leq \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2}.$$

En conséquence, l'équation (8.67) donne

$$\begin{aligned} |\bar{u} - u_\varepsilon|_\infty &\leq |M\bar{u} - Mu_\varepsilon|_\infty + \left| Mu_\varepsilon - \mathcal{L} \left\{ -\frac{1}{2}p_2^{u_\varepsilon}(t, 0) \int_0^A \Psi(f_2^{u_\varepsilon}(t, a))y^{u_\varepsilon}(t, a)da - \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2}\theta_\varepsilon(t) \right\} \right|_\infty \\ &\leq |M\bar{u} - Mu_\varepsilon|_\infty + \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2}. \end{aligned} \quad (8.72)$$

Par l'équation (8.71), nous obtenons

$$|\bar{u} - u_\varepsilon|_\infty \leq c(T) |\bar{u} - u_\varepsilon|_\infty + \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2}. \quad (8.73)$$

c-à-d

$$|\bar{u} - u_\varepsilon|_\infty \leq \frac{\sqrt{\varepsilon}}{2(1 - c(T))}.$$

Donc  $u_\varepsilon \rightarrow \bar{u}$  dans  $L^\infty(0, T)$  lorsque  $\varepsilon \rightarrow 0$ . La première équation du système (8.63) donne

$$\mathcal{J}(\bar{u}) = \inf \mathcal{J}(u), \quad u \in L^1(0, T).$$

□

## 8.5 Le problème dual

Le lagrangien est donné par

$$\begin{aligned} \mathcal{L} &= \int_0^T u^2(t)dt + \int_0^T \int_0^A y^2(t, a)dadt + I_1 + I_2 \\ I_1 &= \int_0^T \int_0^A p_1(t, a) \left[ \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} + d(a)x \right] dadt \\ I_2 &= \int_0^T \int_0^A p_2(t, a) \left[ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} + g(a)y \right] dadt. \end{aligned} \quad (8.74)$$

Les variables adjointes sont  $p_1(t, a)$  et  $p_2(t, a)$ . L'intégration par parties donne

$$\begin{aligned} I_1 &= \int_0^T \int_0^A d(a)p_1(t, a)x(t, a)dadt - \int_0^T \int_0^A x(t, a) \left[ \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} \right] dadt \\ &\quad - \int_0^A \varphi_1(a)p_1(0, a)da - \int_0^T \left[ \int_0^A \Phi(f_1(t, a))x(t, a)da \right] p_1(t, 0)dt \\ I_2 &= \int_0^T \int_0^A g(a)p_2(t, a)y(t, a)dadt - \int_0^T \int_0^A y(t, a) \left[ \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} \right] dadt \\ &\quad - \int_0^A \varphi_2(a)p_2(0, a)da \\ &\quad - \int_0^T (1 - u(t)) \left[ \int_0^A \Psi(f_2(t, a))y(t, a)da \right] p_2(t, 0)dt \end{aligned} \quad (8.75)$$

où

$$\begin{aligned} p_1(T, a) = p_2(T, a) = 0, \text{ p.p. dans } (0, A) \\ p_1(t, A) = p_2(t, A) = 0, \text{ p.p. dans } (0, T). \end{aligned} \quad (8.76)$$

La dérivée de  $I_1$  par rapport à  $x$  satisfait le produit scalaire suivant

$$\begin{aligned} \left( \frac{\partial I_1}{\partial x}, \delta x \right) &= \int_0^T \int_0^A d(a) p_1(t, a) \delta x(t, a) da dt - \int_0^T \int_0^A \delta x(t, a) \left[ \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} \right] da dt \\ &\quad - \int_0^T \left[ \int_0^A \Phi(f_1(t, a)) \delta x(t, a) da \right] p_1(t, 0) dt \\ &\quad - \int_0^T \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a)) \left( \int_0^A k_1(a, a') \delta x(t, a') da' \right) x(t, a) da \right] p_1(t, 0) dt \\ \left( \frac{\partial I_1}{\partial x}, \delta x \right) &= \int_0^T \int_0^A d(a) p_1(t, a) \delta x(t, a) da dt - \int_0^T \int_0^A \delta x(t, a) \left[ \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} \right] da dt \\ &\quad - \int_0^T \int_0^A \Phi(f_1(t, a)) p_1(t, 0) \delta x(t, a) da dt \\ &\quad - \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) \delta x(t, a) da dt. \end{aligned} \quad (8.77)$$

De la même façon, nous avons

$$\begin{aligned} \left( \frac{\partial I_2}{\partial x}, \delta x \right) &= - \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) k_2(a', a) y(t, a') da' \right] \\ &\quad \times (1 - u(t)) p_2(t, 0) \delta x(t, a) da dt \\ \left( \frac{\partial I_1}{\partial y}, \delta y \right) &= - \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \right] p_1(t, 0) \delta y(t, a) da dt \\ \left( \frac{\partial I_2}{\partial y}, \delta y \right) &= \int_0^T \int_0^A g(a) p_2(t, a) \delta y(t, a) da dt - \int_0^T \int_0^A \delta y(t, a) \left[ \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} \right] da dt \\ &\quad - \int_0^T \int_0^A \Psi(f_2(t, a)) (1 - u(t)) p_2(t, 0) \delta y(t, a) da dt \\ &\quad - \int_0^T \int_0^A \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) \alpha k_2(a', a) y(t, a') da' \right] \\ &\quad \times (1 - u(t)) p_2(t, 0) \delta y(t, a) da dt. \end{aligned} \quad (8.78)$$

En conséquence, les variables adjointes  $p_1$  et  $p_2$  satisfont le système suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial a} = d(a) p_1(t, a) - h_1(t, a) p_1(t, 0) - h_2(t, a) p_2(t, 0) \\ \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial p_2}{\partial a} = g(a) p_2(t, a) - l_1(t, a) p_2(t, 0) - l_2(t, a) p_1(t, 0) + 2y(t, a) \\ p_1(T, a) = p_2(T, a) = 0, \text{ p.p. dans } (0, A) \\ p_1(t, A) = p_2(t, A) = 0, \text{ p.p. dans } (0, T) \end{cases} \quad (8.79)$$



où

$$\begin{aligned}
h_1(t, a) &= \Phi(f_1(t, a)) + \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da' \\
h_2(t, a) &= \left[ \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) k_2(a', a) y(t, a') da' \right] (1 - u(t)) \\
l_1(t, a) &= \left[ \Psi(f_2(t, a)) + \int_0^A \Psi'(f_2(t, a')) \alpha k_2(a', a) y(t, a') da' \right] (1 - u(t)) \\
l_2(t, a) &= \int_0^A \Phi'(f_1(t, a')) k_1(a', a) x(t, a') da'.
\end{aligned} \tag{8.80}$$

### 8.5.1 La continuité des paramètres

**Proposition 8.8.** *Il existe une constante positive  $c$  telle que*

$$\begin{aligned}
|h_i^u - h_i^v|_\infty &\leq c |u - v|_\infty, \quad i = 1, 2 \\
|l_i^u - l_i^v|_\infty &\leq c |u - v|_\infty, \quad i = 1, 2.
\end{aligned} \tag{8.81}$$

*Démonstration.* En premier lieu, notons par

$$\begin{aligned}
h_1^u(t, a) &= \Phi(f_1^u(t, a)) + \int_0^A \Phi'(f_1^u(t, a')) k_1(a', a) x^u(t, a') da' \\
h_1^v(t, a) &= \Phi(f_1^v(t, a)) + \int_0^A \Phi'(f_1^v(t, a')) k_1(a', a) x^v(t, a') da'.
\end{aligned} \tag{8.82}$$

Nous avons les estimations suivantes

$$\begin{aligned}
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq |\Phi(f_1^u(t, a)) - \Phi(f_1^v(t, a))| \\
&\quad + k_{1\infty} \int_0^A |\Phi'(f_1^u(t, a'))| |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + k_{1\infty} \int_0^A |\Phi'(f_1^u(t, a')) - \Phi'(f_1^v(t, a'))| x^v(t, a') da' \\
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq \mu_1 |f_1^u(t, a) - f_1^v(t, a)| \\
&\quad + k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \int_0^t x^v(t, a') |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \int_t^A x^v(t, a') |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq \mu_1 k_{1\infty} \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\
&\quad + k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \int_0^t x^v(t - a', 0) |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \int_t^A \varphi_1(a' - t) |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq \mu_1 k_{1\infty} \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\
&\quad + k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \Phi_\infty \int_0^t \left( \int_0^A x^v(t - a', s) ds \right) |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty} \varphi_{1\infty} \int_t^A |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq \mu_1 k_{1\infty} \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\
&\quad + k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty}^2 \Phi_\infty (|\varphi_1|_1 e^{\Phi_\infty T}) \int_0^t (|(x^u - x^v)(t, a')| + |(y^u - y^v)(t, a')|) da' \\
&\quad + \lambda_1 k_{1\infty}^2 |\varphi_1|_\infty \int_t^A (|(x^u - x^v)(t, a')| + |(y^u - y^v)(t, a')|) da'.
\end{aligned} \tag{8.83}$$

Alors

$$\begin{aligned}
|(h_1^u - h_1^v)(t, a)| &\leq n_1(T) \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\
&\leq n_1(T) m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds
\end{aligned} \tag{8.84}$$

donc

$$|h_1^u - h_1^v|_\infty \leq n_1(T) m_4(T) T |u - v|_\infty. \tag{8.85}$$

Ensuite, notons par

$$\begin{aligned}\widehat{h}_2^u(t, a) &= \int_0^A \Psi'(f_2^u(t, a')) k_2(a', a) y^u(t, a') da' \\ \widehat{h}_2^v(t, a) &= \int_0^A \Psi'(f_2^v(t, a')) k_2(a', a) y^v(t, a') da'\end{aligned}\tag{8.86}$$

donc un argument similaire donne

$$\begin{aligned}|\widehat{h}_2^u - \widehat{h}_2^v(t, a)| &\leq n_2(T) \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\ &\leq n_2(T) m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds.\end{aligned}\tag{8.87}$$

Il est clair que

$$h_2^u(t, a) = (1 - u(t)) \widehat{h}_2^u(t, a), \quad h_2^v(t, a) = (1 - v(t)) \widehat{h}_2^v(t, a)$$

vérifient

$$\begin{aligned}|(h_2^u - h_2^v)(t, a)| &\leq |(\widehat{h}_2^u - \widehat{h}_2^v)(t, a)| + |\widehat{h}_2^u(t, a)| |u(t) - v(t)| + |v(t)| |(\widehat{h}_2^u - \widehat{h}_2^v)(t, a)| \\ &\leq 2|(\widehat{h}_2^u - \widehat{h}_2^v)(t, a)| + |\widehat{h}_2^u(t, a)| |u(t) - v(t)| \\ &\leq 2n_2(T) m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds + A_2(T) |u(t) - v(t)|.\end{aligned}\tag{8.88}$$

Ainsi

$$|h_2^u - h_2^v|_\infty \leq H_2(T) |u - v|_\infty.\tag{8.89}$$

De la même manière, à partir du système suivant

$$\begin{aligned}\widehat{l}_1^u(t, a) &= \Psi(f_2^u(t, a)) + \int_0^A \Psi'(f_2^u(t, a')) \alpha k_2(a', a) y^u(t, a') da' \\ \widehat{l}_1^v(t, a) &= \Psi(f_2^v(t, a)) + \int_0^A \Psi'(f_2^v(t, a')) \alpha k_2(a', a) y^v(t, a') da'\end{aligned}\tag{8.90}$$

nous obtenons

$$\begin{aligned}|(\widehat{l}_1^u - \widehat{l}_1^v)(t, a)| &\leq n_3(T) \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, s)| + |(y^u - y^v)(t, s)|) ds \\ &\leq n_3(T) m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds.\end{aligned}\tag{8.91}$$

Les fonctions

$$l_1^u(t, a) = (1 - u(t)) \widehat{l}_1^u(t, a), \quad l_1^v(t, a) = (1 - v(t)) \widehat{l}_1^v(t, a)$$

satisfont

$$\begin{aligned}
|(l_1^u - l_1^v)(t, a)| &\leq |(\widehat{l}_1^u - \widehat{l}_1^v)(t, a)| + |\widehat{l}_1^u(t, a)||u(t) - v(t)| + |v(t)||(\widehat{l}_1^u - \widehat{l}_1^v)(t, a)| \\
&\leq 2|(\widehat{l}_1^u - \widehat{l}_1^v)(t, a)| + |\widehat{l}_1^u(t, a)||u(t) - v(t)| \\
&\leq 2n_3(T)m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds + B_1(T)|u(t) - v(t)|
\end{aligned} \tag{8.92}$$

donc

$$|l_1^u - l_1^v|_\infty \leq L_1(T) |u - v|_\infty. \tag{8.93}$$

Finalement, notons par

$$\begin{aligned}
l_2^u(t, a) &= \int_0^A \Phi'(f_1^u(t, a')) k_1(a', a) x^u(t, a') da' \\
l_2^v(t, a) &= \int_0^A \Phi'(f_1^v(t, a')) k_1(a', a) x^v(t, a') da'
\end{aligned} \tag{8.94}$$

tel que

$$\begin{aligned}
|(l_2^u - l_2^v)(t, a)| &\leq k_{1\infty} \int_0^A |\Phi'(f_1^u(t, a'))| |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + k_{1\infty} \int_0^A |\Phi'(f_1^u(t, a')) - \Phi'(f_1^v(t, a'))| x^v(t, a') da' \\
|(l_2^u - l_2^v)(t, a)| &\leq k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + k_{1\infty} \lambda_1 \int_0^A x^v(t, a') |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
|(l_2^u - l_2^v)(t, a)| &\leq k_{1\infty} |\Phi'|_\infty \int_0^A |(x^u - x^v)(t, a')| da' \\
&\quad + k_{1\infty} \lambda_1 \int_0^t x^v(t, a') |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da' \\
&\quad + k_{1\infty} \lambda_1 \int_t^A x^v(t, a') |f_1^u(t, a') - f_1^v(t, a')| da'.
\end{aligned} \tag{8.95}$$

Le même argument utilisé dans l'estimation (8.83) produit

$$\begin{aligned}
|(l_2^u - l_2^v)(t, a)| &\leq n_4(T) \int_0^A (|(x^u - x^v)(t, a')| + |(y^u - y^v)(t, a')|) da' \\
&\leq n_4(T)m_4(T) \int_0^t |u(s) - v(s)| ds.
\end{aligned} \tag{8.96}$$

En conséquence

$$|l_2^u - l_2^v|_\infty \leq L_2(T) |u - v|_\infty. \tag{8.97}$$

□

### 8.5.2 Expression des variables adjointes

L'intégration du système (8.79) le long des lignes caractéristiques  $a - t = \text{const}$  donne l'expression de  $p_1$  et  $p_2$ . En effet, il est plus convenable de travailler avec le problème en temps et en âge croissants que décroissants. Pour cela, nous faisons le changement de variables

$$\widehat{p}_i(T - t, A - a) = p_i(t, a), \quad i = 1, 2$$

pour obtenir le système suivant avec  $\tau = T - t$  et  $\sigma = A - a$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{p}_1}{\partial \tau} + \frac{\partial \widehat{p}_1}{\partial \sigma} &= -d(A - \sigma)\widehat{p}_1(\tau, \sigma) \\ &+ h_1(T - \tau, A - \sigma)\widehat{p}_1(\tau, A) + h_2(T - \tau, A - \sigma)\widehat{p}_2(\tau, A) \\ \frac{\partial \widehat{p}_2}{\partial \tau} + \frac{\partial \widehat{p}_2}{\partial \sigma} &= -g(A - \sigma)\widehat{p}_2(\tau, \sigma) \\ &+ l_1(T - \tau, A - \sigma)\widehat{p}_2(\tau, A) + l_2(T - \tau, A - \sigma)\widehat{p}_1(\tau, A) - 2y(T - \tau, A - \sigma) \\ \widehat{p}_1(0, \sigma) &= \widehat{p}_2(0, \sigma) = 0 \\ \widehat{p}_1(\tau, 0) &= \widehat{p}_2(\tau, 0) = 0. \end{aligned} \tag{8.98}$$

En posant  $\sigma = \tau + c$ , la fonction  $H_c(\tau) = \widehat{p}_1(\tau, \tau + c)$  satisfait

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\tau} H_c(\tau) + d(A - \tau - c)H_c(\tau) &= \sum_{i=1}^2 h_i(T - \tau, A - \tau - c)\widehat{p}_i(\tau, A) \\ \frac{d}{d\tau} \left[ e^{\int_{\tau_0}^{\tau} d(A - \mu - c)d\mu} H_c(\tau) \right] &= e^{\int_{\tau_0}^{\tau} d(A - \mu - c)d\mu} \left[ \sum_{i=1}^2 h_i(T - \tau, A - \tau - c)\widehat{p}_i(\tau, A) \right] \\ e^{\int_{\tau_0}^{\tau} d(A - \mu - c)d\mu} H_c(\tau) - H_c(\tau_0) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{\int_{\tau_0}^{\theta} d(A - \mu - c)d\mu} \left[ \sum_{i=1}^2 h_i(T - \theta, A - \theta - c)\widehat{p}_i(\theta, A) \right] d\theta \\ H_c(\tau) &= e^{-\int_{\tau_0}^{\tau} d(A - \mu - c)d\mu} H_c(\tau_0) + \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\tau_0}^{\theta} d(A - \mu - c)d\mu} \left[ \sum_{i=1}^2 h_i(T - \theta, A - \theta - c)\widehat{p}_i(\theta, A) \right] d\theta. \end{aligned} \tag{8.99}$$

Comme la condition  $A - \theta - c \leq A$  entraîne  $\theta \geq (T - t) - (A - a)$ , nous définissons

$$\tau_0 = \max \{0, (T - t) - (A - a)\}$$

pour obtenir

$$H_c(\tau_0) = \begin{cases} \widehat{p}_1(0, (A - a) - (T - t)) = 0, & \text{if } \tau_0 = 0 \\ \widehat{p}_1((T - t) - (A - a), 0) = 0, & \text{if } \tau_0 = (T - t) - (A - a). \end{cases} \tag{8.100}$$

L'intégration de l'équation en  $\widehat{p}_2$  par la même méthode produit l'expression de  $(\widehat{p}_1, \widehat{p}_2)$

$$\begin{aligned}\widehat{p}_1(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} d(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} h_1(T-\theta, A-\theta-\sigma+\tau) \widehat{p}_1(\theta, A) d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} d(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} h_2(T-\theta, A-\theta-\sigma+\tau) \widehat{p}_2(\theta, A) d\theta \\ \widehat{p}_2(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} l_1(T-\theta, A-\theta-\sigma+\tau) \widehat{p}_2(\theta, A) d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} l_2(T-\theta, A-\theta-\sigma+\tau) \widehat{p}_1(\theta, A) d\theta \\ &\quad - 2 \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} y(T-\theta, A-\theta-\sigma+\tau) d\theta.\end{aligned}\tag{8.101}$$

En remplaçant  $\tau$  et  $\sigma$  par  $(T-t)$  et  $(A-a)$ , respectivement, nous obtenons l'expression de  $(p_1, p_2)$

$$\begin{aligned}p_1(t, a) &= \int_{\tau_0}^{T-t} e^{-\int_{\theta}^{T-t} d(T-\mu+a-t)d\mu} h_1(T-\theta, T-\theta+a-t) p_1(T-\theta, 0) d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{T-t} e^{-\int_{\theta}^{T-t} d(T-\mu+a-t)d\mu} h_2(T-\theta, T-\theta+a-t) p_2(T-\theta, 0) d\theta \\ p_2(t, a) &= \int_{\tau_0}^{T-t} e^{-\int_{\theta}^{T-t} g(T-\mu+a-t)d\mu} l_1(T-\theta, T-\theta+a-t) p_2(T-\theta, 0) d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{T-t} e^{-\int_{\theta}^{T-t} g(T-\mu+a-t)d\mu} l_2(T-\theta, T-\theta+a-t) p_1(T-\theta, 0) d\theta \\ &\quad - 2 \int_{\tau_0}^{T-t} e^{-\int_{\theta}^{T-t} g(T-\mu+a-t)d\mu} y(T-\theta, T-\theta+a-t) d\theta.\end{aligned}\tag{8.102}$$

### 8.5.3 Propriétés des variables adjointes

**Première caractéristique :** Pour  $\sigma = A$ , nous avons  $\tau_0 = \max\{0, (T-t) - A\}$

$$\begin{aligned}\widehat{p}_1(\tau, A) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} d(-\mu+\tau)d\mu} [h_1(T-\theta, -\theta+\tau) \widehat{p}_1(\theta, A) + h_2(T-\theta, -\theta+\tau) \widehat{p}_2(\theta, A)] d\theta \\ \widehat{p}_2(\tau, A) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(-\mu+\tau)d\mu} [l_1(T-\theta, -\theta+\tau) \widehat{p}_2(\theta, A) + l_2(T-\theta, -\theta+\tau) \widehat{p}_1(\theta, A)] d\theta \\ &\quad - 2 \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(-\mu+\tau)d\mu} y(T-\theta, -\theta+\tau) d\theta.\end{aligned}\tag{8.103}$$

Puisque

$$\begin{aligned}|h_1|_{\infty} &\leq |\Phi|_{\infty} + |\Phi'|_{\infty} |k_1|_{\infty} X(0) e^{|\Phi|_{\infty} T} := A_1(T) \\ |h_2|_{\infty} &\leq |\Psi'|_{\infty} |k_2|_{\infty} Y(0) e^{|\Psi|_{\infty} T} := A_2(T) \\ |l_1|_{\infty} &\leq |\Psi|_{\infty} + \alpha |\Psi'|_{\infty} |k_2|_{\infty} Y(0) e^{|\Psi|_{\infty} T} := B_1(T) \\ |l_2|_{\infty} &\leq |\Phi'|_{\infty} |k_1|_{\infty} X(0) e^{|\Phi|_{\infty} T} := B_2(T)\end{aligned}\tag{8.104}$$

nous obtenons

$$\begin{aligned} |\widehat{p}_1(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [A_1(T)|\widehat{p}_1(\theta, A)| + A_2(T)|\widehat{p}_2(\theta, A)|] d\theta. \\ |\widehat{p}_2(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [B_1(T)|\widehat{p}_2(\theta, A)| + B_2(T)|\widehat{p}_1(\theta, A)| + 2y(T - \theta, -\theta + \tau)] d\theta. \end{aligned} \quad (8.105)$$

Nous définissons

$$|\widehat{p}(\tau, A)| = |\widehat{p}_1(\tau, A)| + |\widehat{p}_2(\tau, A)|$$

alors il existe une constante positive

$$B(T) := A_1(T) + A_2(T) + B_1(T) + B_2(T)$$

tel que

$$|\widehat{p}(\tau, A)| \leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T)|\widehat{p}(\theta, A)|d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} y(T - \theta, -\theta + \tau)d\theta. \quad (8.106)$$

Notons par

$$Z(\tau) = \int_{\tau_0}^{\tau} |\widehat{p}(\theta, A)|d\theta$$

L'équation (8.106) implique que

$$Z'(\tau) - B(T)Z(\tau) \leq f(\tau)$$

où

$$f(\tau) = 2 \int_{\tau_0}^{\tau} y(T - \theta, -\theta + \tau)d\theta.$$

L'intégration sur  $(\tau_0, \tau)$  donne

$$Z(\tau) \leq \int_{\tau_0}^{\tau} e^{B(T)(\tau-s)} f(s)ds.$$

En conséquence

$$\begin{aligned} |\widehat{p}(\tau, A)| &\leq B(T) \int_{\tau_0}^{\tau} e^{B(T)(\tau-s)} f(s)ds + f(\tau) \\ &\leq B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} f(s)ds + f(\tau) \\ &\leq 2B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} \left( \int_{\tau_0}^s y(T - \theta, -\theta + s)d\theta \right) ds + f(\tau). \end{aligned} \quad (8.107)$$

L'expression de  $y(t, a)$  pour  $a < t$  entraîne

$$\begin{aligned}
|\widehat{p}(\tau, A)| &\leq 2B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} \left( \int_{\tau_0}^s y(T-s, 0) d\theta \right) ds + f(\tau) \\
&\leq 2B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} (s - \tau_0) y(T-s, 0) ds + f(\tau) \\
&\leq 2B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} s y(T-s, 0) ds + f(\tau) \\
&\leq 2B(T)e^{B(T)\tau} \int_{\tau_0}^{\tau} s \left[ |\Psi|_{\infty} \int_0^A y(T-s, a) da \right] ds + f(\tau) \\
&\leq B(T)e^{B(T)\tau} |\Psi|_{\infty} |\varphi_2|_1 e^{|\Psi|_{\infty} T} \tau^2 + f(\tau)
\end{aligned} \tag{8.108}$$

où

$$f(\tau) \leq 2(\tau - \tau_0)y(T - \tau, 0) \leq 2\tau |\Psi|_{\infty} |\varphi_2|_1 e^{|\Psi|_{\infty} T}. \tag{8.109}$$

Les équations (8.108)-(8.109) donnent l'estimation suivante

$$|p_1(t, 0)| + |p_2(t, 0)| \leq (|\Psi|_{\infty} |\varphi_2|_1 e^{|\Psi|_{\infty} T}) (B(T)e^{B(T)T} T^2 + 2T) = c_3(T). \tag{8.110}$$

**Deuxième caractéristique :** En utilisant les notations suivantes

$$\begin{aligned}
\widehat{p}_1^u(\tau, A) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} d(-\mu+\tau)d\mu} [h_1^u \widehat{p}_1^u(\theta, A) + h_2^u \widehat{p}_2^u(\theta, A)] d\theta \\
\widehat{p}_2^u(\tau, A) &= \int_{\tau_0}^{\tau} e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(-\mu+\tau)d\mu} [l_1^u \widehat{p}_2^u(\theta, A) + l_2^u \widehat{p}_1^u(\theta, A) - 2y^u] d\theta
\end{aligned} \tag{8.111}$$

pour  $h_i^u = h_i^u(T - \theta, -\theta + \tau)$ ,  $l_i^u = l_i^u(T - \theta, -\theta + \tau)$  and  $y^u = y^u(T - \theta, -\theta + \tau)$ , nous obtenons les estimations

$$\begin{aligned}
|\widehat{p}_1^u(\tau, A) - \widehat{p}_1^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [|h_1^u| |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |h_1^u - h_1^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [|h_2^u| |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |h_2^u - h_2^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta \\
|\widehat{p}_1^u(\tau, A) - \widehat{p}_1^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [A_1(T) |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |h_1^u - h_1^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [A_2(T) |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |h_2^u - h_2^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta. \\
|\widehat{p}_2^u(\tau, A) - \widehat{p}_2^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_1^u| |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |l_1^u - l_1^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_2^u| |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |l_2^u - l_2^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)| + 2|y^u - y^v|] d\theta \\
|\widehat{p}_2^u(\tau, A) - \widehat{p}_2^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [B_1(T) |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |l_1^u - l_1^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [B_2(T) |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |l_2^u - l_2^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)| + 2|y^u - y^v|] d\theta.
\end{aligned} \tag{8.112}$$



En conséquence, il existe une constante positive  $B(T)$  tel que  $p = (p_1, p_2)$  satisfait

$$\begin{aligned} |\widehat{p}^u(\tau, A) - \widehat{p}^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) |\widehat{p}^u(\theta, A) - \widehat{p}^v(\theta, A)| d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} (|l_1^u - l_1^v| + |h_2^u - h_2^v|) |\widehat{p}_2^v(\theta, A)| d\theta \\ &\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} (|l_2^u - l_2^v| + |h_1^u - h_1^v|) |\widehat{p}_1^v(\theta, A)| d\theta \end{aligned} \quad (8.113)$$

D'après l'équation (8.110), nous avons

$$\begin{aligned} |\widehat{p}^u(\tau, A) - \widehat{p}^v(\tau, A)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} B |\widehat{p}^u(\theta, A) - \widehat{p}^v(\theta, A)| d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta \\ &\quad + c_3 \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_1^u - l_1^v| + |h_2^u - h_2^v| + |l_2^u - l_2^v| + |h_1^u - h_1^v|] d\theta \end{aligned} \quad (8.114)$$

donc la proposition 8.5 donne

$$\begin{aligned} \int_{\tau_0}^{\tau} |(y^u - y^v)(T - \theta, -\theta + \tau)| d\theta &= \int_0^{\tau - \tau_0} |(y^u - y^v)(T - \tau + s, s)| ds \\ &\leq |u - v|_{\infty} \int_0^{\tau - \tau_0} (c_1(T - \tau + s) + c_2) ds \\ &\leq c(T) |u - v|_{\infty}. \end{aligned} \quad (8.115)$$

Notons par

$$Z(\tau) = |\widehat{p}^u(\tau, A) - \widehat{p}^v(\tau, A)|.$$

La proposition 8.8 et l'estimation (8.114) impliquent l'existence d'une constante positive  $c(T)$  tel que

$$Z(\tau) \leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) Z(\theta) d\theta + c(T) |u - v|_{\infty}. \quad (8.116)$$

L'inégalité de Gronwall entraîne

$$|\widehat{p}^u(\tau, A) - \widehat{p}^v(\tau, A)| \leq c(T) (B(T)\tau e^{B(T)\tau} + 1) |u - v|_{\infty} \quad (8.117)$$

donc il existe une constante positive  $c_4(T)$  tel que

$$|p_1^u(t, 0) - p_1^v(t, 0)| + |p_2^u(t, 0) - p_2^v(t, 0)| \leq c_4(T) |u - v|_{\infty}. \quad (8.118)$$

**Troisième caractéristique** : Nous présentons les variables  $p = (p_1, p_2)$  relative à  $u$  et  $v$  sous la forme suivante

$$\begin{aligned}
\widehat{p}_1^u(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} D(\theta, \tau, \sigma) [h_1^u \widehat{p}_1^u(\theta, A) + h_2^u \widehat{p}_2^u(\theta, A)] d\theta \\
\widehat{p}_1^v(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} D(\theta, \tau, \sigma) [h_1^v \widehat{p}_1^v(\theta, A) + h_2^v \widehat{p}_2^v(\theta, A)] d\theta \\
\widehat{p}_2^u(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} G(\theta, \tau, \sigma) [l_1^u \widehat{p}_2^u(\theta, A) + l_2^u \widehat{p}_1^u(\theta, A) - 2y^u] d\theta \\
\widehat{p}_2^v(\tau, \sigma) &= \int_{\tau_0}^{\tau} G(\theta, \tau, \sigma) [l_1^v \widehat{p}_2^v(\theta, A) + l_2^v \widehat{p}_1^v(\theta, A) - 2y^v] d\theta
\end{aligned} \tag{8.119}$$

où

$$\begin{aligned}
D(\theta, \tau, \sigma) &= e^{-\int_{\theta}^{\tau} d(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} \\
G(\theta, \tau, \sigma) &= e^{-\int_{\theta}^{\tau} g(A-\mu-\sigma+\tau)d\mu} \\
h_i^w &= h_i^w(T - \theta, A - \theta - \sigma + \tau), i = 1, 2, w = u, v \\
l_i^w &= l_i^w(T - \theta, A - \theta - \sigma + \tau), i = 1, 2, w = u, v \\
y^w &= y^w(T - \theta, A - \theta - \sigma + \tau), w = u, v.
\end{aligned} \tag{8.120}$$

Nous avons les estimations suivantes

$$\begin{aligned}
|\widehat{p}_1^u(\tau, \sigma) - \widehat{p}_1^v(\tau, \sigma)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [|h_1^u| |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |h_1^u - h_1^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [|h_2^u| |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |h_2^u - h_2^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [A_1(T) |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |h_1^u - h_1^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [A_2(T) |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |h_2^u - h_2^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta \\
|\widehat{p}_2^u(\tau, \sigma) - \widehat{p}_2^v(\tau, \sigma)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_1^u| |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |l_1^u - l_1^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_2^u| |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |l_2^u - l_2^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta \\
&\leq \int_{\tau_0}^{\tau} [B_1(T) |(\widehat{p}_2^u - \widehat{p}_2^v)(\theta, A)| + |l_1^u - l_1^v| |\widehat{p}_2^v(\theta, A)|] d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} [B_2(T) |(\widehat{p}_1^u - \widehat{p}_1^v)(\theta, A)| + |l_2^u - l_2^v| |\widehat{p}_1^v(\theta, A)|] d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta.
\end{aligned} \tag{8.121}$$

Ainsi, il existe une constante positive  $B(T)$  tel que  $p = (p_1, p_2)$  satisfait

$$\begin{aligned}
|\widehat{p}^u(\tau, \sigma) - \widehat{p}^v(\tau, \sigma)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) |(\widehat{p}^u - \widehat{p}^v)(\theta, A)| d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} (|l_1^u - l_1^v| + |h_2^u - h_2^v|) |\widehat{p}_2^v(\theta, A)| d\theta \\
&\quad + \int_{\tau_0}^{\tau} (|l_2^u - l_2^v| + |h_1^u - h_1^v|) |\widehat{p}_1^v(\theta, A)| d\theta.
\end{aligned} \tag{8.122}$$

En combinant l'estimation (8.110) et la proposition 8.8, nous obtenons

$$\begin{aligned}
|\widehat{p}^u(\tau, \sigma) - \widehat{p}^v(\tau, \sigma)| &\leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) |(\widehat{p}^u - \widehat{p}^v)(\theta, A)| d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta \\
&\quad + c_3(T) \int_{\tau_0}^{\tau} [|l_1^u - l_1^v| + |h_2^u - h_2^v| + |l_2^u - l_2^v| + |h_1^u - h_1^v|] d\theta \\
&\leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) |(\widehat{p}^u - \widehat{p}^v)(\theta, A)| d\theta + 2 \int_{\tau_0}^{\tau} |y^u - y^v| d\theta + c_3(T)c(T)|u - v|_{\infty}
\end{aligned} \tag{8.123}$$

où  $c(T) = \max \{H_i(T), L_i(T), i = 1, 2\}$ . De plus, la proposition 8.5 donne

$$\begin{aligned}
\int_{\tau_0}^{\tau} |(y^u - y^v)(T - \theta, A - \theta - \sigma + \tau)| d\theta &= \int_{A-\sigma}^{A-\sigma+\tau-\tau_0} |(y^u - y^v)(T - A + \sigma - \tau + \rho, \rho)| d\rho \\
&\leq \int_{A-\sigma}^{A-\sigma+\tau-\tau_0} |u - v|_{\infty} [c_1(T - A + \sigma - \tau + \rho) + c_2] d\rho \\
&\leq c_5(T)|u - v|_{\infty}.
\end{aligned} \tag{8.124}$$

En conséquence, pour une constante positive  $c(T)$  nous avons

$$|\widehat{p}^u(\tau, \sigma) - \widehat{p}^v(\tau, \sigma)| \leq \int_{\tau_0}^{\tau} B(T) |(\widehat{p}^u - \widehat{p}^v)(\theta, A)| d\theta + c(T)|u - v|_{\infty}. \tag{8.125}$$

En appliquant l'inégalité de Gronwall, il existe une constante positive  $c(T)$  tel que

$$|(p_1^u - p_1^v)(t, a)| + |(p_2^u - p_2^v)(t, a)| \leq c(T)|u - v|_{\infty}. \tag{8.126}$$

## 8.6 Le problème auxiliaire

Le problème auxiliaire (8.24) admet une solution unique  $(z_1, z_2)$  dans  $C([0, T]; L^1(0, A))$ .

Ce problème est obtenu par différentiation du système (8.11). En effet, en passant à la limite lorsque  $\lambda \rightarrow 0^+$  dans le système (8.127)

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{x^{u+\lambda v} - x^u}{\lambda} \right) + \frac{\partial}{\partial a} \left( \frac{x^{u+\lambda v} - x^u}{\lambda} \right) &= -d(a) \left( \frac{x^{u+\lambda v} - x^u}{\lambda} \right) \\
\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{y^{u+\lambda v} - y^u}{\lambda} \right) + \frac{\partial}{\partial a} \left( \frac{y^{u+\lambda v} - y^u}{\lambda} \right) &= -g(a) \left( \frac{y^{u+\lambda v} - y^u}{\lambda} \right)
\end{aligned} \tag{8.127}$$

nous obtenons

$$\begin{aligned}
\frac{\partial z_1}{\partial t} + \frac{\partial z_1}{\partial a} &= -d(a) z_1(t, a) \\
\frac{\partial z_2}{\partial t} + \frac{\partial z_2}{\partial a} &= -g(a) z_2(t, a).
\end{aligned} \tag{8.128}$$

Les conditions au bord du système (8.11) donnent

$$\begin{aligned}
x^{u+\lambda v}(t, 0) &= \int_0^A \Phi(f_1^{u+\lambda v}(t, a)) x^{u+\lambda v}(t, a) da \\
x^u(t, 0) &= \int_0^A \Phi(f_1^u(t, a)) x^u(t, a) da \\
y^{u+\lambda v}(t, 0) &= (1 - (u + \lambda v)(t)) \int_0^A \Psi(f_2^{u+\lambda v}(t, a)) y^{u+\lambda v}(t, a) da \\
y^u(t, 0) &= (1 - u(t)) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da.
\end{aligned} \tag{8.129}$$

En passant à la limite  $\lambda \rightarrow 0^+$  dans les équations suivantes

$$\begin{aligned}
\frac{x^{u+\lambda v}(t, 0) - x^u(t, 0)}{\lambda} &= \int_0^A \Phi(f_1^{u+\lambda v}(t, a)) \left( \frac{x^{u+\lambda v}(t, a) - x^u(t, a)}{\lambda} \right) da \\
&+ \int_0^A \frac{\Phi(f_1^{u+\lambda v}(t, a)) - \Phi(f_1^u(t, a))}{\lambda} x^u(t, a) da
\end{aligned} \tag{8.130}$$

$$\begin{aligned}
\frac{y^{u+\lambda v}(t, 0) - y^u(t, 0)}{\lambda} &= (1 - (u + \lambda v)(t)) \int_0^A \Psi(f_2^{u+\lambda v}(t, a)) \left( \frac{y^{u+\lambda v}(t, a) - y^u(t, a)}{\lambda} \right) da \\
&+ (1 - (u + \lambda v)(t)) \int_0^A \frac{\Psi(f_2^{u+\lambda v}(t, a)) - \Psi(f_2^u(t, a))}{\lambda} y^u(t, a) da \\
&- v(t) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da
\end{aligned} \tag{8.131}$$

nous obtenons

$$\begin{aligned}
z_1(t, 0) &= \int_0^A \Phi(f_1^u(t, a)) z_1(t, a) da \\
&+ \int_0^A \Phi'(f_1^u(t, a)) \left[ \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{f_1^{u+\lambda v}(t, a) - f_1^u(t, a)}{\lambda} \right] x^u(t, a) da
\end{aligned} \tag{8.132}$$

$$\begin{aligned}
z_2(t, 0) &= (1 - u(t)) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) z_2(t, a) da \\
&+ (1 - u(t)) \int_0^A \Psi'(f_2^u(t, a)) \left[ \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{f_2^{u+\lambda v}(t, a) - f_2^u(t, a)}{\lambda} \right] y^u(t, a) da \\
&- v(t) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da
\end{aligned} \tag{8.133}$$

où

$$\begin{aligned}
\lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{f_1^{u+\lambda v}(t, a) - f_1^u(t, a)}{\lambda} &= \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \int_0^A k_1(a, a') \left( \frac{x^{u+\lambda v} - x^u + y^{u+\lambda v} - y^u}{\lambda} \right) (t, a') da' \\
&= \int_0^A k_1(a, a') (z_1 + z_2)(t, a') da'
\end{aligned} \tag{8.134}$$

$$\begin{aligned}
\lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \frac{f_2^{u+\lambda v}(t, a) - f_2^u(t, a)}{\lambda} &= \lim_{\lambda \rightarrow 0^+} \int_0^A k_2(a, a') \left( \frac{x^{u+\lambda v} - x^u + \alpha y^{u+\lambda v} - \alpha y^u}{\lambda} \right) (t, a') da' \\
&= \int_0^A k_2(a, a') (z_1 + \alpha z_2)(t, a') da'.
\end{aligned} \tag{8.135}$$

En conséquence

$$\begin{aligned}
 z_1(t, 0) = & \int_0^A \Phi(f_1^u(t, a)) z_1(t, a) da \\
 & + \int_0^A \Phi'(f_1^u(t, a)) \left[ \int_0^A k_1(a, a')(z_1 + z_2)(t, a') da' \right] x^u(t, a) da
 \end{aligned} \tag{8.136}$$

$$\begin{aligned}
 z_2(t, 0) = & (1 - u(t)) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) z_2(t, a) da \\
 & + (1 - u(t)) \int_0^A \Psi'(f_2^u(t, a)) \left[ \int_0^A k_2(a, a')(z_1 + \alpha z_2)(t, a') da' \right] y^u(t, a) da \\
 & - v(t) \int_0^A \Psi(f_2^u(t, a)) y^u(t, a) da.
 \end{aligned} \tag{8.137}$$

Finalement, les conditions initiales du système (8.11) impliquent que  $z_1(0, a) = z_2(0, a) = 0$ .

# Chapitre 9

## Simulations numériques

Dans cette section, nous illustrons la dynamique des CSH normales et cancéreuses avec compétitions intraspécifique et interspécifique. Le contrôle optimal qui réduit la fonction coût est obtenu numériquement. La méthode est liée au calcul en temps croissant des variables d'état avec un contrôle initial  $u(t), t \in [0, T]$ ; ensuite un calcul en temps décroissant des variables adjointes, et une estimation du nouveau contrôle à travers les conditions d'optimalité. Ce processus est fait itérativement jusqu'à l'obtention de la convergence. Quelques détails sur cette méthode sont donnés dans les références [42, 70].

### 9.1 Modèle de compétition intraspécifique

Nous représentons l'évolution des CSH normales et cancéreuses âgées de 30 jours, où la thérapie dure deux ans approximativement. Nous supposons que les CSH normales et cancéreuses disparaissent avec des taux  $d(a) = 0.25$  et  $g(a) = 0.005$ , respectivement. Pour tout âge  $a \in (0, A)$ , les données initiales sont  $x(0, a) = 4 \times 10^3$  et  $y(0, a) = 10^2$ . De plus, nous fixons  $\alpha = 0.01$ ,  $n = 1$  et  $\theta = 1.62 \times 10^8 \text{ cells } g^{-1}$ . La figure 9.3 illustre la dynamique des CSH normales et cancéreuses lorsque les taux de division décroissent avec l'âge des cellules. Le traitement doit être administré avec une dose maximale au début de la thérapie. Ensuite, la dose optimale est continue par morceaux à travers le temps. La densité des CSH normales âgées de moins de 5 jours augmente au début, puis se stabilise vers  $6 \times 10^6$  cellules. Les CSH cancéreuses sont éliminées avec le temps. Dans la figure 9.4, les CSH âgées et cancéreuses ont une plus grande capacité de division. La dose optimale

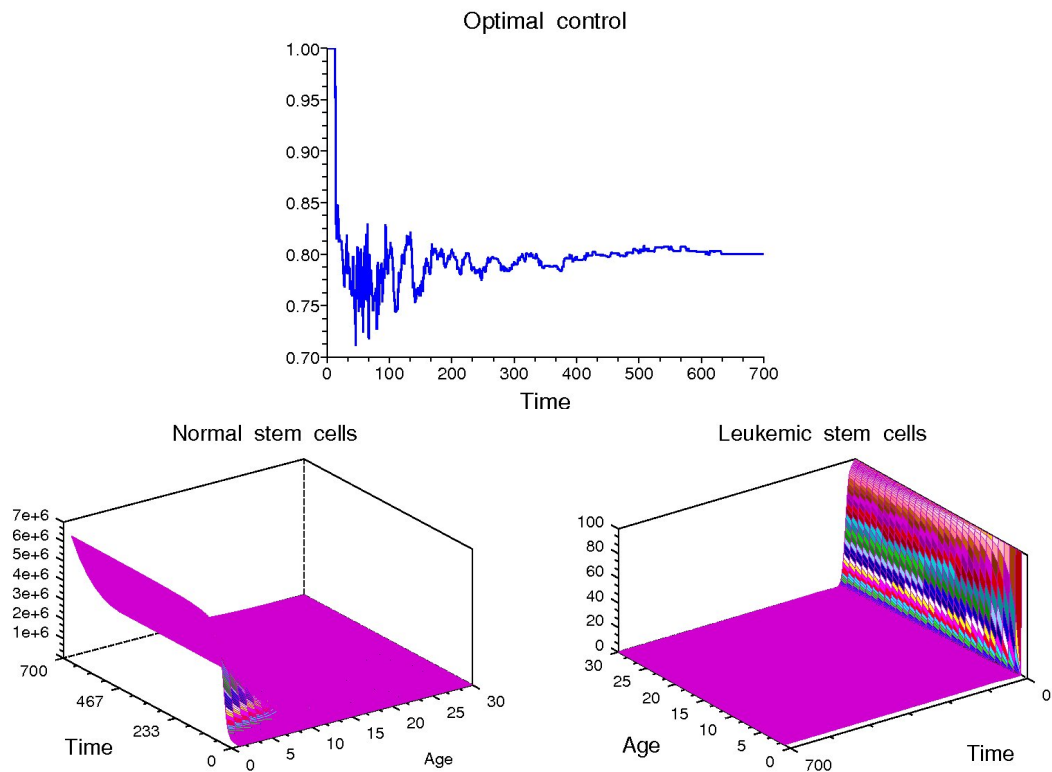


FIGURE 9.1: Evolution des CSH normales et cancéreuses quand  $\phi(a) = e^{-a}$  et  $\psi(a) = 2e^{-a}$ .

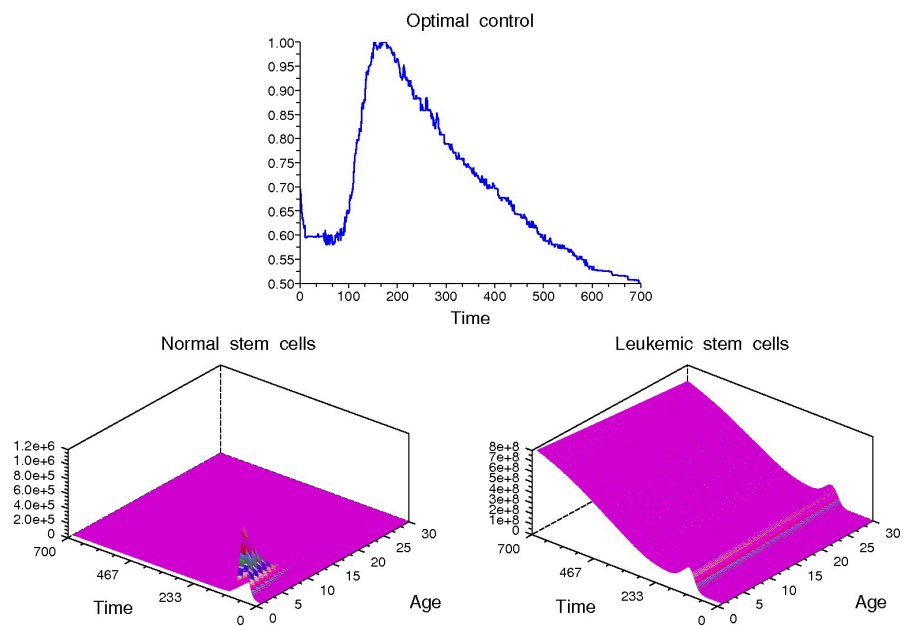


FIGURE 9.2: Evolution des CSH normales et cancéreuses quand  $\phi(a) = e^{-a}$  et  $\psi(a) = 1/(A - a + 1)$ .

augmente progressivement pour atteindre sa valeur maximale, puis décroît suivant le temps. La densité des CSH normales âgées de moins de 10 jours augmente durant quatre mois, approximativement ; ensuite décroît. Cependant, les CSH cancéreuses persistent durant la période de thérapie.

## 9.2 Modèle de compétition interspécifique

Nous représentons l'évolution des CSH normales et cancéreuses dont l'âge maximal est supposé être égal à 150 jours, où la thérapie dure 100 jours. Nous supposons que les CSH disparaissent avec des taux différents. Pour tout âge  $a \in (0, 150)$ , les données initiales sont  $x(0, a) = 10^4$  et  $y(0, a) = 120$ . De plus, nous fixons  $\alpha = 0.01$  et  $\theta = 1.62 \times 10^8$ . Les contrôles optimaux et la dynamique cellulaire sont illustrés suivant quelques suggestions sur les fonctions d'interaction  $k_i(a, a')$ ,  $i = 1, 2$ .

Dans le scénario 2, les constantes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sont égales à 0.5, alors les CSH cancéreuses se divisent avec un taux constant, égal à 0.5.



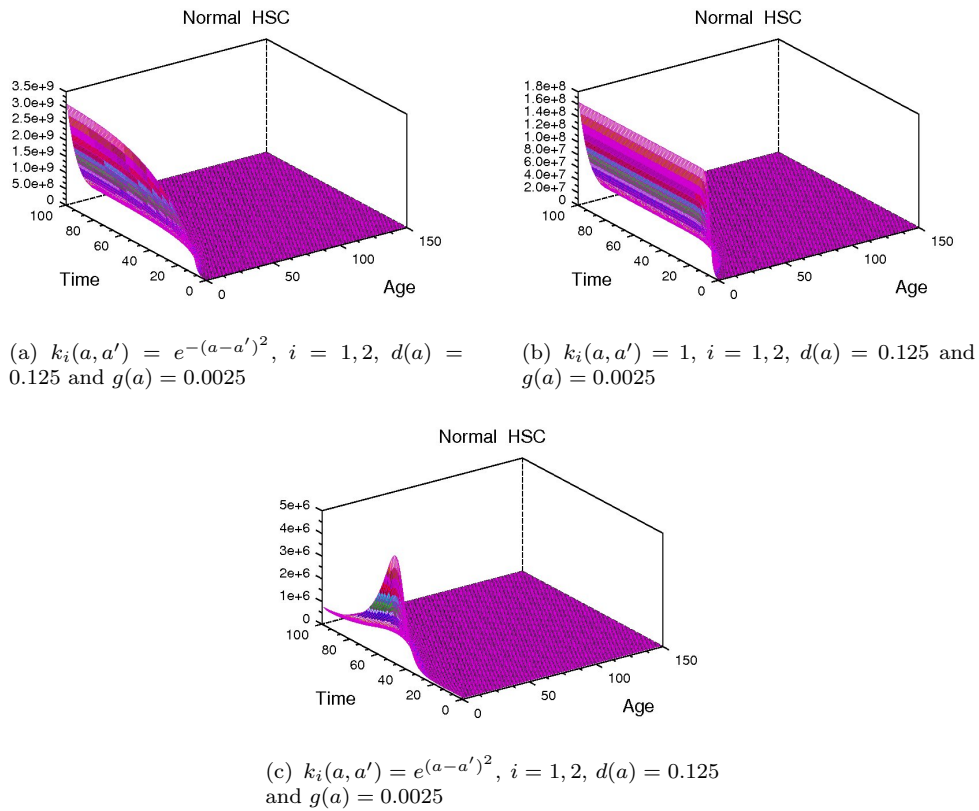


FIGURE 9.3: La dynamique des des CSH normales ne change pas dans les scénarios 1 et 2. Cependant, la dynamique dépend du mécanisme d'interaction. Lorsque les fonctions d'interaction sont maximales pour  $a = a'$ , le nombre des CSH normales et primitives approche  $3 \times 10^9$  cellules (figure 9.3(a)). Pour des fonctions d'interaction constantes, le nombre des CSH normales et primitives se stabilise vers  $1.6 \times 10^8$  cellules (figure 9.3(b)). Dans la figure 9.3(c), le nombre des CSH normales et primitives converge vers  $5 \times 10^6$  cellules dans 2 mois de thérapie. Ensuite, il s'approche de  $10^6$  cellules avec le temps, si les fonctions d'interaction sont minimales pour  $a = a'$  (figure 9.3(c)).

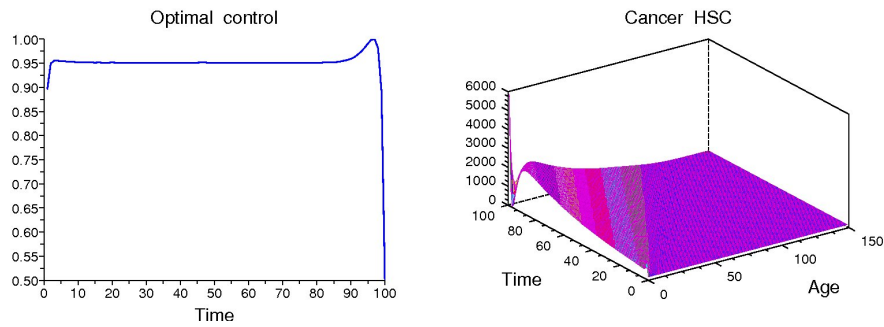


FIGURE 9.4: Scénario 1. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses ne change pas avec la variation des fonctions d'interaction, où  $d(a) = 0.125$  et  $g(a) = 0.0025$ . Le contrôle optimal est maintenu proche de la valeur maximale durant la période de la thérapie. Nous observons un léger rebond précédant le déclin du dosage du traitement en fin de la thérapie. Les CSH cancéreuses âgées de moins de 20 jours croissent continuellement. Le rebond léger du dosage optimal supprime les CSH primitives et cancéreuses. Néanmoins, le déclin du dosage optimal en fin de la thérapie cause la croissance des CSH primitives et cancéreuses.

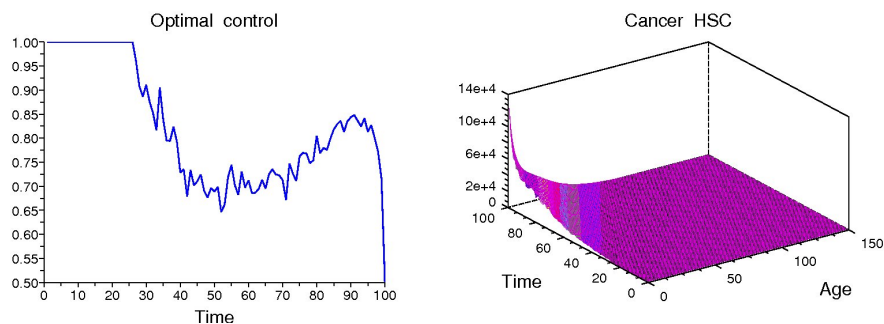


FIGURE 9.5: Scénario 2. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = e^{-(a-a')^2}$ ,  $i = 1, 2$ ,  $d(a) = 0.125$  et  $g(a) = 0.0025$ . Le traitement doit être administré avec un dosage maximal durant 1 mois. Ensuite, le contrôle optimal montre des oscillations et atteint la moitié du dosage maximal. Les CSH primitives et cancéreuses croissent continuellement durant la période de la thérapie.

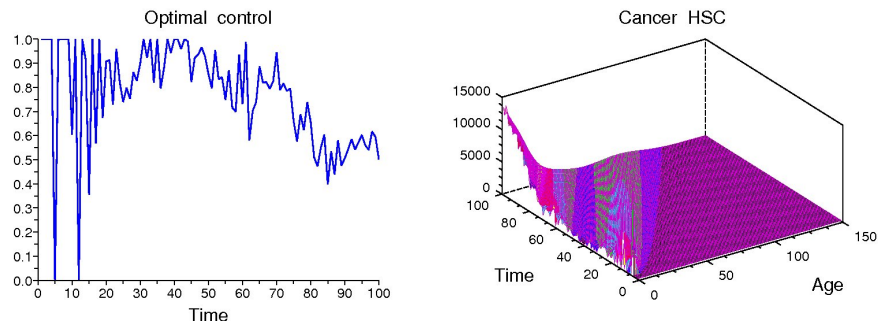


FIGURE 9.6: Scénario 2. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = 1, i = 1, 2, d(a) = 0.125$  et  $g(a) = 0.0025$ . Le dosage optimal est maximal durant 10 jours. Ensuite, ce dosage montre des oscillations durant la période de la thérapie. Les CSH primitives et cancéreuses révèlent des oscillations avec le temps et atteignent  $13 \times 10^3$  cellules.

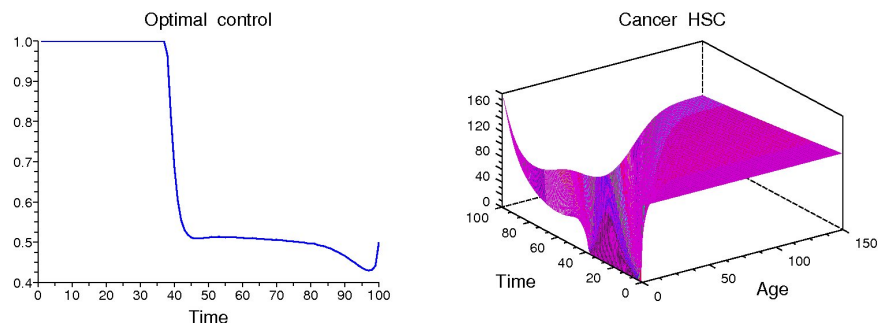


FIGURE 9.7: Scénario 2. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = e^{(a-a')^2}, i = 1, 2, d(a) = 0.125$  et  $g(a) = 0.0025$ . Le traitement doit être administré avec un dosage maximal durant 40 jours. Ensuite, il est maintenu vers la moitié du dosage maximal. Les CSH primitives et cancéreuses sont réduite au début de la thérapie. Par la suite, la diminution du contrôle optimal entraîne la croissance des CSH primitives et cancéreuses.

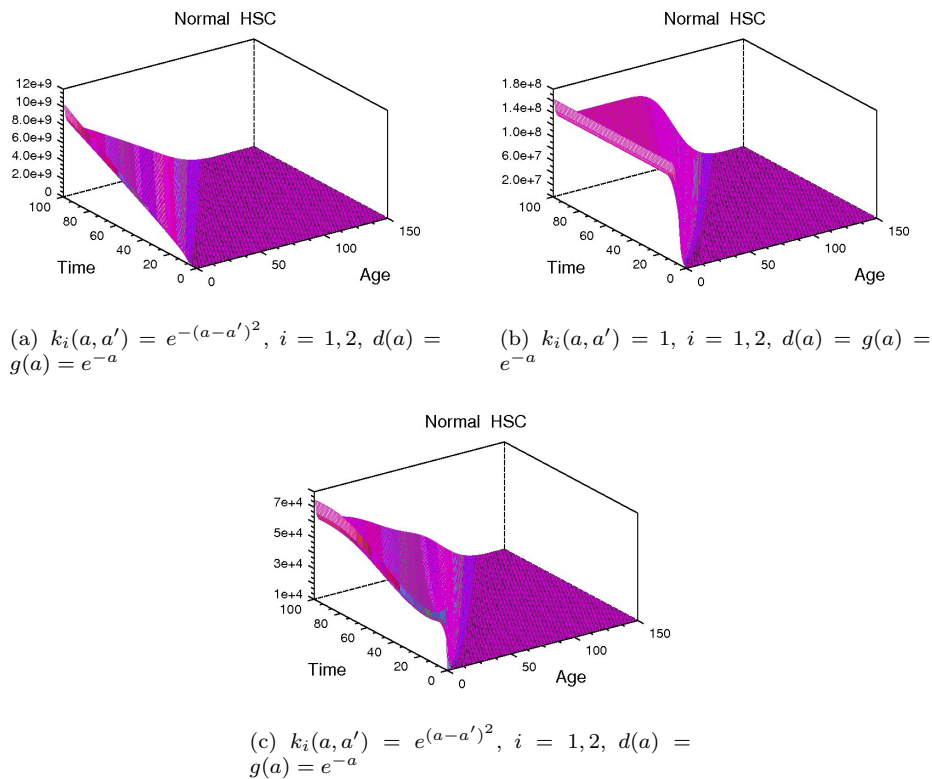


FIGURE 9.8: La dynamique des CSH normales ne change pas dans les scénarios 1 et 2. Cependant, la dynamique est liée au mécanisme d'interaction. Lorsque les fonctions d'interaction sont maximales pour  $a = a'$ , le nombre des CSH primitives et normales converge vers  $10^{10}$  cellules (figure 9.8(a)). Pour des fonctions d'interaction constantes, le nombre des CSH primitives et normales se stabilise vers  $1.6 \times 10^8$  cellules (figure 9.8(b)). Dans la figure 9.8(c), le nombre des CSH primitives et normales dépasse  $7 \times 10^4$  cellules avec le temps, si les fonctions d'interaction sont minimales pour  $a = a'$ .

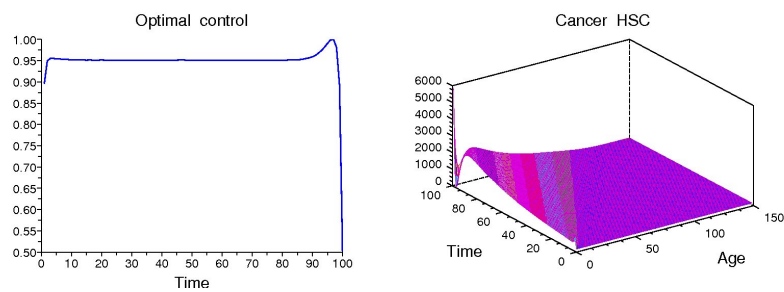


FIGURE 9.9: Scénario. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses ne change pas avec la variation des fonctions d'interaction, où  $d(a) = g(a) = e^{-a}$ . Le contrôle optimal est maintenu proche de la valeur maximale. Nous remarquons un léger rebond avant le déclin du dosage en fin de la période de la thérapie. Les CSH cancéreuses âgées de moins de 20 jours croissent continuellement. Le rebond du dosage optimal supprime les CSH primitives et cancéreuses. Cependant, le déclin du dosage optimal en fin de la période cause la croissance des CSH primitives et cancéreuses.

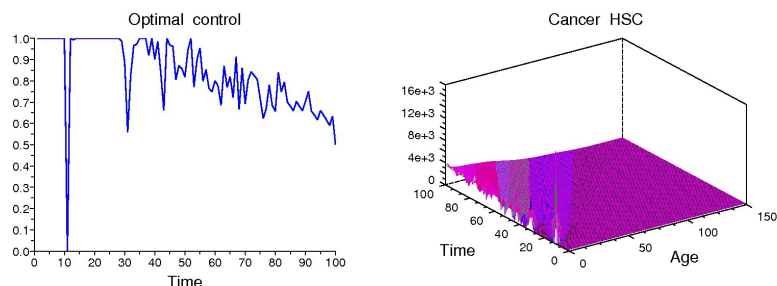


FIGURE 9.10: Scénario 2. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = e^{-(a-a')^2}$ ,  $i = 1, 2$ ,  $d(a) = g(a) = e^{-a}$ . Le traitement doit être administré avec un dosage maximal durant 10 jours. Ensuite, le contrôle optimal montre des oscillations et atteint la moitié du dosage maximal. Les CSH primitives et cancéreuses révèlent des oscillations à travers le temps.

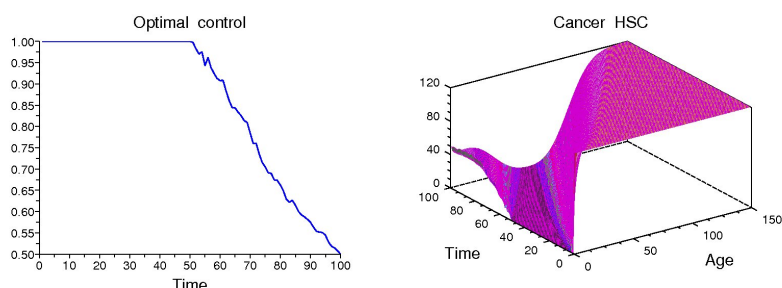


FIGURE 9.11: Second scenario. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = 1$ ,  $i = 1, 2$ ,  $d(a) = g(a) = e^{-a}$ . Le traitement doit être administré avec une dose maximale durant 50 jours, approximativement. Ensuite, le contrôle optimal décroît progressivement et atteint la moitié du dosage maximal. In consequence, daughter cancer HSC are eliminated only at the beginning of therapy. Les CSH cancéreuses plus âgées résistent durant la période de thérapie.

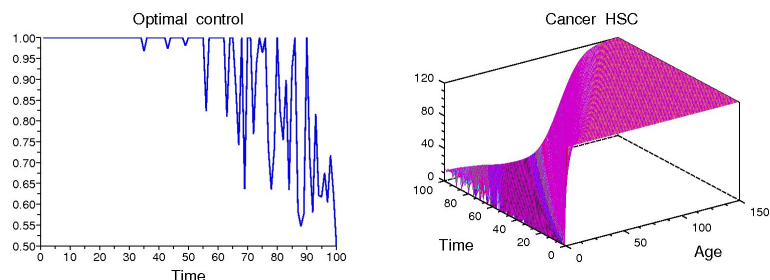


FIGURE 9.12: Scénario. La dynamique du contrôle optimal et des CSH cancéreuses lorsque  $k_i(a, a') = e^{(a-a')^2}$ ,  $i = 1, 2$ ,  $d(a) = g(a) = e^{-a}$ . Le traitement doit être administré avec un dosage maximal durant 40 jours. Ensuite, le contrôle optimal montre des oscillations et converge vers la moitié du dosage maximal. Les CSH primitives et cancéreuses montrent des oscillations ; tandis que les CSH cancéreuses plus âgées résistent durant la période de thérapie.

# Chapitre 10

## Conclusion et perspectives

Nous avons développé un modèle mathématique décrivant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales et cancéreuses, structurées en âge. La compétition interspécifique entre les cellules est représentée dans l'homéostasie. A travers les simulations numériques, nous avons déterminé suivant le choix des taux de division, le contrôle optimal qui minimise la densité des CSH cancéreuses et les effets néfastes de la thérapie. En résolvant le système d'optimalité, nous avons montré que le taux de division des CSH cancéreuses joue un rôle important dans la dynamique des CSH normales et cancéreuses; aussi bien qu'il possède une influence sur la dose optimale. La thérapie est efficace si le taux de division des CSH cancéreuses décroît avec l'âge des cellules. Cependant, les CSH cancéreuses résistent lorsque les CSH âgées possèdent une plus grande capacité de division.

L'analyse du problème de contrôle optimal du modèle considérant les mécanismes d'interaction a démontré que la dynamique des CSH normales ne dépend pas de l'homéostasie des CSH cancéreuses. Le mécanisme d'interaction joue un rôle important dans la dynamique des CSH normales. En effet, les CSH primitives et normales révèlent soit une stabilisation ou un rebond durant la période de la thérapie. Dans le scénario 1, nous avons observé que le traitement doit être administré proche du dosage maximal durant presque toute la période et la dynamique des CSH cancéreuses ne dépend pas du mécanisme d'interaction. Les CSH primitives et cancéreuses âgées de moins de 20 jours croissent continuellement. Dans le scénario 2, le dosage optimal est soit stable ou oscillant à travers le temps, et la dynamique des CSH cancéreuses dépend du mécanisme d'interaction. Les CSH cancéreuses âgées de moins de 20 jours montrent des oscillations. Cette étude contribue significativement dans l'obtention du dosage optimal lors du traitement de l'hématopoïèse affectée. Notre modèle peut

être développé en considérant les phases de prolifération et de quiescence ainsi qu'un contrôle dépendant de l'âge. Ce problème se ramène à l'étude de l'existence et l'unicité du contrôle optimal. La représentation de la dynamique cellulaire et du contrôle optimal serait alors indispensable pour faire un lien avec les résultats obtenus dans ce travail.

# Bibliographie

- [1] J.L. Abkowitz, S.N. Catlin, M.T. McCallie, P. Gutterp, Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals, *Blood*, 100 : 2665–2667 (2002).
- [2] A.S. Ackleh, H.T. Banks, K. Deng, A finite difference approximation for a coupled system of nonlinear size-structured populations, *Nonlinear analysis*, 50 : 727–748 (2002).
- [3] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 65 : 1328–1352 (2005).
- [4] M. Adimy, O. Angulo, F. Crauste, J.C. López-Marcos, Numerical integration of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics, *Computers and Mathematics with Applications*, 56 : 594–606 (2008).
- [5] B. Aïnseba, S. Anita, M. Langlais, Optimal control for a nonlinear age-structured population dynamics model, *Electronic Journal of Differential Equations*, 28 : 1–9 (2002).
- [6] B. Aïnseba, S. Anita, Internal exact controllability of the linear population dynamics with diffusion, *Electronic Journal of Differential Equations*, 112 : 1–11 (2004).
- [7] B. Aïnseba, C. Benosman, Global dynamics of hematopoietic stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model, *Journal of Mathematical Biology* (en ligne : DOI 10.1007/s00285-010-0360-x).
- [8] B. Aïnseba, C. Benosman, Optimal control for resistance and suboptimal response in CML, *Mathematical Biosciences*, 227 : 81–93 (2010).



- 
- [9] B. Aïnseba, C. Benosman, CML dynamics : optimal control of age-structured stem cell population, *Mathematics and computers in simulation* (en révision).
- [10] B. Aïnseba, C. Benosman, Controlling interspecific competition within hematopoietic stem cells, *SIAM, Journal on applied mathematics* (envoyé).
- [11] S. Anita, *Analysis and control of age-dependent population dynamics*, Kluwer Academic, Boston, 2000.
- [12] M. Araki, B. Kondo, Stability and transient behavior of composite nonlinear systems, *IEEE Trans. Automat. Control*, 17 : 537–541 (1972).
- [13] V. Barbu, M. Iannelli, Optimal control of population dynamics, *Journal of Optimization Theory and Applications*, 102 : 1–14 (1999).
- [14] V. Barbu, M. Iannelli, Controlling the S-I-S age-structured epidemics, *Mathematical Models in Medical and Health Sciences*, 1–11 (1998).
- [15] V. Barroca, Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène *Fancg* dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques, Thèse de doctorat 2009. LABORATOIRE Gamétogenèse Apoptose et Génotoxicité
- [16] T. Bondar, R. Medzhitov, p53-Mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition, *Cell Stem Cell*, 6 : 309–322 (2010).
- [17] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle, Théorie et applications*, Dunos, Paris, 1999.
- [18] R.L. Brinster, M.R. Avarbock, Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation, *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 11303–11307 (1994).
- [19] S.N. Catlin, P. Gutterp, J.L. Abkowitz, The kinetics of clonal dominance in myeloproliferative disorders *Blood*, 106 : 2688–2692 (2005).
- [20] S.P. Chakrabarty, F.B. Hanson, Optimal control of drug delivery to brain tumors for a distributed parameters model, *Proceedings of the American Control Conference* (2005).
- [21] F. Chen, The permanence and global attractivity of Lotka-Volterra competition system with feedback controls, *Nonlinear analysis : Real world Applications*, 7 : 133–143 (2006).

- [22] L. Chen, F. Chen, Global stability of a Leslie-Gower predator-prey model with feedback controls, *Applied Mathematics Letters*, 22 : 1330–1334 (2009).
- [23] C.V. Cotta, C.E. Bueso-Ramos, New insights into the pathobiology and treatment of chronic myelogenous leukemia, *Annals of Diagnostic Pathology*, 11 : 68–78 (2007).
- [24] C. Colijn, M.C. Mackey, A mathematical model of hematopoiesis : Periodic chronic myelogenous leukemia, part I. *Journal of Theoretical Biology*, 237 : 117–132 (2005).
- [25] W.A. Coppel, *Stability and asymptotic behavior of differential equations*. Health, Boston (1995).
- [26] C.V. Cotta, C.E. Bueso-Ramos, New insights into the pathobiology and treatment of chronic myelogenous leukemia, *Annals of Diagnostic Pathology*, 11 : 68–78 (2007).
- [27] F. Crauste, *Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant le processus de régulation des cellules sanguines. Applications aux maladies hématologiques cycliques. Thèse de doctorat. Université de pau et des pays de l'adour 2005.*
- [28] F. Crauste, I. Demin, O. Gandrillon, V. Volpert, Mathematical study of feedback control roles and relevance in stress erythropoiesis, *Journal of Theoretical Biology*, 263 : 303–316 (2010).
- [29] R.V. Culshaw, S. Ruan, R. Spiteri, Optimal HIV treatment by maximising immune response, *Journal of Mathematical Biology*, 48 : 545–562 (2004).
- [30] A. Cumano, F. Dieterlen-Lievre, I. Godin. Lymphoid potential, probed before circulation in mouse, is restricted to caudal intraembryonic splanchnopleura, *Cell*, 86 : 907–16 (1996).
- [31] M.W.N. Deininger, S.G. OBrien, J.M. Ford, B.J. Druker, Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib, *Journal of Clinical Oncology*, 21 : 1637–1647 (2003).
- [32] D. Dingli, F. Michor, Successful therapy must eradicate cancer stem cells, *Stem cells*, 24 : 2603–2610 (2006).

- [33] D. Dingli, A. Traulsen, J.M. Pacheco, Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells, *Cell Cycle*, 6 : 461–466 (2007).
- [34] D. Dingli, J.M. Pacheco, Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans, *Proc. R. Sci.B*, 274 : 2497–2501 (2007).
- [35] M. Doumic-Jauffret, P.S. Kim, B. Perthame, Stability Analysis of a Simplified Yet Complete Model for Chronic Myelogenous Leukemia, *Bulletin of Mathematical Biology* 72 : 1732-1759 (2010).
- [36] J. Dyson, R. Villella-Bressan, G.F. Webb, Asynchronous exponential growth in an age structured population of proliferating and quiescent cells, *Mathematical Biosciences*, 177 : 73–83 (2002).
- [37] I.Ekeland, On the variational principle, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 47 : 324–353 (1974).
- [38] M. Fiedler, Additive compound matrices and an inequality for eigenvalues of symmetric stochastic matrices, *Czechoslovak Mathematical Journal*, 24 : 392–402 (1974).
- [39] W.H. Fleming, E.J. Alpern, N. Uchida, K. Ikuta, G.J. Spangrude, I.L. Weissman, Functional heterogeneity is associated with the cell cycle status of murine hematopoietic stem cells, *J Cell Biol*, 122 : 897–902 (1993).
- [40] W.H. Fleming, R.W. Rishel, *Deterministic and stochastic optimal control*, Springer-Verlag, New York Heidelberg Berlin, 1975.
- [41] K.R. Fister, J.C. Panetta, Optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy, *SIAM J. Appl. Math*, 60 : 1059–1072 (2000).
- [42] K.R. Fister, S. Lenhart, Optimal control of a competitive system with age-structure, *J. Math. Anal. Appl*, 291 : 526–537 (2004).
- [43] P. Fortin, M.C. Mackey, Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and aetiological implications, *British Journal of Haematology*, 104 : 336–345 (1999).
- [44] S.M. Graham et al, Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro, *Blood*, 99 : 319–325 (2002).

- [45] D. Guyotat, Cellules souches hématopoïétiques, *Transfusion Clinique et Biologique*, 10 : 206–208 (2003).
- [46] L. Han, A. Pugliese, Epidemics in two competing species, *Nonlinear Analysis*, 10 : 723–744 (2009).
- [47] TL. Holyoake, X. Jiang, HG. Jorgensen, S. Graham, MJ. Alcorn, C. Laird, AC. Eaves, CJ. Eaves. Primitive quiescent leukemic cells from patients with chronic myeloid leukemia spontaneously initiate factor-independent growth in vitro in association with up-regulation of expression of interleukin-3, *Blood* 97 (2001) 720–728.
- [48] X. Huang, S. Cho, GJ. Spangrude, Hematopoietic stem cells : generation and self-renewal. *Cell Death and Differentiation* 14 : 1851-1859 (2007).
- [49] M. Iannelli, *Mathematical theory of age-structured population dynamics*, CNR Applied Mathematics Monographs, Giardini, Pisa, Vol. 7, 1995.
- [50] A. Iliadis, D. Barbolosi, Optimizing Drug Regimens in Cancer Chemotherapy by an EfficacyToxicity Mathematical Model. *Computers and Biomedical Research* 33 : 211-226 (2000).
- [51] M.S. Joha, Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Université du droit et de la santé Lille 2, Thèse de doctorat (2009).
- [52] U. Ledzewicz, H. Schättler, Optimal controls for a model with pharmacokinetics maximizing bone marrow in cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences*, 206, 320-342 (2007).
- [53] T. Leguay, F.-X. Mahon, Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*, 2, 187-205 (2005).
- [54] L.M. Hocking, *Optimal control, An introduction to the theory with applications*, Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [55] M.C. Mackey, A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood*, 51, 941-956 (1978).
- [56] M.C. Mackey, *Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. The Art of Mathematical Modelling : Case Studies in Ecology, Physiology and Biofluids* (H.G. Othmer, F.R. Adler, M.A. Lewis, and J.C. Dallon eds.), Prentice Hall, 149-178 (1997).

- [57] P. May, E. May, Rôles de p53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*, 311, 35-42 (1999).
- [58] B.S. McEwen, J.C. Wingfield, What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress . *Hormones and Behavior*, 57, 105-111 (2010).
- [59] L. Meijer, Le cycle de division cellulaire et sa rgulation *Oncologie* 5 : 311-326 (2003).
- [60] F. Michor, T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. Shah, C.L. Sawyers, M.A. Nowak, Dynamics of chronic myeloid leukemia. *Nature*, 435, 1267-1270 (2005).
- [61] F. Michor, T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N.P. Shah, C.L. Sawyers, M.A. Nowak, Dynamics of chronic myeloid leukemia. *Nature*, 435, 1267-1270 (2005).
- [62] H. Moore, N.K. Li, A mathematical model of chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. *Journal of Theoretical Biology*, 227, 513-523 (2004).
- [63] S.J. Morrison, J. Kimble. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441 : 1068-74 (2006).
- [64] L.F. Murphy, S.J. Smith, Optimal harvesting of an age-structured population. *Journal of Mathematical Biology*, 29 : 77-90 (1990).
- [65] AW. Murray, Recycling the cell cycle : cyclins revisited. *Cell* 116 : 221-234 (2004).
- [66] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1993.
- [67] S. Nanda, H. Moore, S. Lenhart, Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia. *Mathematical Biosciences* 210, 143-156 (2007).
- [68] T. Ogawa, J.M. Arechaga, M.R. Avarbock, R.L. Brinster, Transplantation of testis germinal cells into mouse seminiferous tubules. *Int J Dev Biol* 41 : 111-22 (1997).
- [69] C. Perot, La résistance à l'imatinib est-elle toujours liée à la présence dun allèle bcr-abl muté dans la LMC ? *Hématologie*, 12, 225 (2006).

- [70] L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, K. Yoshida, Chemotherapy for tumors : An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, *Mathematical Biosciences* 209 (2007) 292–315.
- [71] L. Pujon-Menjouet, M.C. Mackey, Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia. *Comptes Rendus Biologies*, 327, 235-244 (2004).
- [72] M.C. Raff, Social controls on cell survival and cell death. *Nature*, 356, 397-400 (1992).
- [73] C. Roche-Lestienne, F-X. Mahon, C. Preudhomme, Origine de la résistance au traitement par imatinib mésylate. *Medecine/Sciences*, 20, 1125-1130 (2004).
- [74] I. Roeder, M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M. Mueller, M. Loeffler, Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia : functional insights and clinical implications, *Nature Medecine*, 12, 1181-1184 (2006).
- [75] I. Roeder, M. Loeffler, A novel model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity. *Experimental Hematology*, 30, 853-861 (2002).
- [76] P. Rousselot, Critères et traitement des réponses insuffisantes à l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, 12, 19-25 (2006).
- [77] M.J. Sanchez, A. Holmes, C. Miles, E. Dzierzak. Characterization of the first definitive hematopoietic stem cells in the AGM and liver of the mouse embryo. *Immunity* 5 : 513-25 (1996).
- [78] B. Scheijen, J.D. Griffin, Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease. *Oncogene*, 21, 3314-3333 (2002).
- [79] R. Schofield, The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 4 : 7-25 (1978).
- [80] T. Schroeder, Asymmetric cell division in normal and malignant hematopoietic precursor cells. *Cell Stem Cell*, 1, 479-481 (2007).
- [81] L. Spinelli, A. Torricelli, P. Ubezio, B. Basse, Modelling the balance between quiescence and cell death in normal and tumour cell populations. *Mathematical Biosciences*, 202, 349-370 (2006).

- [82] T. Sugiyama, H. Kohara, M. Noda, T. Nagasawa. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 25 : 977- 88 (2006).
- [83] B. ten Cate, M. de Bruyn, Y. Wei, E. Bremer, W. Helfrich, M. El Mourabet, S. El-Hachem, J.R. Harrison, D.G. Binion , Targeted Elimination of Leukemia Stem Cells ; a New Therapeutic Approach in Hemato-Oncology. *Current Drug Targets*, 11, 95-110 (2010).
- [84] M. Tulliez, Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007, Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en hématologie, 25-29 (2007).
- [85] G. Volpe, C. Panuzzo, S. Ulisciani, D. Cilloni, Imatinib resistance in CML. *Cancer Letters*, 274, 1-9 (2009).
- [86] L. Wang, M.Y. Li, Diffusion-Driven instability in reaction-diffusion systems. *Journal of mathematical analysis and applications*, 254, 138-153 (2001).
- [87] G.F. Webb, Theory of nonlinear age-dependent population dynamics, Marcel Dekker, New York, 1985.
- [88] N.Widmer, L.A.Décosterd, Imatinib plasma concentrations variability in hemato-oncologic patients. Thèse de doctorat, Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne (2006).
- [89] A. Wilson, E. Laurenti, A. Trumpp, Balancing dormant and self-renewing hematopoietic stem cells *Current opinion in genetics and development*, 19, 461-468 (2009).
- [90] T. Xie, A.C. Spradling. A niche maintaining germ line stem cells in the *Drosophila* ovary. *Science* 290 : 328-30, (2000).
- [91] Y. Xie, T. Yin, W. Wiegraebe, X.C. He, D. Miller, D. Stark et al. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. *Nature* 457 : 97-101 (2009).
- [92] B. You, V. Trillet-Lenoir, Thérapeutiques anticancéreuses ciblées. *La revue de médecine interne*, 27, S285-S288 (2006).
- [93] X. Zhang, X. Shang, F. Guo, K. Murphy, M. Kirby, P. Kelly et al, Defective homing is associated with altered Cdc42 activity in cells from patients with Fanconi anemia group A. *Blood* 112 : 1683-6 (2008).