

Compétition entre deux populations de cellules :
étude du modèle général

Cédric Adam
Gaëlle Drouot

July 2, 2010

Chapter 1

Introduction

1.1 Modèle général du tumostat

Deux modèles ont été retenus : le premier modélise la concentration en protons $[H^+]$ de façon dynamique alors que le second utilise une équation algébrique en $[H^+]$.

1.2 Equations générales

$$\begin{cases} \dot{x}_i = (-\alpha_i D - m_i)x_i + \mu_i(S, h)x_i & i = 1..2 \\ \dot{S} = D(S_0 - S) - \frac{1}{\eta_1}\mu_1(S, h)x_1 - \frac{1}{\eta_2}\mu_2(S, h)x_2 \\ \dot{h} = \gamma_1\mu_1(S, h)x_1 + \gamma_2\mu_2(S, h)x_2 - \beta(h - h_{ref}) \\ \mu_i(S, h) = \frac{1}{1+(\frac{h}{k_i})^2} \frac{l_i S}{K_i + S} & i = 1..2 \end{cases} \quad (1.1)$$

$$\begin{cases} \dot{x}_i = (-\alpha_i D - m_i)x_i + \mu_i(S, h)x_i & i = 1..2 \\ \dot{S} = D(S_0 - S) - \frac{1}{\eta_1}\mu_1(S, h)x_1 - \frac{1}{\eta_2}\mu_2(S, h)x_2 \\ h = h_{ref} + \frac{1}{\beta}(\gamma_1\mu_1(S, h)x_1 + \gamma_2\mu_2(S, h)x_2) \\ \mu_i(S, h) = \frac{1}{1+(\frac{h}{k_i})^2} \frac{l_i S}{K_i + S} & i = 1..2 \end{cases} \quad (1.2)$$

- x_1 désigne ici la concentration du premier type de cellules (saines), x_2 désigne la concentration du deuxième type de cellules (cancéreuses).
- S désigne la concentration en substrat glucose, l'effet du substrat O_2 étant négligé pour simplifier le modèle.
- h désigne la concentration en protons H^+ , significative de l'évolution du pH dans la cellule.
- β représente l'efficacité globale des processus tampons qui tendent à ramener la valeur du pH vers un pH de référence déterminé par h_{ref} qui correspond

au pH de l'organisme lorsqu'aucune cellule ne produit de protons H^+ .

- D est le débit artériel (ici supposé égal au débit veineux).
- α_i est la fraction de sortie pour la population de type i, m_i est le taux de mortalité pour ma population de type i.
- γ_i est le nombre de moles de protons libérés par transformation cellulaire.
- Enfin, $\mu_i(S, h)$ représente le métabolisme cellulaire pour chaque type de population.

Le modèle (1.1) correspond à un système dynamique de dimension 4, où h est vu comme une variable. L'équation en h traduit le fait que la variation des protons H^+ est proportionnelle à l'activité glucidique totale, moins la neutralisation des protons grâce aux tampons cellulaires, lorsque le pH est inférieur au pH de référence défini par $pH_{ref} = -\log([H^+])$. β sera considéré ici comme constant ; la dépendance de β en fonction du pH sera négligée.

Le modèle (1.2) correspond à un système dynamique de dimension 3, où h est désormais déterminé par une équation algébrique. Cette équation algébrique correspond à un état pseudo-stationnaire du modèle (1.1) ; et dans ce cas h est lui-même proportionnel à l'activité glucidique totale. Le modèle deux peut être vu comme une simplification du modèle (1.1), dans lequel h est une variable rapide.

Notons que les équilibres sont identiques pour les deux modèles. Il sera alors intéressant de comparer les résultats de stabilité des équilibres obtenus pour chacun des modèles.

Deux cas sont possibles : on peut étudier deux types de cellules différents, (par exemple cellules saines et cellules tumorales), qui utilisent deux différents modes de transformation du glucose en ATP. On aura donc : $\eta_1 \neq \eta_2$ et $\gamma_1 \neq \gamma_2$. La deuxième possibilité est d'étudier deux même types de cellules (donc même mode de transformation du glucose) mais des caractéristiques métaboliques différentes (par exemple, un type plus glycolytique que l'autre). Ainsi, $\eta_1 = \eta_2$ et $\gamma_1 = \gamma_2$.

Chapter 2

Premier cas

On étudiera ici le premier cas : $\eta_1 \neq \eta_2$ et $\gamma_1 \neq \gamma_2$.

2.1 Définition des paramètres

On définit $A_1 = \alpha_1 D + m_1$ et $A_2 = \alpha_2 D + m_2$.
On posera $\mu_i(S, h) = f_i(h)g_i(S)$ où $f_i(h) = \frac{1}{1+(\frac{h}{k_i})^2}$ et $g_i(S) = \frac{l_i S}{K_i + S}$ pour $i = 1..2$.

Tous les paramètres et variables du système sont positifs.

2.2 Variables positives et bornées

Dans cette partie, on va montrer que pour des conditions initiales positives et finies, les variables restent positives et bornées.

2.2.1 Variables positives

Modèle en dimension 4

Pour $x_i = 0$, on a $\dot{x}_i = 0$, donc le champ de vecteurs est contenu dans l'hyperplan $x_i = 0$, ce qui permet d'en conclure que si x_i est positif à $t = 0$, alors x_i restera positif pour tout temps $t > 0$.

Pour $S = 0$, on a $\dot{S} = DS_0 > 0$ (car $\mu_i(S = 0, h) = 0$ pour tout h), donc le champ de vecteurs est dirigé vers les $S \nearrow$ sur l'hyperplan $S = 0$.

Enfin, pour $h = 0$ on a $\dot{h} = \beta h_{ref} + \gamma_1 \mu_1(S, h = 0)x_1 + \gamma_2 \mu_2(S, h = 0)x_2 > \beta h_{ref} > 0$ pour tout S , donc le champ de vecteurs est dirigé vers les $h \nearrow$ sur l'hyperplan $h = 0$.

En conclusion, le domaine $(\mathbb{R}^+)^4$ est positivement invariant.

Modèle en dimension 3

On a les mêmes équations, donc les mêmes résultats de positivité pour les variables x_i et S , donc le domaine $(\mathbb{R}^+)^3$ est positivement invariant. De plus, par

définition algébrique de h , on peut en déduire que la variable h reste toujours positive.

2.2.2 Variables bornées

Modèle en dimension 4

Par combinaison linéaire des équations du système (1.1), on a la relation

$$\frac{\dot{x}_1}{\eta_1} + \frac{\dot{x}_2}{\eta_2} + \dot{S} = -\frac{A_1}{\eta_1}x_1 - \frac{A_2}{\eta_2}x_2 + D(S_0 - S)$$

ce qui implique

$$\frac{\dot{x}_1}{\eta_1} + \frac{\dot{x}_2}{\eta_2} + \dot{S} \leq DS_0 - \min(A_1, A_2, D)\left(\frac{x_1}{\eta_1} + \frac{x_2}{\eta_2} + S\right)$$

donc en posant

$$z = \frac{x_1}{\eta_1} + \frac{x_2}{\eta_2} + S \text{ et } m = \min(A_1, A_2, D) > 0$$

on a

$$\dot{z} \leq DS_0 - mz$$

On sait déjà que z est positive, il reste à montrer qu'elle est bornée supérieurement.

Par l'absurde, supposons que z ne soit pas bornée.

Alors

$$\forall M > 0, \exists t_M^1, t_M^2, \forall t \in [t_M^1, t_M^2], z(t) > M$$

z étant continue et de dérivée continue,

$$\exists t_M^3 \in]t_M^1, t_M^2], \forall t \in [t_M^1, t_M^3], \dot{z}(t) > 0$$

Prenons alors un $M_0 > \frac{DS_0}{m} > 0$ et un $t_0 \in [t_{M_0}^1, t_{M_0}^3]$.

Il vient

$$\dot{z}(t_0) \leq DS_0 - mM_0 < 0$$

d'où la contradiction.

z est bornée supérieurement, donc les variables x_i et S sont aussi bornées supérieurement car elles sont toutes les trois positives.

Autre méthode :

Considérons une nouvelle variable \tilde{z} vérifiant l'équation différentielle $\dot{\tilde{z}} \leq DS_0 - m\tilde{z}$ avec $\tilde{z}(0) = z(0) = z_0$. La solution est connue et est de la forme $\tilde{z} = (z_0 - \frac{DS_0}{m})e^{-mt} + \frac{DS_0}{m}$. On a donc $\lim_{t \rightarrow +\infty} \tilde{z}(t) = \frac{DS_0}{m}$.

Comme z vérifie l'inéquation différentielle associée à celle de \tilde{z} avec la même condition initiale, on a $\forall t \in \mathbb{R}^+ \tilde{z}(t) \leq z(t)$ donc la variable \tilde{z} est bornée et en plus $\exists t_0 \in \mathbb{R}^+$ tel que $\forall t > t_0$ on a $\tilde{z}(t) \leq \frac{DS_0}{m}$.

Une nouvelle combinaison linéaire des équations du système (1.1) donne

$$m_1\dot{S} + m_2\dot{h} \leq m_1DS_0 + m_2\beta h_{ref} - (m_1DS + m_2\beta h)$$

où $m_2 = \min(\frac{1}{\eta_1}, \frac{1}{\eta_2}) > 0$ et $m_1 = \max(\gamma_1, \gamma_2)$.

On peut réécrire l'inégalité sous la forme

$$m_1\dot{S} + \frac{m_2}{\gamma}\dot{h} \leq m_1DS_0 + m_2\beta h_{ref} - \min(D, \beta)(m_1S + m_2h)$$

En posant $z_2 = m_1S + m_2h$, on se ramène au cas précédent. La variable h est donc bornée supérieurement.

Modèle en dimension 3

On a les mêmes équations, donc les mêmes résultats de bornitude pour les variables x_i et S . De plus, par définition algébrique de h , on peut en déduire que la variable h est aussi bornée.

2.3 Recherche des équilibres

Dans toute la suite, les variables à l'équilibre seront repérées par le symbole $*$. A l'équilibre, les systèmes (1.1) et (1.2) peuvent se réécrire sous la forme

$$\begin{cases} (A_i - \mu_i^*)x_i^* = 0 & i = 1..2 \\ D(S_0 - S^*) = \frac{1}{\eta_1}\mu_1^*x_1^* + \frac{1}{\eta_2}\mu_2^*x_2^* \\ h^* - h_{ref} = \frac{1}{\beta}(\gamma_1\mu_1^*x_1^* + \gamma_2\mu_2^*x_2^*) \end{cases} \quad (2.1)$$

2.3.1 Equilibre trivial : $x_1^* = x_2^* = 0$

L'équilibre trivial correspond à la disparition complète des deux types de cellule et un retour du pH à sa valeur de référence. Il est défini par

$$\begin{cases} x_i^* = 0 & i = 1..2 \\ S^* = S_0 \\ h^* = h_{ref} \end{cases}$$

Existence : L'équilibre trivial existe toujours.

2.3.2 Equilibre 1 : $x_1^* > 0$ et $x_2^* = 0$

L'équilibre 1 correspond à la domination des cellules saines sur les cellules cancéreuses, qui disparaissent. Le système (2.1) devient

$$\begin{cases} h^* = h_{ref} + \frac{\gamma_1}{\beta} A_1 x_1^* \\ S^* = S_0 - \frac{A_1}{\eta_1 D} x_1^* \\ \left(\frac{h^*}{k_1}\right)^2 = \frac{g_1(S^*)}{A_1} - 1 \end{cases}$$

Les variables à l'équilibre devant être réelles et positives, une première condition d'existence est CN1 : $g_1(S^*) > A_1$.

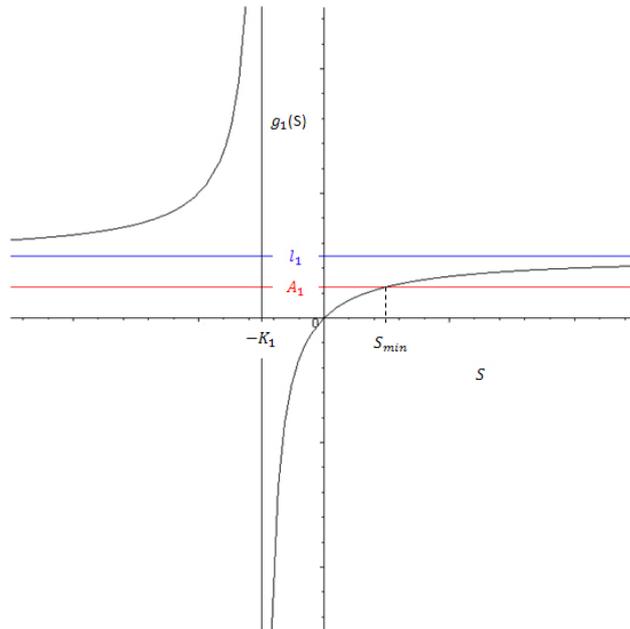


Figure 2.1: allure de g_1 en fonction de S

Etude de la fonction $g_1(S)$

$\lim_{\pm\infty} g_1(S) = l_1$ et $g_1 \nearrow$ sur \mathbb{R} donc

$$\begin{cases} S < -K_1 \Leftrightarrow g_1(S) > l_1 \\ S > -K_1 \Leftrightarrow g_1(S) < l_1 \end{cases}$$

La condition CN1 devient $S^* > S_{min}$, où S_{min} est défini par $g_1(S_{min}) = A_1$.

Après calcul il vient $S_{min} = \frac{A_1 K_1}{l_1 - A_1}$ donc

$$S_{min} \begin{cases} \geq 0 \text{ pour } l_1 > A_1 \\ < 0 \text{ pour } l_1 < A_1 \end{cases}$$

Finalement, la condition d'existence est CN1 : $l_1 > A_1$.

Résolution de l'équation algébrique en S

Lorsque la CN1 est vérifiée, S^* est solution de l'équation

$$F_1(S) = F_2(S)$$

où $F_1(S) = \frac{\beta}{\gamma_1} \left(k_1 \left(\frac{g_1(S)}{A_1} - 1 \right)^{\frac{1}{2}} - h_{ref} \right)$,
et $F_2(S) = D\eta_1(S_0 - S)$.

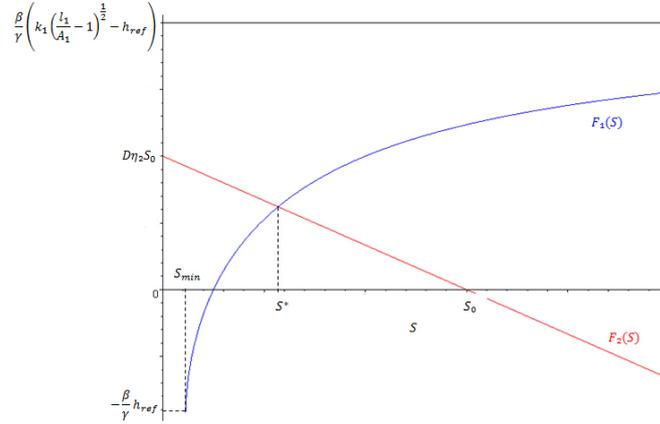


Figure 2.2: allure de F_1 , F_2 en fonction de S

$F_1(S)$ est bien sûr définie pour $S^* > S_{min}$, sinon elle est à valeurs complexes...

$\lim_{+\infty} F_1(S) = cste > 0$,
alors que $\lim_{+\infty} F_2(S) = -\infty$.

De plus, $F_1(S_{min}) = -\frac{\beta}{\gamma_1} h_{ref} < 0$ et $F_2(S_{min}) = D\eta_2(S_0 - S_{min})$.

Or, F_1 et F_2 sont respectivement \nearrow et \searrow sur $[S_{min}, +\infty[$.
Par conséquent, d'après le théorème des valeurs intermédiaires, il y a existence et unicité de la solution S^* si et seulement si

$$F_1(S_{min}) < F_2(S_{min}) \Leftrightarrow -\frac{\beta}{\gamma_1} h_{ref} < D\eta_2(S_0 - S_{min})$$

Or, nous ne cherchons des solutions que pour $S \in [S_{min}, S_0[$, c'est-à-dire $S_{min} < S_0$. Cela nous assure alors la condition d'existence et d'unicité de la solution S^* . Ainsi, en utilisant la valeur de S_{min} , la CN2 devient :

$$l_1 > A_1 \left(1 + \frac{K_1}{S_0} \right)$$

Il reste alors à vérifier que l'on a bien la CN3 : $S^* < S_0$.
Sachant que la fonction F_1 est \nearrow , que F_2 est \searrow et que $F_2(S_0) = 0$, il est équivalent de dire $S^* < S_0$ ou $F_1(S_0) > 0$, car, toujours d'après le théorème

des valeurs intermédiaires, l'intersection des deux courbes représentatives (voir Fig. 2.2) aura lieu pour $S^* < S_0$.

On peut donc traduire la CN3 en

$$l_1 > A_1 \left(1 + \frac{K_1}{S_0}\right) \left(1 + \left(\frac{h_{ref}}{k_1}\right)^2\right)$$

Cette dernière étant la plus restrictive des trois conditions nécessaires, on peut donner une condition d'existence globale de ce premier équilibre :

$$l_1 > A_1 \left(1 + \frac{K_1}{S_0}\right) \left(1 + \left(\frac{h_{ref}}{k_1}\right)^2\right)$$

ie

$$\boxed{A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})}$$

Résumé

L'équilibre 1 $x_1^* \neq 0$ et $x_2^* = 0$ existe si :

$$A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$$

Dans ce cas, $S^* \in [0, S_0[$ est solution de l'équation algébrique :

$$\frac{\beta}{\gamma_1} \left(k_1 \left(\frac{g_1(S)}{A_1} - 1\right)^{\frac{1}{2}} - h_{ref}\right) = D\eta_1(S - S_0)$$

et les variables à l'équilibre x_1^* et h^* sont données par :

$$\begin{cases} x_1^* = \frac{D\eta_1}{A_1}(S_0 - S^*) \\ h^* = h_{ref} + \frac{\gamma_1}{\beta} D\eta_1(S_0 - S^*) \end{cases}$$

Les variables à l'équilibre sont bien toutes positives, et dans le cas limite où $S^* = S_0$, on retrouve l'équilibre trivial.

2.3.3 Equilibre 2 : $x_1^* = 0$ et $x_2^* > 0$

L'équilibre 2 correspond à la domination des cellules cancéreuses sur les cellules saines, qui disparaissent.

Par symétrie entre les indices 1 et 2 , on obtient une condition d'existence analogue :

$$A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$$

Dans ce cas, $S^* \in [0, S_0[$ est solution de l'équation algébrique :

$$\frac{\beta}{\gamma_2} \left(k_2 \left(\frac{g_2(S)}{A_2} - 1\right)^{\frac{1}{2}} - h_{ref}\right) = D\eta_2(S - S_0)$$

et les variables à l'équilibre x_2^* et h^* sont données par :

$$\begin{cases} x_2^* = \frac{D\eta_2}{A_2}(S_0 - S^*) \\ h^* = h_{ref} + \frac{\gamma_2}{\beta} D\eta_2(S_0 - S^*) \end{cases}$$

2.3.4 Equilibre 3 : $x_1^* > 0$ et $x_2^* > 0$

Cet équilibre traduit la coexistence des deux espèces, sans que l'une ne prolifère au dépens de l'autre. Dans les modèles sans prise en compte du pH, ce type d'équilibre n'est pas biologiquement intéressant, car il est beaucoup trop restrictif.

En effet, la double condition à l'équilibre

$$\begin{cases} \mu_1(S^*) = A_1 \\ \mu_2(S^*) = A_2 \end{cases}$$

donne un système linéaire surdéterminé à deux équations et une inconnue. En général, un tel système ne possède pas de solution, sauf si on impose une condition (restriction) sur les paramètres biologiques qui est

$$S^* = \frac{K_1 A_1}{l_1 - A_1} = \frac{K_2 A_2}{l_2 - A_2} \text{ pour } l_1 > A_1 \text{ et } l_2 > A_2$$

et on obtient alors une infinité d'équilibres possibles...

En revanche, avec l'apparition d'une nouvelle variable h , la double condition à l'équilibre n'est plus restrictive. Ainsi, biologiquement, cet équilibre prend a priori tout son sens.

Par combinaison linéaire des équations du système (2.1) on obtient les relations suivantes à l'équilibre

$$\begin{cases} D(S_0 - S^*) = \frac{A_1}{\eta_1} x_1^* + \frac{A_2}{\eta_2} x_2^* \\ \beta(h^* - h_{ref}) = \gamma_1 A_1 x_1^* + \gamma_2 A_2 x_2^* \\ \mu_1(S^*, h^*) = A_1 \\ \mu_2(S^*, h^*) = A_2 \end{cases} \quad (2.2)$$

ou encore

$$\begin{cases} \gamma_1 x_1^* A_1 \left(\frac{\eta_2}{\eta_1} - 1 \right) = \eta_2 D(S_0 - S^*) - \beta(h^* - h_{ref}) \\ \gamma_2 x_2^* A_2 \left(\frac{\eta_1}{\eta_2} - 1 \right) = \eta_1 D(S_0 - S^*) - \beta(h^* - h_{ref}) \\ \mu_1(S^*, h^*) = A_1 \\ \mu_2(S^*, h^*) = A_2 \end{cases}$$

Pour étudier les conditions d'existence de cet équilibre, nous allons considérer les deux premières équations du système (2.2) et traduire les conditions $x_1^* > 0$ et $x_2^* > 0$. Les pentes des droites ($x_2 = ax_1 + b$) étant toutes deux négatives, une première condition nécessaire est d'avoir les ordonnées à l'origine ($x_2 = 0$) strictement positives c'est-à-dire :

$$\begin{cases} S^* < S_0 \\ h^* > h_{ref} \end{cases}$$

lorsque les variables à l'équilibre S^* et h^* existent. Dans ce cas et lorsque $\frac{\eta_2}{\eta_1} = \frac{\gamma_1}{\gamma_2}$, les deux droites sont parallèles : il a une infinité de solutions si $\eta_2 D(S_0 - S^*) = \frac{\beta}{\gamma_2} (h^* - h_{ref})$, et sinon il n'y a aucune solution. On obtient alors une nouvelle condition :

$$\eta_2 D(S_0 - S^*) = \frac{\beta}{\gamma_2} (h^* - h_{ref})$$

Cette relation restrictive vient se rajouter aux deux autres :

$$\mu_1(S^*, h^*) = A_1 \text{ et } \mu_2(S^*, h^*) = A_2$$

On aboutit alors à un système surdéterminé à trois équations et deux inconnues. L'existence de la solution n'est pas assurée et se fera au prix d'une relation restrictive entre les paramètres biologiques, venant se rajouter à la condition $\frac{\eta_2}{\eta_1} = \frac{\gamma_1}{\gamma_2}$, et on obtient une infinité d'équilibres possibles...

Par contre, lorsque $\frac{\eta_2}{\eta_1} \neq \frac{\gamma_1}{\gamma_2}$ et d'après le théorème des valeurs intermédiaires, l'intersection des deux droites définies par ces équations a lieu dans le quart de plan positif si et seulement si

$$\begin{cases} \eta_2 D(S_0 - S^*) > \frac{\beta}{\gamma_2} (h^* - h_{ref}) \\ \eta_1 D(S_0 - S^*) < \frac{\beta}{\gamma_1} (h^* - h_{ref}) \end{cases}$$

ou

$$\begin{cases} \eta_2 D(S_0 - S^*) < \frac{\beta}{\gamma_2} (h^* - h_{ref}) \\ \eta_1 D(S_0 - S^*) > \frac{\beta}{\gamma_1} (h^* - h_{ref}) \end{cases}$$

Ces deux possibilités peuvent se résumer sous la forme :

$$\boxed{\min(\gamma_1 \eta_1, \gamma_2 \eta_2) < \frac{\beta(h^* - h_{ref})}{D(S_0 - S^*)} < \max(\gamma_1 \eta_1, \gamma_2 \eta_2)} \quad (2.3)$$

Nous pouvons en conclure que cette condition n'est que peu restrictive, puisque les variables à l'équilibre S^* et h^* ne dépendent pas des paramètres η_1 , η_2 , β , γ_1 et γ_2 qui pourront alors être ajustés pour satisfaire à la double inégalité pour S^* et h^* données.

Pour satisfaire la première condition nécessaire ($S^* < S_0$ et $h^* > h_{ref}$), on étudie les deux dernières équations du système (2.2).

Les deux équations $\mu_i(S, h) = A_i$ (voir Figure 2.3) définissent deux courbes d'équation

$$S_i(h) = \frac{K_i \left(1 + \left(\frac{h}{k_i}\right)^2\right)}{\frac{l_i}{A_i} - \left(1 + \left(\frac{h}{k_i}\right)^2\right)} \quad \text{pour } h \in [0, k_i \sqrt{\frac{l_i}{A_i} - 1}] \text{ et } i = 1..2$$

ou encore

$$h_i^2(S) = \frac{k_i^2 \left(S \left(\frac{l_i}{A_i} - 1\right) - K_i\right)}{K_i + S} \quad \text{pour } S \geq \frac{K_i}{\frac{l_i}{A_i} - 1} \text{ et } i = 1..2$$

Pour plus de clarté, nous poserons pour la suite :

$$\begin{aligned} B_i &= \frac{l_i}{A_i} - 1 \quad \text{pour } i = 1..2 \\ k &= \left(\frac{k_1}{k_2}\right)^2 \end{aligned}$$

Comme pour les équilibres étudiés précédemment, on a une première condition :

$$B_i > 0 \quad \text{pour } i = 1..2$$

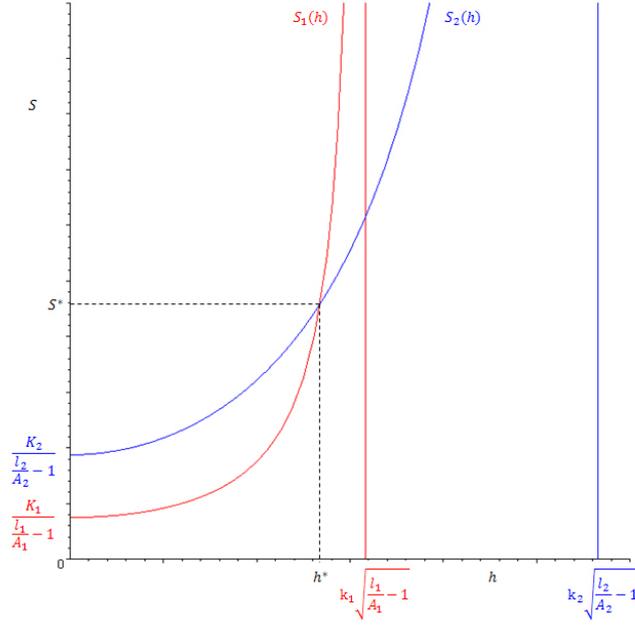


Figure 2.3: Isovaleurs $\mu_1 = A_1$ et $\mu_2 = A_2$ dans le cas $k < \frac{B_2}{B_1} < \frac{K_2}{K_1}$

Pour étudier l'existence et l'unicité du point (S^*, h^*) , on utilise les relations

$$S_i(h) = \frac{K_i}{\frac{l_i}{A_i} f_i(h) - 1} > 0 \quad \text{et} \quad S'_i(h) = \frac{2l_i}{A_i K_i k_i^2} h S_i^2(h) f_i^2(h) > 0$$

Après calculs, on a aussi

$$S''_i(h) = \frac{2l_i}{A_i K_i^2 k_i^4} \left(3h^2 + \left(\frac{l_i}{A_i} - 1 \right) k_i^2 \right) S_i^3(h) f_i^3(h) > 0$$

Sous cette forme, on peut voir que les courbes $S_i(h)$ sont convexes.

$\frac{h^*}{k_1}$ est solution de l'équation bicarrée

$$Y^2 + 2a_1 Y + a_0 = 0 \quad \text{où} \quad Y = X^2$$

avec

$$a_1 = \frac{B_2 K_1 - k^2 B_1 K_2 + K_2 - k K_1}{2k(K_2 - K_1)} \quad \text{et} \quad a_0 = B_2 K_1 - B_1 K_2$$

On pose $\Delta' = \frac{\Delta}{4} = a_1^2 - a_0$ le discriminant réduit de l'équation.

Premier cas : $a_0 < 0$

Il y a une unique racine réelle strictement positive $Y_1 = -a_1 + \sqrt{\Delta'}$ donc une unique racine strictement positive $X_1 = \sqrt{Y_1}$. Il reste à vérifier si $S^* > 0$ ($Y_1 < \min(B_1, \frac{B_2}{k})$) ou $S^* < 0$ ($Y_1 > \max(B_1, \frac{B_2}{k})$).

Deuxième cas : $a_0 > 0$ et $a_1 < 0$

Il y a deux racines réelles strictement positives $Y_1 = -a_1 + \sqrt{\Delta'}$ et $Y_2 = -a_1 - \sqrt{\Delta'}$ (ou une racine double $Y_0 = -a_1$) donc deux racines réelles strictement positives $X_1 = \sqrt{Y_1}$ et $X_2 = \sqrt{Y_2}$ (ou une racine double $X_0 = \sqrt{Y_0}$). Il reste alors à vérifier si ces racines correspondent à $S^* > 0$ ($Y_i < \min(B_1, \frac{B_2}{k})$) ou $S^* < 0$ ($Y_i > \max(B_1, \frac{B_2}{k})$).

Dernier cas : $a_0 > 0$ et $a_1 > 0$

Il n'y a aucune racine réelle...

Remarque :

Il est possible d'ajuster les paramètres $A_1, A_2, l_1, l_2, k_1, k_2, K_1, K_2$ de telle sorte à placer les racines comme souhaité et obtenir simplement les trois cas suivants : pas d'équilibre de coexistence, un unique équilibre de coexistence ou deux équilibres simultanés de coexistence. Toutefois, ce nombre d'équilibres simultanés ne peut pas dépasser 2 à cause du degré 4 du polynôme (il y a aussi le "symétrique" des racines dans le demi plan $h < 0$).

Conclusion : L'équilibre de simple coexistence ($x_1^* > 0, x_2^* > 0, S_3^* < S_0, h_3^* > h_{ref}$) existe si et seulement si :

$$\boxed{\min(\gamma_1\eta_1, \gamma_2\eta_2) < \frac{\beta(h_3^* - h_{ref})}{D(S_0 - S_3^*)} < \max(\gamma_1\eta_1, \gamma_2\eta_2)}$$

ET

$$\boxed{\begin{cases} a_0 < 0 \\ -a_1 + \sqrt{a_1^2 - a_0} < \min(B_1, \frac{B_2}{k}) \end{cases}} \quad \text{OU} \quad \boxed{\begin{cases} a_0 > 0 \\ a_1 < 0 \\ -a_1 - \sqrt{a_1^2 - a_0} < \min(B_1, \frac{B_2}{k}) \\ -a_1 + \sqrt{a_1^2 - a_0} > \max(B_1, \frac{B_2}{k}) \end{cases}} \quad (2.4)$$

L'équilibre de double coexistence ($x_1^* > 0, x_2^* > 0, S_{3,1}^* < S_0, h_{3,1}^* > h_{ref}$) et ($x_1^* > 0, x_2^* > 0, S_{3,2}^* < S_0, h_{3,2}^* > h_{ref}$) existe si et seulement si :

$$\boxed{\min(\gamma_1\eta_1, \gamma_2\eta_2) < \frac{\beta(h_{3,i}^* - h_{ref})}{D(S_0 - S_{3,i}^*)} < \max(\gamma_1\eta_1, \gamma_2\eta_2)}$$

ET

$$\boxed{\begin{cases} a_0 > 0 \\ a_1 < 0 \\ -a_1 - \sqrt{a_1^2 - a_0} < \min(B_1, \frac{B_2}{k}) \\ -a_1 + \sqrt{a_1^2 - a_0} < \min(B_1, \frac{B_2}{k}) \end{cases}} \quad (2.5)$$

Remarque :

Les variables S^* et h^* dépendent uniquement des paramètres $A_1, A_2, l_1, l_2, k_1, k_2, K_1$ et K_2 donc il reste plusieurs degrés de liberté pour satisfaire à la condition de stricte positivité des variables x_1^* et x_2^* . En effet, à S^* et h^* fixées, on pourra faire varier les paramètres $\eta_1, \eta_2, S_0, \beta, \gamma_1$ et γ_2 pour vérifier la double inéquation (2.3).

2.3.5 Résumé

Le tableau suivant récapitule les conditions d'existence des équilibres:

Equilibre	$x_1^* = x_2^* = 0$	$x_1^* > 0$ et $x_2^* = 0$	$x_1^* = 0$ et $x_2^* > 0$	$x_1^* > 0$ et $x_2^* > 0$
Existence	TOUJOURS	$A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$	$A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$	Voir (2.4) et (2.5)

2.4 Stabilité des équilibres

Pour déterminer la stabilité des équilibres, on commencera par étudier, pour chaque modèle, la stabilité locale en utilisant le signe des parties réelles de valeurs propres de la jacobienne du système aux points d'équilibres.

Les jacobienes des systèmes (1.1) et (1.2) seront notées respectivement J_1 et J_2 et valent

$$J_1 = \begin{pmatrix} \mu_1 - A_1 & 0 & \frac{\partial \mu_1}{\partial S} x_1 & \frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 \\ 0 & \mu_2 - A_2 & \frac{\partial \mu_2}{\partial S} x_2 & \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2 \\ -\frac{\mu_1}{\eta_1} & -\frac{\mu_2}{\eta_2} & -D - \frac{\partial \mu_1}{\partial S} \frac{x_1}{\eta_1} - \frac{\partial \mu_2}{\partial S} \frac{x_2}{\eta_2} & -\frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{x_1}{\eta_1} - \frac{\partial \mu_2}{\partial h} \frac{x_2}{\eta_2} \\ \gamma_1 \mu_1 & \gamma_2 \mu_2 & \gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial S} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial S} x_2 & -\beta + \left(\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2 \right) \end{pmatrix}$$

$$J_2 = \begin{pmatrix} \mu_1 - A_1 + \frac{d\mu_1}{dx_1} x_1 & \frac{d\mu_1}{dx_1} x_1 & \frac{d\mu_1}{dS} x_1 & \frac{d\mu_1}{dS} x_1 \\ \frac{d\mu_2}{dx_1} x_2 & \mu_2 - A_2 + \frac{d\mu_2}{dx_2} x_2 & \frac{d\mu_2}{dS} x_2 & \frac{d\mu_2}{dS} x_2 \\ -\frac{1}{\eta_1} (\mu_1 + \frac{d\mu_1}{dx_1} x_1) - \frac{d\mu_2}{dx_1} \frac{x_2}{\eta_2} & -\frac{1}{\eta_2} (\mu_2 + \frac{d\mu_2}{dx_2} x_2) - \frac{d\mu_1}{dx_2} \frac{x_1}{\eta_1} & -D - \frac{d\mu_1}{dS} \frac{x_1}{\eta_1} - \frac{d\mu_2}{dS} \frac{x_2}{\eta_2} & \end{pmatrix}$$

où

$$\frac{d\mu_i}{dx_j} = \frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_j} \quad \text{et} \quad \frac{d\mu_i}{dS} = \frac{\partial \mu_i}{\partial S} + \frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S} \quad \text{pour} \quad i, j = 1..2$$

On aura besoin, pour la suite, de remarquer que

$$\frac{\partial \mu_i}{\partial h} < 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mu_i}{\partial S} > 0 \quad \text{pour} \quad i = 1..2$$

La variable h est déterminée de manière implicite par l'équation

$$h - h_{ref} = \frac{1}{\beta} (\gamma_1 \mu_1(S, h) x_1 + \gamma_2 \mu_2(S, h) x_2)$$

Il est possible de voir géométriquement que cette équation à une unique solution réelle strictement positive. En effet, à S, x_1 et x_2 donnés strictement positifs,

il s'agit de déterminer l'intersection d'une droite d'équation $y_1 = h - h_{ref}$ et d'une courbe d'équation $y_2 = \frac{1}{\beta}(\gamma_1\mu_1(S, h)x_1 + \gamma_2\mu_2(S, h)x_2)$. Sachant que $y_1(0) = -h_{ref} < 0$, $y_2(0) = g_1(S)x_1 + g_2(S)x_2 > 0$, $\lim_{+\infty} y_1(h) = +\infty$, $\lim_{+\infty} y_2(h) = 0$, $y_1 \nearrow$ et $y_2 \searrow$ alors d'après le théorème des valeurs intermédiaires, l'équation $y_1(h) = y_2(h)$ admet une unique solution strictement positive.

En vue d'appliquer le théorème des fonctions implicites, on définit la fonction F telle que

$$F(h, x_1, x_2, S) = h - h_{ref} - \frac{1}{\beta}(\gamma_1\mu_1(S, h)x_1 + \gamma_2\mu_2(S, h)x_2)$$

F est identiquement nulle le long des solutions, dérivable et

$$\frac{\partial F}{\partial h} = 1 - \frac{\gamma}{\beta} \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 + \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2 \right) > 0 \quad \forall (h, x_1, x_2, S) \in \mathbb{R}_+^4$$

On peut alors définir $h = \phi(x_1, x_2, S)$ et

$$\begin{cases} \frac{\partial h}{\partial x_1} = \frac{\frac{\partial F}{\partial x_1}}{\frac{\partial F}{\partial h}} = \frac{\frac{\gamma_1}{\beta} \mu_1}{1 - \frac{1}{\beta}(\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2)} > 0 \\ \frac{\partial h}{\partial x_2} = \frac{\frac{\partial F}{\partial x_2}}{\frac{\partial F}{\partial h}} = \frac{\frac{\gamma_2}{\beta} \mu_2}{1 - \frac{1}{\beta}(\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2)} > 0 \\ \frac{\partial h}{\partial S} = \frac{\frac{\partial F}{\partial S}}{\frac{\partial F}{\partial h}} = \frac{\frac{1}{\beta}(\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial S} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial S} x_2)}{1 - \frac{1}{\beta}(\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h} x_1 + \gamma_2 \frac{\partial \mu_2}{\partial h} x_2)} > 0 \end{cases}$$

2.4.1 Stabilité des équilibres du modèle en dimension 3

Equilibre trivial

La jacobienne en l'équilibre trivial $(0, 0, S_0, h_{ref})$ s'écrit

$$J_2^* = \begin{pmatrix} -A_1 + \mu_1(S_0, h_{ref}) & 0 & 0 \\ 0 & -A_2 + \mu_2(S_0, h_{ref}) & 0 \\ -\frac{\mu_1(S_0, h_{ref})}{\eta_1} & -\frac{\mu_2(S_0, h_{ref})}{\eta_2} & -D \end{pmatrix}$$

C'est une matrice triangulaire, donc ses valeurs propres sont les éléments diagonaux. De plus, D est un paramètre strictement positif, donc

$$\boxed{\text{Stabilité asymptotique locale de l'équilibre trivial} \Leftrightarrow \begin{cases} A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref}) \\ A_2 > \mu_2(S_0, h_{ref}) \end{cases}} \quad (2.6)$$

Equilibre 1 : $(x_1^* > 0, x_2^* = 0, S_1^*, h_1^*)$

Nous sommes dans les cas où cet équilibre existe, c'est à dire $A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$. En exploitant une condition nécessaire pour l'existence¹, la jacobienne en cet équilibre s'écrit

¹Il faut $x_1 = 0$ et $x_1 > 0$, donc $A_1 = \mu_1(S_1^*, h_1^*)$

$$\tilde{J}_2^* = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^* & \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_2} x_1^* & (\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S}) x_1^* \\ 0 & -A_2 + \mu_2(S_1^*, h_1^*) & 0 \\ -\frac{A_1 + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^*}{\eta_1} & -\frac{\mu_2^* + \frac{\partial \mu_2}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_2}}{\eta_2} & -D - \frac{(\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S}) x_1^*}{\eta_1} \end{pmatrix}$$

Etudions le polynôme caractéristique :

$$P_2(X) = (X - (\mu_2(S_1^*, h_1^*) - A_2)) \underbrace{(X^2 + \alpha_1 X + \alpha_0)}_{Q_2(X)}$$

où

$$\begin{cases} \alpha_1 = -(\frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^* - D - \frac{1}{\eta_1} (\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S}) x_1^*) \\ \alpha_0 = (\frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1}) (-D - \frac{1}{\eta_1} (\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S}) x_1^*) + \frac{1}{\eta_1} (A_1 + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^*) (\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S}) x_1^* \end{cases}$$

En utilisant la relation à l'équilibre $x_2^* = 0$ on montre que

$$\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S} = \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{\partial \mu_1}{\partial S}$$

On peut alors simplifier les coefficients en

$$\begin{cases} \alpha_1 = -\left(\frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^* - D - \frac{1}{\eta_1} \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{\partial \mu_1}{\partial S} x_1^* \right) > 0 \\ \alpha_0 = \left(-D \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^* + \frac{A_1}{\eta_1} \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{\partial \mu_1}{\partial S} x_1^* \right) > 0 \end{cases}$$

L'étude du polynôme caractéristique nous donne une valeur propre explicite $\lambda_1 = \mu_2(S_1^*, h_1^*) - A_2$.

Les relations coefficients/racines pour les polynômes de degré 2 montrent ensuite que les deux autres valeurs propres sont à partie réelle strictement négative. En effet, dans le cas où le discriminant est positif (deux valeurs propres réelles), on a

$$\begin{cases} \lambda_2 + \lambda_3 = -\alpha_1 < 0 \\ \lambda_2 \lambda_3 = \alpha_0 > 0 \end{cases}$$

λ_2 et λ_3 sont donc du même signe, et la somme est < 0 . Par conséquent

$$\begin{cases} \lambda_2 < 0 \\ \lambda_3 < 0 \end{cases}$$

Dans le cas où le discriminant est strictement négatif (deux valeurs propres complexes conjuguées λ et $\bar{\lambda}$), on a

$$\begin{cases} 2\Re(\lambda) = -\alpha_1 < 0 \\ |\lambda|^2 = \alpha_0 > 0 \end{cases}$$

Par conséquent

$$\Re(\lambda) < 0$$

La CNS de stabilité asymptotique locale repose donc uniquement sur λ_1 :

$$\boxed{\text{Stabilité asymptotique locale de l'équilibre } (x_1^*, 0, S_1^*, h_1^*) \Leftrightarrow A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)} \quad (2.7)$$

Equilibre 2 : $(x_1^* = 0, x_2^* > 0, S_2^*, h_2^*)$

Nous sommes cette fois sous la condition $A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$. Par interversion des indices, il vient directement :

$$\boxed{\text{Stabilité asymptotique locale de l'équilibre } (0, x_2^*, S_2^*, h_2^*) \Leftrightarrow A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)} \quad (2.8)$$

Equilibre 3 : $(x_1^* > 0, x_2^* > 0, S_3^*, h_3^*)$

Nous sommes dans les cas où cet équilibre existe, c'est à dire lorsque (2.4) est vérifiée. En exploitant une condition nécessaire pour l'existence², la jacobienne en cet équilibre s'écrit

$$\tilde{J}_2^* = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_1^* & \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_2} x_1^* & \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial S} + \frac{\partial \mu_1}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S} \right) x_1^* \\ \frac{\partial \mu_2}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} x_2^* & \frac{\partial \mu_2}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_2} x_2^* & \left(\frac{\partial \mu_2}{\partial S} + \frac{\partial \mu_2}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S} \right) x_2^* \\ -\frac{A_1 + \frac{d\mu_1}{dx_1} x_1^*}{\eta_1} - \frac{\frac{d\mu_2}{dx_1} x_2^*}{\eta_2} & -\frac{A_2 + \frac{d\mu_2}{dx_2} x_2^*}{\eta_2} - \frac{\frac{d\mu_1}{dx_2} x_1^*}{\eta_1} & -D - \frac{\frac{d\mu_1}{dS} x_1^*}{\eta_1} - \frac{\frac{d\mu_2}{dS} x_2^*}{\eta_2} \end{pmatrix}$$

En posant

$$B_i = -\frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_i} > 0 \quad \text{pour } i = 1..2$$

$$C_i = \frac{\partial \mu_i}{\partial S} + \frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial S} \quad \text{pour } i = 1..2$$

et en remarquant que

$$\gamma_2 A_2 \frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_1} = \gamma_1 A_1 \frac{\partial \mu_i}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial x_2} \quad \text{pour } i = 1..2$$

on peut simplifier l'expression de la jacobienne en

$$\tilde{J}_2^* = \begin{pmatrix} -B_1 x_1^* & -\frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} B_1 x_1^* & C_1 x_1^* \\ -B_2 x_2^* & -\frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} B_2 x_2^* & C_2 x_2^* \\ -\frac{A_1 + B_1 x_1^*}{\eta_1} + \frac{B_2 x_2^*}{\eta_2} & -\frac{A_2 + \frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} B_2 x_2^*}{\eta_2} + \frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} \frac{B_1 x_1^*}{\eta_1} & -D - \frac{C_1 x_1^*}{\eta_1} - \frac{C_2 x_2^*}{\eta_2} \end{pmatrix}$$

Dans la suite, on complètera le plan formé par les vecteurs unitaires (\vec{e}_h, \vec{e}_S) avec le vecteur unitaire \vec{e}_w pour former un trièdre direct $(\vec{e}_h, \vec{e}_S, \vec{e}_w)$.

Etudions le polynôme caractéristique :

$$P_3(X) = X^3 + \alpha_2 X^2 + \alpha_1 X + \alpha_0$$

où

$$\begin{cases} \alpha_0 = (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2)(B_1 C_2 - B_2 C_1) \frac{A_2 x_1^* x_2^*}{\gamma_1 \eta_1 \eta_2} \\ \alpha_1 = D(B_1 x_1^* + \frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} B_2 x_2^*) + C_1 A_1 \frac{x_1^*}{\eta_1} + C_2 A_2 \frac{x_2^*}{\eta_2} + (\gamma_1 A_1 \eta_1 - \gamma_2 A_2 \eta_2)(B_1 C_2 - B_2 C_1) \frac{x_1^* x_2^*}{A_1 \gamma_1 \eta_1 \eta_2} \\ \alpha_2 = D + B_1 x_1^* + \frac{A_2 \gamma_2}{A_1 \gamma_1} B_2 x_2^* + C_1 \frac{x_1^*}{\eta_1} + C_2 \frac{x_2^*}{\eta_2} \end{cases}$$

Or, après calculs, il vient

$$B_1 C_2 - B_2 C_1 = \frac{\partial h}{\partial x_1} (\vec{\nabla} \mu_2 \wedge \vec{\nabla} \mu_1) \cdot \vec{e}_w = \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{\gamma_1}{\beta} A_1 (\vec{\nabla} \mu_2 \wedge \vec{\nabla} \mu_1) \cdot \vec{e}_w$$

²Il faut $x_1^* > 0$ et $x_2^* > 0$, donc $A_1 = \mu_1(S_3^*, h_3^*)$ et $A_2 = \mu_2(S_3^*, h_3^*)$

où

$$\overrightarrow{\nabla \mu_i} = \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial h}, \frac{\partial \mu_i}{\partial S}, 1 \right)^T \quad \text{pour } i = 1..2$$

On a aussi

$$C_1 \frac{x_1^*}{\eta_1} + C_2 \frac{x_2^*}{\eta_2} = \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial S} \frac{x_1^*}{\eta_1} + \frac{\partial \mu_2}{\partial S} \frac{x_2^*}{\eta_2} + \frac{x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} \right]$$

et

$$C_1 A_1 \frac{x_1^*}{\eta_1} + C_2 A_2 \frac{x_2^*}{\eta_2} = \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial S} \frac{A_1 x_1^*}{\eta_1} + \frac{\partial \mu_2}{\partial S} \frac{A_2 x_2^*}{\eta_2} + \frac{x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (\gamma_1 A_2 \eta_1 - \gamma_2 A_1 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} \right]$$

Cela permet de simplifier les coefficients en

$$\begin{cases} \alpha_0 = \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{A_1 A_2 x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} \\ \alpha_1 = D(B_1 x_1^* + \frac{\gamma_2 A_2}{\gamma_1 A_1} B_2 x_2^*) + \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial S} \frac{A_1 x_1^*}{\eta_1} + \frac{\partial \mu_2}{\partial S} \frac{A_2 x_2^*}{\eta_2} + \frac{x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (A_1 + A_2) (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} \right) \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \\ \alpha_2 = D + B_1 x_1^* + \frac{\gamma_2 A_2}{\gamma_1 A_1} B_2 x_2^* + \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial S} \frac{x_1^*}{\eta_1} + \frac{\partial \mu_2}{\partial S} \frac{x_2^*}{\eta_2} + \frac{x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} \right) \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \end{cases}$$

Premier cas : $\alpha_0 < 0 \iff (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} < 0$

Il y a au moins une valeurs propre réelle strictement positive donc le système est instable.

Second cas : $\alpha_0 > 0 \iff (\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} > 0$

Nécessairement on a $\alpha_1 > 0$ et $\alpha_2 > 0$. Une condition suffisante pour avoir toutes les valeurs propres à partie réelle strictement négative est $\alpha_1 \alpha_2 > \alpha_0$.

En remarquant que

$$\alpha_1 \alpha_2 = D(A_1 + A_2) \left(\frac{\partial F}{\partial h} \right)^{-1} \frac{\gamma x_1^* x_2^*}{\beta \eta_1 \eta_2} (\eta_1 - \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w} + \underbrace{\dots}_{>0}$$

il suffit d'avoir $D(A_1 + A_2) > A_1 A_2$ pour avoir $\alpha_1 \alpha_2 > \alpha_0$.

Or cela est vrai dès que $D \geq \min(A_1, A_2)$. Cette condition n'est pas vérifiée en général, en revanche, dans notre problème,

$$\alpha_i \ll 1 \quad \text{et} \quad m_i \ll D \quad \text{pour } i = 1..2$$

Pour notre problème biologique, on a $\alpha_1 \alpha_2 > \alpha_0$, ainsi la stabilité du système ne dépend que du signe de

$$\boxed{(\gamma_1 \eta_1 - \gamma_2 \eta_2) (\overrightarrow{\nabla \mu_2} \wedge \overrightarrow{\nabla \mu_1}) \cdot \overrightarrow{e_w}} \quad (2.9)$$

2.4.2 Stabilité des équilibres du modèle en dimension 4

Equilibre trivial

La jacobienne en l'équilibre trivial $(0, 0, S_0, h_{ref})$ s'écrit

$$J_1^* = \begin{pmatrix} -A_1 + \mu_1(S_0, h_{ref}) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -A_2 + \mu_2(S_0, h_{ref}) & 0 & 0 \\ -\frac{\mu_1(S_0, h_{ref})}{\eta_1} & -\frac{\mu_2(S_0, h_{ref})}{\eta_2} & -D & 0 \\ \gamma_1 \mu_1(S_0, h_{ref}) & \gamma_2 \mu_2(S_0, h_{ref}) & 0 & -\beta \end{pmatrix}$$

C'est une matrice triangulaire, donc ses valeurs propres sont les éléments diagonaux. De plus, D et β sont des paramètres strictement positifs, donc

Stabilité asymptotique locale
de l'équilibre trivial

 $\Leftrightarrow \begin{cases} A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref}) \\ A_2 > \mu_2(S_0, h_{ref}) \end{cases} \quad (2.10)$

Equilibre 1 : $(x_1^* > 0, x_2^* = 0, S_1^*, h_1^*)$

L'équilibre existe, donc $A_1 < \mu_1(S_1^*, h_1^*)$. En utilisant la condition d'équilibre $A_1 = \mu_1(S_1^*, h_1^*)$, la jacobienne \tilde{J}_1^* en cet équilibre s'écrit

$$\tilde{J}_1^* = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{\partial \mu_1}{\partial S}(S_1^*, h_1^*) x_1^* & \frac{\partial \mu_1}{\partial h}(S_1^*, h_1^*) x_1^* \\ 0 & -A_2 + \mu_2(S_1^*, h_1^*) & 0 & 0 \\ -\frac{A_1}{\eta_1} & -\frac{\mu_2(S_1^*, h_1^*)}{\eta_2} & -D - \frac{1}{\eta_1} \frac{\partial \mu_1}{\partial S}(S_1^*, h_1^*) x_1^* & -\frac{1}{\eta_1} \frac{\partial \mu_1}{\partial h}(S_1^*, h_1^*) x_1^* \\ \gamma_1 A_1 & \gamma_2 \mu_2(S_1^*, h_1^*) & \gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial S}(S_1^*, h_1^*) x_1^* & \gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h}(S_1^*, h_1^*) x_1^* - \beta \end{pmatrix}$$

Etudions le polynôme caractéristique :

$$P_1(X) = (X - (\mu_2(S_1^*, h_1^*) - A_2)) \underbrace{(X^3 + \alpha_2 X^2 + \alpha_1 X + \alpha_0)}_{Q_1(X)}$$

où

$$\begin{cases} \alpha_2 = \beta + D + C + B > 0 \\ \alpha_1 = B(D + A_1) + C(\beta + A_1) + \beta D > 0 \\ \alpha_0 = A_1(DB + \beta C) > 0 \end{cases}$$

avec

$$\begin{cases} B = -\gamma_1 \frac{\partial \mu_1}{\partial h}(S_1^*, h_1^*) x_1^* > 0 \\ C = \frac{1}{\eta_1} \frac{\partial \mu_1}{\partial S}(S_1^*, h_1^*) x_1^* > 0 \end{cases}$$

L'étude du polynôme caractéristique nous donne une valeur propre explicite $\lambda_1 = \mu_2(S_1^*, h_1^*) - A_2$

Etudions maintenant les racines de $Q_1(X)$. Les relations coefficients-racines pour les polynômes de degré 3 sont :

$$\begin{cases} \lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 = -\alpha_2 < 0 \\ \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_4 + \lambda_2\lambda_4 = \alpha_1 > 0 \\ \lambda_2\lambda_3\lambda_4 = -\alpha_0 < 0 \end{cases} \quad (2.11)$$

Premier cas : les valeurs propres sont toutes réelles. Dans ce cas, soit elles sont toutes < 0 , soit une seule est < 0 . Montrons par l'absurde qu'elles sont toutes strictement négatives. Pour ce faire, on suppose

$$\begin{aligned} \lambda_2 &< 0 \\ \lambda_3 &> 0 \\ \lambda_4 &> 0 \end{aligned}$$

$$\begin{cases} \lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 < 0 \\ \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_4 + \lambda_2\lambda_4 > 0 \end{cases} \Rightarrow -\lambda_3\lambda_4 < \lambda_2(\lambda_3 + \lambda_4) < -(\lambda_3 + \lambda_4)^2 < -\lambda_3\lambda_4$$

On aboutit à une contradiction !
Les valeurs propres sont donc toutes strictement négatives.

Deuxième cas : Une valeur propre est réelle (λ_2), les autres sont complexes conjuguées (λ_3 et $\lambda_4 = \overline{\lambda_3}$).

Sous ces conditions, les relations racines s'écrivent

$$\begin{cases} \lambda_2 + 2\Re(\lambda_3) = -\alpha_2 < 0 \\ 2\lambda_2\Re(\lambda_3) + |\lambda_3|^2 = \alpha_1 > 0 \\ \lambda_2|\lambda_3|^2 = -\alpha_0 < 0 \end{cases}$$

Il vient de suite $\lambda_2 < 0$. En éliminant les termes λ_2 et $|\lambda_3|^2$ dans ce système, on obtient une équation du troisième degré en $\Re(\lambda_3)$

$$2\Re(\lambda_3)(\alpha_2 + 2\Re(\lambda_3))^2 + \alpha_1(\alpha_2 + 2\Re(\lambda_3)) - \alpha_0 = 0$$

$\Re(\lambda_3)$ est donc une racine réelle du polynôme

$$8\Re(\lambda_3)^3 + 8\alpha_2\Re(\lambda_3)^2 + 2(\alpha_1 + \alpha_2^2)\Re(\lambda_3) + \alpha_1\alpha_2 - \alpha_0 = 0$$

Or on vérifie que

$$\alpha_1\alpha_2 = \beta A_1 C + D A_1 B + \underbrace{\dots}_{>0} > \alpha_0$$

$\Re(\lambda_3)$ est alors racine réelle d'un polynôme de degré 3 à coefficients tous strictement positifs, donc $\Re(\lambda_3)$ est nécessairement strictement négatif. On peut alors affirmer que $\Re(\lambda_3) = \Re(\lambda_4)$ est toujours strictement négatif.

En conclusion, les racines de $Q_1(X)$ sont toujours à partie réelle strictement négative, la condition de stabilité locale porte donc uniquement sur le signe de λ_1 .

Conclusion sur la stabilité : Dans tous les cas, les racines du polynôme $Q_1(X)$ sont à partie réelle strictement négative. Par conséquent, on aboutit à une CNS portant uniquement sur λ_1 :

$$\boxed{\text{Stabilité asymptotique locale de l'équilibre } (x_1^*, 0, S_1^*, h_1^*) \Leftrightarrow A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)} \quad (2.12)$$

Equilibre 2 : $(x_1^* = 0, x_2^* > 0, S_2^*, h_2^*)$

Nous sommes dans le cas où $A_2 < \mu_2(S_2^*, h_2^*)$. Par interversion des indices, il vient directement :

$$\boxed{\text{Stabilité asymptotique locale de l'équilibre } (0, x_2^*, S_2^*, h_2^*) \Leftrightarrow A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)} \quad (2.13)$$

2.4.3 Comparaison des résultats obtenus pour chaque modèle

On a déjà pu constater que les deux modèles mènent aux mêmes équilibres. De plus, grâce à l'étude de la stabilité locale des équilibres, on constate que les conclusions sont identiques pour les deux modèles. L'utilisation de l'équation dynamique de h ou de l'équation algébrique ne change en rien les conclusions sur les équilibres et leur stabilité locale.

2.4.4 Résumé

Le tableau suivant récapitule les conditions de stabilité locale des équilibres:

Equilibre	$x_1^* = x_2^* = 0$	$x_1^* > 0$ et $x_2^* = 0$	$x_1^* = 0$ et $x_2^* > 0$	$x_1^* > 0$ et $x_2^* > 0$
Stabilité locale	$A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref})$ $A_2 > \mu_2(S_0, h_{ref})$	$A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)$	$A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)$	Voir (2.9)

2.5 Bilan général

Le tableau suivant résume l'existence et la stabilité de chaque équilibre, en fonction des valeurs des paramètres :

	$A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref})$ $A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$	$A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$ $A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)$	$A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$ $A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)$
$(0, 0, S_0, h_{ref})$	Existence Asymp. stable	Existence Instable	Existence Instable
$(x_1^*, 0, S_1^*, h_1^*)$	Pas d'existence	Existence Asymp. stable	?
$(0, x_2^*, S_2^*, h_2^*)$	Pas d'existence	?	Existence Asymp. stable

Chapter 3

Deuxième cas

Cette fois, on étudie le modèle avec deux populations de cellules utilisant le même mode de transformation du glucose en ATP. Par conséquent, on a :

$$\begin{cases} \eta_1 = \eta_2 = \eta \\ \gamma_1 = \gamma_2 = \gamma \end{cases}$$

N.B. :

Ce cas n'est en fait qu'un cas particulier de l'étude réalisée au chapitre précédent, en prenant $\eta_1 = \eta_2$ et $\gamma_1 = \gamma_2 \dots$

3.1 Recherche des équilibres

3.1.1 Equilibre trivial, équilibres sur les bords

Pour ces équilibres, les résultats du chapitre précédent restent inchangés (en dimension 3 comme en dimension 4) :

- L'équilibre trivial existe toujours.
- L'équilibre 1 ($x_1 > 0, x_2 = 0$) existe $\Leftrightarrow A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$.
- L'équilibre 2 ($x_1 = 0, x_2 > 0$) existe $\Leftrightarrow A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$.

3.1.2 Equilibre de coexistence

On a vu qu'une condition nécessaire pour qu'il existe un équilibre de coexistence acceptable biologiquement¹ est :

$$\gamma_1 \eta_1 \neq \gamma_2 \eta_2$$

Or dans notre cas, les γ_i et η_i sont égaux. . .

Il ne peut donc pas y avoir d'équilibre de coexistence !

¹ie. qu'il n'y ait pas une infinité d'équilibres de coexistence

3.2 Stabilité locale des équilibres

Les résultats de stabilité sont également inchangés :

- L'équilibre trivial est stable

$$\Leftrightarrow \begin{cases} A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref}) \\ A_2 > \mu_2(S_0, h_{ref}) \end{cases}$$

- L'équilibre 1 est stable

$$\Leftrightarrow A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)$$

- L'équilibre 2 est stable

$$\Leftrightarrow A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)$$

3.3 Résumé & conclusion

	$A_1 > \mu_1(S_0, h_{ref})$ $A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$	$A_1 < \mu_1(S_0, h_{ref})$ $A_2 > \mu_2(S_1^*, h_1^*)$	$A_2 < \mu_2(S_0, h_{ref})$ $A_1 > \mu_1(S_2^*, h_2^*)$
$(0, 0, S_0, h_{ref})$	Existence Asymp. stable	Existence Instable	Existence Instable
$(x_1^*, 0, S_1^*, h_1^*)$	Pas d'existence	Existence Asymp. stable	? Instable si existence
$(0, x_2^*, S_2^*, h_2^*)$	Pas d'existence	? Instable si existence	Existence Asymp. stable

La grande différence avec le cas général réside dans l'absence d'un équilibre de coexistence. Cela implique en effet que les deux équilibres sur les bords ne peuvent pas être simultanément stables, et qu'un contrôle temporaire n'est donc pas envisageable...

Chapter 4

Discussion sur les ordres de grandeur biologiques, les significations des paramètres

4.1 Adimensionnalisation des équations

4.1.1 Rappel des équations

$$\begin{cases} \dot{x}_i = -A_i x_i + \mu_i(S, h) x_i & i = 1..2 \\ \dot{S} = D(S_0 - S) - \frac{1}{\eta_1} \mu_1(S, h) x_1 - \frac{1}{\eta_2} \mu_2(S, h) x_2 \\ \dot{h} = \gamma_1 \mu_1(S, h) x_1 + \gamma_2 \mu_2(S, h) x_2 - \beta(h - h_{ref}) \\ \mu_i(S, h) = \frac{1}{1 + (\frac{h}{k_i})^2} \frac{l_i S}{K_i + S} \end{cases} \quad i = 1..2$$

où $A_i = \alpha_i D + m_i$ pour $i = 1..2$

4.1.2 Changement de variables

On pose :

$$\begin{aligned} \tilde{x}_i &= \frac{x_i}{X_i} & i &= 1..2 \\ \tilde{\mu}_i &= \frac{\mu_i}{l_i} & i &= 1..2 \\ \tilde{S} &= \frac{S}{S_0} \\ \tilde{h} &= \frac{h}{h_{ref}} \end{aligned}$$

où les \tilde{y} sont des grandeurs sans dimension.

Les équations deviennent alors :

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}_i = (-A_i + l_i \tilde{\mu}_i) \tilde{x}_i & i = 1..2 \\ \dot{\tilde{S}} = D(1 - \tilde{S}) - \frac{l_1 X_1}{\eta_1 S_0} \tilde{\mu}_1 \tilde{x}_1 - \frac{l_2 X_2}{\eta_2 S_0} \tilde{\mu}_2 \tilde{x}_2 \\ \dot{\tilde{h}} = \frac{\gamma_1 l_1 X_1}{h_{ref}} \tilde{\mu}_1 \tilde{x}_1 + \frac{\gamma_2 l_2 X_2}{h_{ref}} \tilde{\mu}_2 \tilde{x}_2 - \beta(\tilde{h} - 1) \end{cases}$$

Les conditions suivantes sont suffisantes pour que chaque terme, dans les équations, ne soit pas négligeable :

$A_i \sim l_i$	$i = 1..2$
$D \sim \frac{l_i X_i}{\eta_i S_0}$	$i = 1..2$
$\beta \sim \frac{\gamma_i l_i X_i}{h_{ref}}$	$i = 1..2$

4.2 Temps caractéristiques

On distingue 9 différents temps caractéristiques :

- Temps caractéristique de l'évolution du système : T ;
- Temps caractéristiques de la disparition des cellules $T_A = \frac{1}{A_i}$;
- Temps caractéristiques des métabolismes cellulaires : $T_{meta_i} = \frac{1}{l_i}$;
- Temps caractéristique des échanges sanguins : $T_D = \frac{1}{D}$;
- Temps caractéristique du système de tampons cellulaires : $T_{tmp} = \frac{1}{\beta}$;
- Temps caractéristiques du pH induit par le métabolisme cellulaire : $T_{pH_i} = \frac{h_{ref}}{\gamma_i l_i X_i}$.

On a ainsi :

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}_i = \left(-\frac{1}{T_{A_i}} + \frac{1}{T_{meta_i}} \tilde{\mu}_i\right) \tilde{x}_i & i = 1..2 \\ \dot{\tilde{S}} = \frac{1}{T_D} (1 - \tilde{S}) - \frac{1}{T_{meta_1}} \frac{X_1}{\eta_1 S_0} \tilde{\mu}_1 \tilde{x}_1 - \frac{1}{T_{meta_2}} \frac{X_2}{\eta_2 S_0} \tilde{\mu}_2 \tilde{x}_2 \\ \dot{\tilde{h}} = \frac{1}{T_{pH_1}} \tilde{\mu}_1 \tilde{x}_1 + \frac{1}{T_{pH_2}} \tilde{\mu}_2 \tilde{x}_2 - \frac{1}{T_{tmp}} (\tilde{h} - 1) \end{cases}$$

4.3 Ordres de grandeurs

4.3.1 Comparaison des temps caractéristiques

On ne veut négliger aucun phénomène, car tous sont jugés essentiels dans notre étude. Les différents temps caractéristiques doivent donc être tous du même ordre de grandeur.

4.3.2 Valeurs biologiques des paramètres

- Le débit sanguin s'élève à 5 L/min. Ici, D désigne le débit sanguin sur le volume caractéristique d'une tumeur ($\simeq 20$ mL). On a donc :

$$D \simeq 5s^{-1}$$

- S_0 , mieux connu sous le nom de glycémie, désigne la concentration de glucose dans le sang. Il est de l'ordre de 1g/L, donc

$$S_0 \sim \frac{1}{180} \text{ mol/L}$$

- $k_i \sim h_{ref} \simeq 10^{-7}$ mol/L, et k_i représente le pH adapté pour chaque type de cellule :

$$k_1 \simeq 10^{-7.4} \text{ mol/L} \text{ pour les cellules saines}$$

$$k_2 \simeq 10^{-6.5} \text{ mol/L} \text{ pour les cellules cancéreuses}$$

- $\eta_i S_0$ est de l'ordre de la taille X_i de la population de cellules de type i ($X_i \sim 10^{-9}$). Par conséquent,

$$\eta_i \sim 10^{-7}$$

- l_i est le nombre maximum de divisions cellulaires par seconde, pour une cellule de type i . La fréquence des mitoses pour une cellule cancéreuse est de l'ordre de 48h (pour les cancers les plus agressifs) d'où

$$l_2 \simeq \frac{1}{48 * 3600} \sim 10^{-5} s^{-1}$$