
République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
CENTRE UNIVERSITAIRE BELHADJ BOUCHAIB D'AÏN-TÉMOUCHENT



Institut des Sciences
Département des Mathématiques et de l'Informatique

Mémoire

Pour l'obtention du Diplôme de Master en Mathématiques

Option : Equations différentielles et modélisation

Présenté par :

Mme. Wissem FEKIH

ETUDE DU MODÈLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Encadrant :

Mme. Imane MAMMAR

Maitre de Conférence "B" à C.U.B.B.A.T.

Soutenu le : 09/06/2019

Devant le jury composé de :

Présidente :	Mme. BENNAFLA DJAMILA (M.C.B)	C.U.B.B.A.T.
Examinatrice :	Melle. BENZERDJEB SARA (M.C.B)	C.U.B.B.A.T.
Encadrant :	Mme. MAMMAR IMANE (M.C.B)	C.U.B.B.A.T.

Année Universitaire : 2018-2019

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère

Tu présente pour moi le symbole de la bonté en excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Que dieu te procure bonne santé et longue vie.

A mon très cher mari

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie et la lumière de mon chemin. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement ton aide, tes conseils et tes encouragements m'ont permis de réussir mes études.

Sincère gratitude.

A ma très chère sœur, son mari et ma petite nièce

En souvenirs des meilleurs moments que nous avons partagés. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unis. Ce travail est un témoignage de mon attachement de mon amour.

Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.

Que dieu vous protège et vous accorde santé et bonheur.

A mes très chers frères

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A ma très chère belle mère

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé.

A mon beau frère, mes belles sœurs et leurs familles

je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chères amies

*je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons
passé ensemble.*

je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous

*qui m'ont toujours aidés et encouragés, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont
accompagnés durant mon chemin d'études.*

Wissem

Remerciement

*Tout d'abord, je tiens à remercier **ALLAH** le Tout Puissant et Miséricordieux, de m'avoir inspiré le savoir et surtout de m'avoir muni la santé et la force à élaborer ce modeste mémoire.*

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide en l'encadrement de **Mme Imane MAMMAR**. Je la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience et sa disponibilité durant ma préparation de ce mémoire.*

*Je suis consciente de l'honneur que m'a fait **Mme BENAFLA** en étant président de jury et **Melle BENZERDJEB** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Je remercie tous les enseignants pour leurs aides et leurs encouragements.

*Mes vifs remerciements vont également à mon support affectif : **mes parents, mon mari, mes frères et ma sœur** qui ne m'ont pas privé leurs prières et encouragements.*

Sans oublier bien sur mes amies qui m'ont soutenu moralement et physiquement tout au long le travail.

*Je profite l'occasion ainsi à adresser mes remerciements à mes collègues de **Master 2**.*

Mes profond remerciement vont également à toutes les personnes qui m'ont aidés et soutenus de près ou de loin pour que ce travail soit positif.

Je vous dis merci.

Table des matières

Notation	v
Introduction	vi
1 Préliminaire	1
1.1 Espaces Fonctionnels	1
1.1.1 Espaces de Lebesgue	1
1.1.2 Espaces des distributions	2
1.1.3 Espaces de Sobolev	2
1.1.4 Espace de Banach	4
1.2 Généralités sur les équations différentielles ordinaires	4
1.2.1 Lemme de Gronwall	5
1.3 Stabilité des équilibres	5
1.3.1 Stabilité d'un système linéaire	6
1.3.2 Stabilité d'un système non linéaire	6
1.4 Stabilité au sens de Lyapunov	6
1.4.1 Principe d'invariance de Lasalle	7
1.5 Critère de Routh-Hurwitz	7
2 Analyse du modèle d'Alzheimer	9
2.1 Un modèle pour la formation des béta-amyloïdes avec les prions	9
2.2 Un système d'EDO associé	12
2.3 L'existence et l'unicité	14
2.4 Stabilité du système EDO	15
3 Un taux de polymérisation en loi de puissance	20
3.1 Hypothèses	20
3.2 Résultat principal	21
3.3 Existence d'une solution du problème autonome	22
3.4 Preuve du résultat principal	32
Conclusion	34
Bibliographie	34

Notation

\mathbb{R} : Ensemble des nombres réels (corps des réels).

\mathbb{R}_+ : Ensemble des nombres réels positifs $[0, \infty]$.

\mathbb{R}^n : $\mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \dots \times \mathbb{R}$ n fois.

\mathbb{N} : L'ensemble des entiers naturels (c'est-à-dire positifs).

\mathbb{C} : L'ensemble des nombres complexes.

\mathcal{C} : L'espace des fonctions continues .

\mathcal{C}^1 : L'espace des fonction continues, dérivable.

\mathcal{C}_b^1 : L'espace des fonctions et leurs dérivées continues et bornées.

L^1 : L'espace de Lebesgue intégrable .

Ω : Ensemble ouvert de \mathbb{R}^n .

$\|\cdot\|$: La norme.

$\langle \cdot, \cdot \rangle$: Le produit scalaire usuel sur \mathbb{R}^n .

EDO : Équations différentielles ordinaires.

Introduction

La maladie d'Alzheimer est l'une des maladies neurodégénératives les plus répandues dans le monde. Entre 60 % et 80 % des cas de démences sont en effet liés à elle selon Sosa-Ortiz et al [23]. Ce qui donne à peu près une estimation d'environ 46 millions de personnes dans le monde vivant avec cette maladie selon le "World Alzheimer Report" . La maladie d'Alzheimer affecte la mémoire, le raisonnement, le comportement et mène éventuellement à la mort, l'impact humain et social de cette maladie conduit une recherche intensive à comprendre la cause et à développer des thérapies efficaces. Parmi les découvertes récentes, on trouve les résultats impliquant que la protéine prions cellulaire (PrP^c) est liée à une altération de la mémoire [3],[7],[14].

De nombreux modèles tentant de décrire la maladie d'Alzheimer existent déjà, mais aucun n'a jusqu'alors utilisé l'hypothèse biologique du rôle du prion dans l'évolution de cette maladie.

Deux acteurs semblent jouer un rôle majeur dans le mécanisme de dégénérescence : la protéine tau qui agit plutôt à l'intérieur de la cellule, et le peptide $A\beta$ qui semble plutôt agir au niveau extra-cellulaire (un peptide étant une protéine dans sa version simple). On ne s'intéresse pas ici au rôle tenu par la protéine tau mais seulement à la protéine $A\beta$ qui interagit avec les protéines prions PrP^c causant à la fois la destruction du neurone et la création de plaques amyloïdes. On souhaite savoir comment cette interaction s'organise, et comment, qualitativement on peut voir évoluer chacune des populations (peptides $A\beta$, prion, plaque) au cours du temps en fonctions des paramètres d'un modèle simple [18].

On va étudier un modèle continu simple, à l'instar du modèle de prion [9]. Pour cela on doit comprendre les différents mécanismes du problème. D'après certains auteurs, la maladie d'Alzheimer est reliée en partie à la formation de plaques appelées β -amyloïdes, dans le cerveau [6], [10]. Ces plaques sont formées de peptides $A\beta$ obtenues par un mauvais clivage de la protéine membranaire précurseur de l'amyloïde (APP). Il existe différentes formes de β -amyloïdes allant de monomères solubles à des agrégats fibrillaires insolubles, [24], [25]. Cependant, comme on le verra par la suite, même si les plaques sont reliées à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, il semblerait que la toxicité soit plutôt due aux oligomères (polymères de petites tailles) formés de peptides $A\beta$ [21]. Ce derniers seraient à l'origine de la perte de la mémoire et des dégradations cognitives de l'individu, plutôt que les grandes plaques amyloïdes. Et selon certains biologistes, les peptides n'agiraient pas seuls et Prion et Alzheimer seraient aidés, notamment par les protéines prions PrP^c saines [16], [27], [20], [8], celles que l'on trouve en temps normal chez tous les individus et dont les fonctions sont en général bénéfiques pour l'organisme.

Notre objectif est d'étudier le seul modèle permettant de décrire les mécanismes reliant les protéines PrP^c , les peptides $A\beta$, les plaques β -amyloïdes (constituées de peptides $A\beta$ agrégés entre eux) et les complexes $A\beta - \times - PrP^c$.

Le modèle est régi par un système d'équations, une aux dérivées partielles et trois différentielles ordinaires.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t) \quad \text{sur}(x_0, +\infty) \times (0, +\infty) \\ \dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - nN(u) - \frac{1}{\varepsilon} u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx \quad \text{sur}(0, +\infty) \\ \dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad \text{sur}(0, +\infty) \\ \dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b \quad \text{sur}(0, +\infty) \end{array} \right. \quad (1)$$

Dans ce travail

Le premier chapitre "préliminaires", on a énoncé quelques notions sur les espaces fonctionnels et quelques généralités sur les équations différentielles comme les théorèmes de point fixe et les notions de stabilité.

Dans le deuxième on a étudié le modèle (1) où on l'a transformé en un modèle de quatre EDO et on a étudié l'existence et l'unicité des solutions ainsi que leurs comportement asymptotique.

Finalement, dans le dernier chapitre on a étudié le modèle (1) avec quelques hypothèses et on a montré l'existence et l'unicité des solutions.

Chapitre 1

Préliminaire

Dans ce chapitre, on rappelle quelques définitions et théorèmes nécessaires pour l'élaboration de ce travail.

1.1 Espaces Fonctionnels

1.1.1 Espaces de Lebesgue

Définition 1.1 [13]

Soit p un élément de $[1, +\infty)$ et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n ; on appelle espace de Lebesgue, et on note $L^p(\Omega)$, l'espace vectoriel des (classes de) fonctions numériques u de Ω dans \mathbb{C} , Lebesgue mesurables, vérifiant :

1. Si $1 \leq p < +\infty$, $\int_{\Omega} |u(x)|^p dx < +\infty$.
2. Si $p = +\infty$, $\sup_{x \in \Omega} |u(x)| < +\infty$, où

$$\sup_{x \in \Omega} |u(x)| = \inf \{M \text{ tel que } |u(x)| \leq M \text{ p.p.}\}.$$

Propriété 1.1 [13]

a) L'application de $L^p(\Omega)$ dans \mathbb{R}^+ :

$$u \mapsto \begin{cases} \|u\|_p = \left(\int_{\Omega} |u(x)|^p dx \right)^{\frac{1}{p}}, & 1 \leq p < +\infty, \\ \|u\|_{\infty} = \sup_{x \in \Omega} |u(x)|, & p = \infty \end{cases} \text{ définit une norme sur } L^p(\Omega), \text{ norme pour laquelle } L^p(\Omega) \text{ est un espace de Banach.}$$

b) Inégalité de Hölder :

Soit (p, q) un couple de $[1, +\infty)^2$, $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$. L'application suivante :

$$\begin{aligned} L^p(\Omega) \times L^q(\Omega) &\longrightarrow \mathbb{C} \\ (u, v) &\longmapsto \int_{\Omega} u(x)v(x)dx \end{aligned}$$

est bilinéaire continue à valeurs dans $L^1(\Omega)$ et $\|uv\|_1 \leq \|u\|_p \|v\|_q$.

c) Dual :

Pour tout réel p dans $[1, +\infty)$, le dual de $L^p(\Omega)$ est isomorphe algébriquement et topologiquement à $L^q(\Omega)$, avec $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$, l'application de dualité est définie par :

$$\begin{aligned} L^p(\Omega) \times L^q(\Omega) &\longrightarrow \mathbb{C} \\ (u, v) &\longmapsto \int_{\Omega} u(x)v(x)dx \end{aligned}$$

Pour tout réel p dans $]1, +\infty)$, le bidual de $L^p(\Omega)$, ou encore le dual de son dual $L^q(\Omega)$, s'identifie algébriquement et topologiquement à $L^p(\Omega)$. On dit que l'espace $L^p(\Omega)$ est réflexif.

1.1.2 Espaces des distributions

Définition 1.2 [13]

Soit Ω un ouvert de \mathbb{R}^n . On appelle distribution toute forme linéaire continue sur $\mathcal{D}(\Omega)$, et on note $\mathcal{D}'(\Omega)$ l'ensemble des distributions.

Notation: [13]

Pour tout (T, u) de $\mathcal{D}'(\Omega) \times \mathcal{D}'(\Omega)$, $T(u)$ appartient à \mathbb{C} , et on note $T(u) = \langle T, u \rangle$.

Propriété 1.2 [13]

$\mathcal{D}'(\Omega)$ est un espace vectoriel sur \mathbb{C} .

1.1.3 Espaces de Sobolev

Espaces de Sobolev d'ordre 1

Définition 1.3 [13]

Soit p un élément $[1, +\infty)$, Ω un ouvert de \mathbb{R}^n . On appelle espace de Sobolev d'ordre 1, et on note $W^{1,p}(\Omega)$ (resp. $H^1(\Omega)$ si $p = 2$), l'ensemble :

$$W^{1,p}(\Omega) = \left\{ u \in L^p(\Omega) \text{ tel que, } \forall i, 1 \leq i \leq n, \quad \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^p(\Omega) \right\}.$$

Théorème 1.1 [13]

Pour tout p dans $[1, +\infty)$, pour tout Ω ouvert de \mathbb{R}^n , on a les propriétés suivante :

1. L'espace de Sobolev $W^{1,p}(\Omega)$ est un espace de Banach pour la norme :

$$u \longmapsto \|u\| = \begin{cases} \left(\|u\|_{L^p}^p + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_{L^p}^p \right)^{\frac{1}{p}} & \text{si } p \in [1, +\infty) \\ \max \left(\|u\|_{L^\infty}, \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_{L^\infty} \quad 1 \leq i \leq n \right) & \text{si } p = +\infty \end{cases}$$

2. Pour $p = 2$, $H^1(\Omega)$ est un espace de Hilbert pour le produit scalaire :

$$(u, v) \longmapsto (u|v) = \int_{\Omega} u\bar{v}dx + \sum_{i=1}^n \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} \frac{\partial \bar{v}}{\partial x_i} dx$$

3. Pour $1 < p < +\infty$, l'espace $W^{1,p}(\Omega)$ est réflexif.
4. Pour $1 \leq p < +\infty$, l'espace $W^{1,p}(\Omega)$ est séparable.

Définition 1.4 (1-prolongement) [13]

Soit un réel p , $1 \leq p \leq \infty$. On dit que l'ouvert Ω de \mathbb{R}^n vérifie la propriété de 1-prolongement, s'il existe une application P linéaire et continue de $W^{1,p}(\Omega)$ dans $W^{1,p}(\mathbb{R}^n)$, vérifiant :

1. Si χ_Ω désigne la fonction caractéristique de Ω , $P(u)\chi_\Omega = u$, $\forall u \in W^{1,p}(\Omega)$.
2. Il existe $C > 0$, $\forall u \in W^{1,p}(\Omega)$, $\|P(u)\|_{L^p(\mathbb{R}^n)} \leq C\|u\|_{L^p(\Omega)}$.
3. Il existe $C > 0$, $\forall u \in W^{1,p}(\Omega)$, $\|P(u)\|_{W^{1,p}(\mathbb{R}^n)} \leq C\|u\|_{W^{1,p}(\Omega)}$.

Théorème 1.2 (Densité) [13]

Soit un réel p , $1 \leq p \leq \infty$, Ω un ouvert de \mathbb{R}^n possédant la propriété de 1-prolongement ; alors $\mathcal{D}(\mathbb{R}^n)$ est dense dans $W^{1,p}(\Omega)$.

Plus précisément :

$$\forall u \in W^{1,p}(\Omega), \quad \exists (u_k)_{k \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{D}(\mathbb{R}^n), \quad u = W^{1,p}(\Omega) - \lim_{k \rightarrow \infty} (u_k \chi_\Omega).$$

Espace de Sobolev $W_0^{1,p}(\Omega)$

Définition 1.5 [13]

Quel que soit le réel p , $1 \leq p < \infty$ on appelle espace de Sobolev, et on note : $W_0^{1,p}(\Omega)$, l'adhérence de $\mathcal{D}(\Omega)$ dans $W^{1,p}(\Omega)$ (resp. $H_0^1(\Omega)$ si $p = 2$).

Proposition 1.1 [13]

Soit p un réel, $1 \leq p < \infty$, I un intervalle de \mathbb{R} , u un élément de $W^{1,p}(\Omega)$. Les assertions suivantes sont équivalentes :

1. L'application u appartient à $W_0^{1,p}(I)$.
2. L'application u vérifie $u = 0$ au bord de I .

Espaces de Sobolev d'ordre m

Définition 1.6 [13]

Soit p un réel, $1 \leq p \leq \infty$, Ω un ouvert de \mathbb{R}^n , et m un entier $m \geq 2$; on appelle espace de Sobolev d'ordre m , et on note $W^{m,p}(\Omega)$ (resp. $H^m(\Omega)$ si $p = 2$), l'ensemble :

$$W^{m,p}(\Omega) = \left\{ u \in W^{m-1,p}(\Omega) \text{ tel que } \forall i, \quad 1 \leq i \leq n, \quad \frac{\partial u}{\partial x_i} \in W^{m-1,p}(\Omega) \right\}.$$

Propriété 1.3 [13]

1. Norme :

$$\begin{cases} 1 \leq p < \infty, & \|u\| = \left(\sum_{0 \leq |\alpha| \leq m} \|D^\alpha u\|_{L^p(\Omega)}^p \right)^{\frac{1}{p}}. \\ p = \infty, & \|u\| = \max_{0 \leq |\alpha| \leq m} \|D^\alpha u\|_\infty. \end{cases}$$

2. Muni de la norme précédente :

$$\begin{cases} \forall 1 \leq p \leq \infty, & W^{m,p}(\Omega) \text{ est un espace de Banach.} \\ \forall 1 \leq p < \infty, & W^{m,p}(\Omega) \text{ est réflexif.} \\ \forall 1 < p < \infty, & W^{m,p}(\Omega) \text{ est séparable.} \end{cases}$$

3. On dit que Ω vérifie de m -prolongement s'il existe une application linéaire continue P de $W^{m,p}(\Omega)$ dans $W^{m,p}(\mathbb{R}^n)$ vérifiant :

$$1. P(u)\chi_\Omega = u, \quad \forall u \in W^{m,p}(\Omega).$$

$$2. \text{ Pour tout } 0 \leq k \leq m, \quad \exists C_k > 0 \implies \|P(u)\|_{W^{k,p}(\mathbb{R}^n)} \leq C_k \|u\|_{W^{m,p}(\Omega)}.$$

4. Soit p un réel, $1 \leq p < \infty$, et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n possédant la propriété de m -prolongement, alors $\mathcal{D}(\mathbb{R}^n)$ est dense dans $W^{m,p}(\Omega)$, au sens :

$$\forall u \in W^{m,p}(\Omega), \quad \exists (u_k)_{k \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{D}(\mathbb{R}^n), \quad u = W^{m,p}(\Omega) - \lim_{k \rightarrow \infty} (u_k \chi_\Omega).$$

Définition 1.7 [13]

Soit p un réel, $1 \leq p < \infty$, m un entier $m \geq 2$; on appelle espace de Sobolev, et on note $W_0^{m,p}(\Omega)$ l'adhérence de $\mathcal{D}(\Omega)$ dans $W^{m,p}(\Omega)$ (resp. $H_0^m(\Omega)$ si $p = 2$).

Propriété 1.4 [13]

Pour $\Omega = \mathbb{R}^n$, $W^{m,p}(\mathbb{R}^n) = W_0^{m,p}(\mathbb{R}^n)$.

1.1.4 Espace de Banach

Définition 1.8 [22]

Un espace vectoriel normé $(E, \|\cdot\|)$ est appelé espace de Banach de E , si toute suite de Cauchy converge dans E .

1.2 Généralités sur les équations différentielles ordinaires

On considère une application $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ avec

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x(t) = f(x(t)), & t \in (0, b) \\ x(t_0) = x_0. \end{cases} \quad (1.1)$$

où Ω est un ouvert de \mathbb{R}^n , $x_0 \in \Omega$ et $b \in \mathbb{R}$.

Définition 1.9 [1]

La fonction $x \in C^1(\Omega)$ est dite solution de (1.1) si x vérifie les équations de (1.1).

Théorème 1.3 (Cauchy-Lipshitz [1])

Si $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction continue sur Ω un ouvert de \mathbb{R}^n et s'il existe une constante $k \in \mathbb{R}_+$ telle que

$$\|f(x_1) - f(x_2)\| \leq k \|x_1 - x_2\|, \quad \forall x_1, x_2 \in \Omega, t > 0,$$

alors le problème (1.1) admet une solution maximale (i.e pour tout $t > 0$) et elle est unique.

Définition 1.10 [5]

Soit E un espace de Banach, $A : E \rightarrow E$ un opérateur. On dit que A est une contraction s'il existe une constante $c \in [0, 1)$ telle que

$$\|Au - Av\| \leq c\|u - v\| \quad \text{pour } u, v \in E.$$

Théorème 1.4 (Banach [26])

Toute application contractante A d'un espace de Banach dans lui-même admet un unique point fixe.

1.2.1 Lemme de Gronwall

Soit $y : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction de classe \mathcal{C}^1 vérifiant [19]

$$\exists \alpha > 0, \exists \beta \geq 0, \forall t \in [a, b], \quad \|y'(t)\| \leq \beta + \alpha\|y(t)\|.$$

Alors,

$$\forall t \in [a, b], \quad \|y(t)\| \leq \|y(a)\| e^{\alpha(t-a)} + \frac{\alpha}{\beta} (e^{\alpha(t-a)} - 1).$$

1.3 Stabilité des équilibres

Soit $f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction de classe \mathcal{C}^1 . On suppose que $x^* \in \Omega$ est un point d'équilibre de :

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.2}$$

avec $x \in \mathcal{C}^1(\Omega)$.

Définition 1.11 [1]

Un point x^* de Ω est dit point stationnaire (ou équilibre) de (1.1) $f(x^*) = 0$.

Définition 1.12 [1]

Un équilibre x^* de (1.2) est dit stable si pour tout ε positif, il existe η positif tel que pour toute solution $x(t)$ de (1.2), on a :

$$\|x_0 - x^*\| < \eta \implies \|x(t) - x^*\| < \varepsilon, \forall t \geq 0.$$

Définition 1.13 [1]

Un équilibre x^* de (1.2) est dit instable s'il existe ε positif, pour tout η positif tel que pour toute solution $x(t)$ de (1.2), on a :

$$\|x_0 - x^*\| < \eta \implies \|x(t) - x^*\| \geq \varepsilon, \forall t \geq 0.$$

Définition 1.14 [1]

Un équilibre x^* de (1.2) est dit asymptotiquement stable s'il est stable et il existe η positif tel que pour toute solution $x(t)$ de (1.2), on a :

$$\|x_0 - x^*\| < \eta \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0.$$

1.3.1 Stabilité d'un système linéaire

On considère le système linéaire suivant :

$$\dot{x} = Ax \quad (1.3)$$

où A est une matrice carré d'ordre n .

Théorème 1.5 [17]

Soient $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_i (i \geq n)$ les valeurs propres distinctes de la matrice A , et x^* le point d'équilibre du système (1.3)

- Si les valeurs propres de la matrice A ont des parties réelles nulles ou négatives alors l'équilibre est stable.
- Si les valeurs propres de la matrice A ont des parties réelles strictement négatives alors l'équilibre est asymptotiquement stable.
- Si l'une des valeurs propres de A a une partie réelle positive alors l'équilibre est instable.

1.3.2 Stabilité d'un système non linéaire

On considère le système (1.2), la matrice jacobienne de f évaluée au point d'équilibre x^* est notée par $J_f(x^*) = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*)$.

Le linéarisé du système non linéaire (1.2) en x^* est le système :

$$\dot{x} = Ax \quad (1.4)$$

où $A = J_f(x)$.

Théorème 1.6 [17]

- Si toutes les valeurs propres de A ont des parties réelles négatives, alors la solution $x = 0$ de (1.4) est asymptotiquement stable.
- S'il existe au moins une valeur propre positive de A , alors la solution $x = 0$ de (1.4) est instable

Remarque:

- La stabilité asymptotique de l'origine pour la linéarisation implique une stabilité asymptotique de l'équilibre d'un système non linéaire. De plus, l'instabilité de l'origine pour la linéarisation implique l'instabilité d'un équilibre d'un système non linéaire [2].

D'où, x^* est asymptotiquement stable pour (1.2) si toutes les valeurs propres de A ont des parties réelles négatives, et x^* est instable pour (1.2) s'il existe au moins une valeur propre positive de A .

1.4 Stabilité au sens de Lyapunov

Définition 1.15 [1]

Une fonction $V : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ est dite fonction de Lyapunov pour (1.1) si :

(i) V est définie positive c'est à dire :

- $V(0)=0$.
- $V(x)>0, \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$.

(ii) $\dot{V}(x) < 0, \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$.

Théorème 1.7 [15]

Soit $x^* = 0$ un point d'équilibre de (1.1) et V une fonction définie positive sur un voisinage de x^* .

(i) Si $\dot{V}(x) \leq 0, \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$ alors x^* est stable.

(ii) Si $\dot{V}(x) < 0, \forall x \in \Omega \setminus \{0\}$ alors x^* est asymptotiquement stable.

1.4.1 Principe d'invariance de Lasalle

Soit $x \in \mathbb{R}^n \rightarrow V(x)$ de classe \mathcal{C}^1 et définie positive

$$\frac{d}{dt}V(x) \leq 0.$$

Alors pour toute condition initiale x_0 , la solution de $\dot{x} = f(x)$ (définie pour tout temps $t > 0$) converge asymptotiquement vers le plus grand sous-ensemble invariant contenu dans l'ensemble des points $\xi \in \mathbb{R}^n$ tels que $\frac{d}{dt}V(\xi) = 0$ [17].

1.5 Critère de Routh-Hurwitz

Soit le système linéaire de dimension n suivant : [1]

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j, \quad n \in \mathbb{N}, \quad (1.5)$$

avec $i \in [1, n]$, où $A = [a_{ij}]$ est une matrice carrée de dimension n à coefficients constants.

Nous faisons l'hypothèse que $A \neq 0$, ce qui implique notamment que l'origine est l'unique équilibre.

La matrice A admet n valeurs propres λ qui sont solutions de l'équation caractéristique :

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0.$$

Considérons les n déterminants suivants :

$$H_1 = a_1$$

$$H_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots \\ 0 & 1 & a_2 & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & a_k \end{vmatrix}$$

avec $k \in [1, n]$. Dans le cas de dimension n , tous les a_j avec $j > n$ sont pris égaux à zéro. On a le résultat suivant :

$$L'\text{équilibre est asymptotiquement stable} \iff \forall k \in [1, n], H_k > 0.$$

En dimension 4, l'équation caractéristique s'écrit sous la forme suivante :

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0,$$

et les conditions de stabilité sont :

$$a_1 > 0,$$

$$a_1a_2 - a_3 > 0,$$

$$a_1a_2a_3 - (a_1)^2a_4 - (a_3)^2 > 0,$$

$$a_4 > 0.$$

Chapitre 2

Analyse du modèle d'Alzheimer

Dans ce chapitre on va analyser un modèle d'Alzheimer où la protéine prions a été pris en compte.

2.1 Un modèle pour la formation des bêta-amyloïdes avec les prions

Le modèle comporte quatre espèces différentes :

- La concentration de $A\beta$ -oligomères constituée d'agrégats de quelques peptides $A\beta$.
- La concentration de protéine PrP^c .
- La concentration du complexe formé à partir de la liaison de $A\beta$ -oligomères à une protéine PrP^c . Ces quantités sont solubles et leurs concentration seront décrites en termes d'équations différentielles ordinaires.
- On a les plaques insolubles β -amyloïdes décrites par une densité en fonction de leur taille x . Cette approche est standard dans la modélisation des phénomènes de prolifération de prions. On note que la taille x est une variable abstraite qui pourrait être le volume de l'agrégat. Ici, cependant on considère les agrégats comme des fibrilles qui s'allongent dans une dimension. La variable de taille x appartient à l'intervalle $(x_0, +\infty)$ où $x_0 > 0$ représente une taille critique en dessous dans laquelle les plaques ne peuvent pas être former. Pour résumer on note pour $x \in (x_0, +\infty)$ et $t \geq 0$.
- $f(t, x) \geq 0$: la densité des plaques β -amyloïdes de taille x en temps t .
- $u(t) \geq 0$: la concentration de $A\beta$ -oligomères solubles (oligomères non liés) à l'instant t .
- $p(t) \geq 0$: la concentration de protéines prions cellulaires solubles PrP^c en temps t .
- $b(t) \geq 0$: la concentration de $A\beta - \times - PrP^c$ complexe (oligomères liés) en temps t .

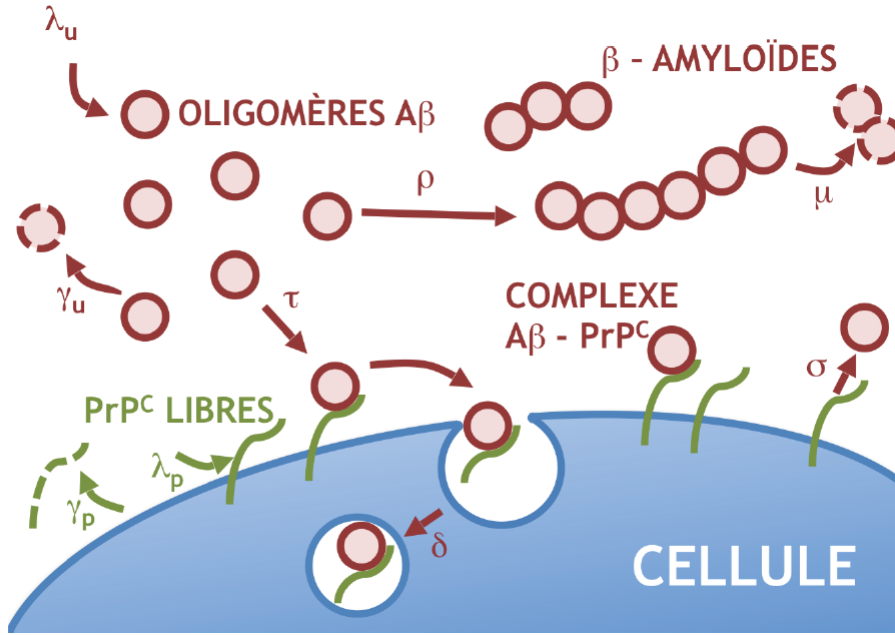


FIGURE 2.1 – Diagramme schématisé des processus d'évolution des plaques β -amyloïdes, $A\beta$ -oligomères (liés et non liés) et de la PrP^c dans le modèle [11]

Nous supposons que les $A\beta$ -oligomères sont produit avec un terme de source constant $\lambda_u \geq 0$ et sont dégradés à un taux constant $\gamma_u \geq 0$. De même, pour les prions PrP^c où le terme de source est $\lambda_p \geq 0$ et le taux de dégradation est $\gamma_p \geq 0$ sont supposés constants. Nous considérons également les $A\beta$ -oligomères qui se lient aux prions pour former le complexe $A\beta - PrP^c$ à un taux $\tau \geq 0$ et de détachent à un taux $\sigma \geq 0$ constants. Ces complexes peuvent se dégrader à un taux $\delta \geq 0$ constant. Reste le taux d'élongation de la plaque $\rho(x)$, et le taux de dégradation de ces plaques $\mu(x)$ tous deux positifs ou nuls dépendant de la taille x de la plaque.

Le modèle s'écrit alors :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t) & \text{sur } (x_0, +\infty) \times (0, +\infty) & (2.1) \\ \dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - nN(u) - \frac{1}{\varepsilon} u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx & \text{sur } (0, +\infty) & (2.2) \\ \dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b & \text{sur } (0, +\infty) & (2.3) \\ \dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b & \text{sur } (0, +\infty) & (2.4) \end{cases}$$

Les plaques de β -amyloïde sont formées à partir de regroupement des $A\beta$ -oligomères. Le taux d'agglomération dépend de la concentration des oligomères solubles et de la structure de la substance amyloïde, qui est liée à sa taille. Il se produit dans une action de masse entre les plaques et les oligomères à un taux positive donné par $\rho(x)$, où x est la taille de la plaque, représenté par la masse des $A\beta$ -oligomères qui forment le polymère.

Nous supposons en effet, que la masse d'un oligomère est donné par un paramètre $\varepsilon > 0$ "assez petit". Ainsi, le nombre d'oligomères dans une plaque de masse $x > 0$ est x/ε qui justifie notre hypothèse que la taille des plaques est continue. En outre, les amyloïdes ont une taille critique

$$x_0 = \varepsilon n > 0,$$

où n est le nombre d'oligomères de la taille critique de la plaque. Les amyloïdes sont susceptibles d'être endommagés avec un taux positif μ , peut-être dépendant de la taille x des plaques.

Tous les paramètres de $A\beta$ -oligomères, PrP^c , et du complexe, comme les taux de production, la liaison et la dégradation sont positifs et décrits dans le tableau suivant (voir Table 2.1)

Paramètre/Variable	Définition
t	temps
x	taille de la plaque β -amyloïde
x_0	taille critique des plaques de β -amyloïdes
n	nombre d'oligomère dans une plaque de taille x_0
ε	masse d'un oligomère
λ_u	source d'oligomère $A\beta$
γ_u	taux de dégradation de $A\beta$ oligomères
λ_p	source de PrP^c
γ_p	taux de dégradation de PrP^c
τ	taux de liaison de l'oligomère $A\beta$ sur le PrP^c
σ	taux de répture de $A\beta - \times - PrP^c$
δ	taux de dégradation de $A\beta - \times - PrP^c$
$\rho(x)$	taux de conversion des oligomères en plaques
$\mu(x)$	taux de dégradation de la plaque

TABLE 2.1 – Description des paramètres du modèle

Le terme N explique le taux de formation d'une nouvelle plaque β -amyloïdes de taille x_0 à partir des oligomères $A\beta$. Afin d'équilibrer ce terme, on ajoute les conditions aux limites :

$$u(t)\rho(x_0)f(x_0, t) = N(u(t)), \quad t \geq 0. \quad (2.5)$$

L'intégrale dans la partie droite de l'équation (2.2) est la polymérisation totale avec les paramètres $\frac{1}{\varepsilon}$, puisque $\frac{dx}{\varepsilon}$ compte le nombre d'oligomères dans une unité de longueur dx . Enfin, le problème est complété par des données initiales positives, une fonction $f^{in} \geq 0$ et $u^{in}, p^{in}, b^{in} \geq 0$, de telle sorte qu'au moment $t = 0$.

$$f(., t = 0) = f^{in} \quad sur(x_0, +\infty), \quad (2.6)$$

et

$$u(t = 0) = u^{in}, \quad p(t = 0) = p^{in} \quad et \quad b(t = 0) = b^{in}. \quad (2.7)$$

2.2 Un système d'EDO associé

Dans cette section, on étudie les taux de polymérisation de dégradation constants c'est-à-dire : des taux indépendants de la taille de la plaque impliquée dans le processus. Cette première approche est biologiquement moins réaliste, mais techniquement plus traitable, mais reste tout à fait difficile pour une étude analytique du problème.

Ici on suppose que $\rho(x) = \rho$ et $\mu(x) = \mu$ sont des constants positive.

De plus, sans perte de généralité, on laisse $\varepsilon = 1$. On suppose ensuite une hypothèse de pré-équilibre pour la formation de plaques β -amyloïdes donné dans [29], en définissant

$$N(u) = \alpha u^n. \quad (2.8)$$

Le taux de formation est donné par $\alpha > 0$ et le nombre d'oligomères nécessaires pour former une nouvelle plaque est un entier $n \geq 1$.

$$A(t) = \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx. \quad (2.9)$$

Avec ces hypothèses, on est en mesure de fermer le système (2.1)- (2.4) vis-à-vis de (2.5) en un système à quatre équations différentielles. En effet

En remplaçant dans (2.1) on obtient

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u \frac{\partial}{\partial x} [\rho f(x, t)] = -\mu f(x, t),$$

ou bien

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u \rho \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) = -\mu f(x, t).$$

En intégrant de $(x_0, +\infty)$, on obtient

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx + u \rho \frac{\partial}{\partial x} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx = -\mu \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx. \quad (2.10)$$

En remplaçant (2.9) dans l'équation (2.10), on obtient

$$\dot{A} = u \rho f(x_0, t) - \mu A.$$

En remplaçant (2.8) dans l'équation précédente on obtient

$$\dot{A} = N(u) - \mu A,$$

ou bien

$$\dot{A} = \alpha u^n - \mu A. \quad (2.11)$$

Pour l'équation (2.2), on obtient

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - nN(u) - u\rho \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx.$$

En utilisant (2.8) et (2.9), on obtient

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - n\alpha u^n - u\rho A.$$

Le système (2.1)- (2.4) devient

$$\begin{cases} \dot{A} = \alpha u^n - \mu A & (2.12) \\ \dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A & (2.13) \\ \dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b & (2.14) \\ \dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b & (2.15) \end{cases}$$

La masse des plaques β -amyloïdes est donnée par

$$M(t) = \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx.$$

De l'équation (2.1), on peut écrire

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) = -u\rho \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) - \mu f(x, t).$$

En multipliant les deux côtés de l'équation précédente par x , on obtient

$$\frac{\partial}{\partial t} x f(x, t) = -u\rho x \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) - \mu x f(x, t),$$

et en l'intégrant de $(x_0, +\infty)$, on obtient

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx = -u\rho \int_{x_0}^{+\infty} x \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) dx - \mu \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx,$$

d'où

$$\dot{M} = -u\rho \int_{x_0}^{+\infty} x \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) dx - \mu M.$$

En intégrant par partie, on obtient

$$\int_{x_0}^{+\infty} x \frac{\partial}{\partial x} f(x, t) dx = x f(x, t) \Big|_{x_0}^{+\infty} - \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx \quad (2.16)$$

$$= -x_0 f(x_0, t) - \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx. \quad (2.17)$$

Ce qui nous donne

$$\dot{M} = x_0 u \rho f(x_0, t) + u \rho \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx - \mu M.$$

En utilisant (2.5), (2.8) et (2.9), on obtient

$$\dot{M} = n \alpha u^n + u \rho A - \mu M. \quad (2.18)$$

On note que les conditions initiales pour A et M sont données par :

$$A^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x) dx \quad \text{et} \quad M^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} x f^{in}(x) dx.$$

Alors que les conditions initiales pour u , p et b sont invariants.

2.3 L'existence et l'unicité

On prouve dans la proposition suivante la positivité, l'existence et l'unicité d'une solution globale au système (2.12)- (2.15) à l'aide des techniques classiques issues de la théorie des équations différentielles ordinaires.

Proposition 2.1

Supposons que $\lambda_u, \lambda_p, \gamma_u, \gamma_p, \tau, \sigma, \delta, \rho$ et μ sont des constantes positives, et $n \geq 1$ un entier. Pour tout $(A^{in}, u^{in}, p^{in}, b^{in}) \in \mathbb{R}_+^4$, il existe une unique solution bornée positive (A, u, p, b) du système défini pour tout $t \geq 0$, c'est à dire que les solutions A, u, p et b appartiennent à $\mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+)$ et restent dans le sous-ensemble stable .

$$S = \{(A, u, p, b) \in \mathbb{R}_+^4 : nA + u + p + 2b \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m}\}. \quad (2.19)$$

Avec $\lambda = \lambda_u + \lambda_p$, et $m = \min\{\mu, \gamma_u, \gamma_p, \delta\}$.

De plus, soit $M(t=0) = M^{in} \geq 0$, et il existe une unique solution positive M de (2.18) définie pour tout $t \geq 0$.

Démonstration:

Soit $F : \mathbb{R}^4 \longrightarrow \mathbb{R}^4$ donné par :

$$F(A, u, p, b) = \begin{pmatrix} F_1 := \alpha u^n - \mu A \\ F_2 := \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A \\ F_3 := \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \\ F_4 := \tau u p - (\sigma + \delta) b \end{pmatrix}$$

F est de classe \mathcal{C}^1 et localement lipschitzienne continue sur \mathbb{R}^4 .

De plus, si $(A, u, p, b) \in \mathbb{R}^4_+$, on a

$$\begin{aligned} F_1 &\geq 0, & \text{quand } A &= 0, & F_1 &= \alpha u^n. \\ F_2 &\geq 0, & \text{quand } u &= 0, & F_2 &= \lambda_u + \sigma b. \\ F_3 &\geq 0, & \text{quand } p &= 0, & F_3 &= \lambda_p + \sigma b. \\ F_4 &\geq 0, & \text{quand } b &= 0, & F_4 &= \tau u p. \end{aligned}$$

Ainsi, le système est quasi-positive et la solution reste dans \mathbb{R}^4_+ .

Enfin, on remarque que :

$$\frac{d}{dt}(nA + u + p + 2b) \leq \lambda - m(nA + u + p + 2b), \quad (2.20)$$

avec $\lambda = \lambda_u + \lambda_p$, et $m = \min\{\mu, \gamma_u \gamma_p, \delta\}$, et le lemme de Gronwall assure que :

$$nA(t) + u(t) + p(t) + 2b(t) \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m}.$$

Cela prouve l'existence globale d'une solution unique et bornée positive.

On obtient le résultat de la masse M directement.

2.4 Stabilité du système EDO

On considère ensuite l'existence d'un état stable $A_\infty, u_\infty, p_\infty, b_\infty$ et le comportement asymptotique des solutions de (2.12)-(2.15)).

On calcule l'état d'équilibre en résolvant le problème :

$$\begin{cases} \mu A_\infty - \alpha u_\infty^n = 0 & (2.21) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \lambda_u - \gamma_u u_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty - \alpha n u_\infty^{n-1} - \rho u_\infty A_\infty = 0 & (2.22) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \lambda_p - \gamma_p p_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty = 0 & (2.23) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \tau u_\infty p_\infty - (\sigma + \delta) b_\infty = 0 & (2.24) \end{cases}$$

De la structure de l'équation (2.22), on ne peut pas donner une formule explicite pour ce problème. Pour obtenir u_∞ on doit résoudre une équation algébrique, qui implique un polynôme de degré n. Cependant, on peut prouver qu'il existe un u_∞ donné implicitement.

La proposition suivante établit la stabilité locale de l'état stable.

Théorème 2.1 (Stabilité linéaire)

Sous l'hypothèse de la proposition 2.1, il existe un état stable positif unique $A_\infty, u_\infty, p_\infty$ et b_∞ de (2.12)- (2.15) avec :

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p (\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty.$$

Où $\tau^* = \tau(1 - \sigma/(\delta + \sigma))$ et u_∞ est l'unique racine positive de Q définie par :

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - P(x), \quad \text{pour tout } x \geq 0.$$

avec : $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u\gamma_p$ et

$$P(x) = \tau^*\gamma_u x^2 + \alpha\gamma_p n x^n + \left(\alpha\tau^*n + \rho\gamma_p \frac{\alpha}{\mu}\right)x^{n+1} + \rho\tau^* \frac{\alpha}{\mu} x^{n+2}.$$

De plus, cet équilibre est localement asymptotiquement stable.

Démonstration:

Tout d'abord, de l'équation (2.21) on obtient A_∞ par rapport à u_∞ . Puis en combinant (2.23) et (2.24) on obtient p_∞ et b_∞ en fonction de u_∞ , en effet

$$(2.21) \Rightarrow A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n.$$

$$(2.24) \Rightarrow b_\infty = \frac{\tau u_\infty p_\infty}{\sigma + \delta}.$$

On remplace b_∞ dans (2.23), on obtient

$$p_\infty = \frac{\lambda_p}{\gamma_p + u_\infty \frac{(1-\sigma)\tau}{\sigma+\delta}} \quad \text{avec} \quad \frac{(1-\sigma)\tau}{\sigma+\delta} = \tau^*.$$

Ensuite on remplace p_∞ dans (2.23), on obtient

$$b_\infty = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty.$$

Maintenant en remplaçant p_∞ et b_∞ dans (2.22), on obtient

$$\lambda_u - \gamma_u u_\infty - \frac{\tau u_\infty \lambda_p}{\gamma_p + \tau^* u_\infty} + \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty - \alpha n u_\infty^n - \rho u_\infty \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n = 0.$$

puis on aura

$$\gamma_p \lambda_u + [\tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p] u_\infty - \tau^* \gamma_u u_\infty^2 - \alpha \gamma_p n u_\infty^n - \left[\alpha \tau^* n + \frac{\rho \alpha}{\mu} \tau^* \gamma_p\right] u_\infty^{n+1} - \rho \tau^* \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^{n+2} = 0.$$

et donc u_∞ est une racine positive unique de Q , avec

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - P(x), \quad \text{pour tout } x \geq 0$$

où : $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$ et

$$P(x) = \tau^*\gamma_u x^2 + \alpha\gamma_p n x^n + \left(\alpha\tau^*n + \rho\gamma_p \frac{\alpha}{\mu}\right)x^{n+1} + \rho\tau^* \frac{\alpha}{\mu} x^{n+2}.$$

On obtient que Q a une unique racine positive.

En effet, elle est l'intersection entre une ligne $y = ax + \gamma_p \lambda_p$ et un polynôme monotone sur le demi plan positif.

Maintenant on linéarise le système en A_∞ , u_∞ , p_∞ et b_∞ .

Soit $X = (A, u, p, b)^T$ et le système linéarisé

$$\frac{d}{dt}X = DX,$$

où

$$D = \begin{pmatrix} -\mu & \alpha n u_\infty^{n-1} & 0 & 0 \\ -\rho u_\infty & h(A, u, p) & -\tau u_\infty & \sigma \\ 0 & -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty) & \sigma \\ 0 & \tau p_\infty & \tau u_\infty & -(\sigma + \delta) \end{pmatrix}$$

Avec $h(A, u, p) = \gamma_u - \tau p_\infty - \alpha n^2 u_\infty^{n-1} - \rho A_\infty$.

On calcule le déterminant de $D - \lambda I$ pour obtenir le polynôme caractéristique :

$$\begin{aligned} \det(D - \lambda I) &= \begin{vmatrix} -(\mu + \lambda) & \alpha n u_\infty^{n-1} & 0 & 0 \\ -\rho u_\infty & h(A, u, p) - \lambda & -\tau u_\infty & \sigma \\ 0 & -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda) & \sigma \\ 0 & \tau p_\infty & \tau u_\infty & -(\sigma + \delta + \lambda) \end{vmatrix} \\ &= -(\mu + \lambda) \begin{vmatrix} h(A, u, p) - \lambda & -\tau u_\infty & \sigma \\ -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda) & \sigma \\ \tau p_\infty & \tau u_\infty & -(\sigma + \delta + \lambda) \end{vmatrix} \\ &\quad - (\alpha n u_\infty^{n-1}) \begin{vmatrix} -\rho u_\infty & -\tau u_\infty & \sigma \\ 0 & -(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda) & \sigma \\ 0 & \tau u_\infty & -(\sigma + \delta + \lambda) \end{vmatrix} \\ &= -(\mu + \lambda)(h(A, u, p) - \lambda) \begin{vmatrix} -(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda) & \sigma \\ \tau u_\infty & -(\sigma + \delta + \lambda) \end{vmatrix} \\ &\quad - \tau u_\infty (\mu + \lambda) \begin{vmatrix} -\tau p_\infty & \sigma \\ \tau p_\infty & -(\sigma + \delta + \lambda) \end{vmatrix} \\ &\quad - \sigma (\mu + \lambda) \begin{vmatrix} -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda) \\ \tau p_\infty & \tau u_\infty \end{vmatrix} \\ &\quad + \rho \alpha n u_\infty^n [(\gamma_p + \tau u_\infty + \lambda)(\sigma + \delta + \lambda) - \sigma \tau u_\infty] \end{aligned}$$

Avec

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty.$$

Le polynôme caractéristique est de la forme :

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4.$$

Avec les $a_i \geq 0$, $i = 1 \dots 4$ sont données par :

$$\begin{aligned} a_1 &= \left(\mu + \gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n + \gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta \right). \\ a_2 &= \left(\mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta) + \gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta \\ &\quad + \mu \left(\gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n + \tau (\gamma_p + \delta) \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}. \\ a_3 &= \left(\mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta) + (\gamma_p \delta + (\gamma_p + \delta) \mu) \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} \\ &\quad + \left\{ \mu \left(\gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta). \\ a_4 &= \mu \gamma_p \delta \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} \left\{ \mu \left(\gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta). \end{aligned}$$

De plus, il satisfait $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_3^2 a_4$.

Alors, selon le critère de Routh-hurwitz toutes les racines du polynôme caractéristique P sont des parties réelles négatives, ainsi l'équilibre est localement asymptotiquement stable.

Dans ce qui suit, on donne un résultat conditionnel de stabilité globale en prenant $\alpha = 0$.

Proposition 2.2 (*Stabilité globale*)

Supposons que $\alpha = 0$, sous la condition

$$\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma}.$$

L'équilibre unique est donné par :

$$A_\infty = 0, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty.$$

où u_∞ est l'unique racine positive de

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - \tau^* \lambda_u x^2.$$

avec $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$.

De plus, cet équilibre est globalement asymptotiquement stable dans le sous ensemble stable S défini en (2.19).

Démonstration:

La preuve est donnée par la fonction de Lyapunov suivante :[12]

$$\begin{aligned}\Phi &= \frac{1}{2} \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) s_1 \theta_1^2 + \frac{1}{2} \left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1)}{\sigma} \right) \theta_2^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3^2 \\ &+ \frac{1}{2} \left(\frac{\sigma}{\gamma_p} \right) \theta_4^2 + \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1 \theta_2 + \theta_1 \theta_3 + \theta_2 \theta_3 \\ &+ \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 + \frac{\rho}{\tau} \right) \theta_1 \theta_4 + 2\theta_2 \theta_4 + \left(\frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3 \theta_4.\end{aligned}$$

Où $\theta_1 = A - A_\infty$, $\theta_2 = u - u_\infty$, $\theta_3 = b - b_\infty$, avec $s_1 = \max(T_1, T_2)$ tel que :

$$\begin{aligned}T_1 &= \frac{\rho^2 \delta u_\infty^2 (1 + 2 \frac{1+\delta}{\sigma})}{8\mu\gamma_p} + \frac{(\gamma_p + \mu)^2 (\frac{\delta}{2\gamma_p})^2}{4\gamma_p\mu} + \frac{[(\delta + \mu) (\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty]^2}{8\mu\sigma}, \\ T_2 &= \frac{\left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2 \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right)^2 \left(\frac{2\sigma + \delta}{2\gamma_p} \right)}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)} + \frac{\left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2 \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \left[2 + 4 \frac{\rho}{\tau} \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right]}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)} \\ &+ \frac{\left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^3 \left[\frac{\rho}{\tau} (2 + \frac{\rho}{\tau}) + \frac{\sigma}{\gamma_p} + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\gamma_p} \right]}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)} + \frac{\left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2 (1 + \frac{\rho}{\tau}) \left[1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right] \frac{\rho}{\tau}}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)} \\ &+ \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right)^2 \left(\frac{1}{1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma}} \right) + \frac{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2}{\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right)}.\end{aligned}$$

Cette fonction de Lyapunov Φ est positive quand

$$\left(1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma}$$

Sa dérivée le long des solutions au système (2.12)- (2.15) est donnée par :[12]

$$\begin{aligned}\dot{\Phi} &= \frac{\partial \Phi}{\partial A} \frac{dA}{dt} + \frac{\partial \Phi}{\partial u} \frac{du}{dt} + \frac{\partial \Phi}{\partial p} \frac{dp}{dt} + \frac{\partial \Phi}{\partial b} \frac{db}{dt} \\ &= - \left(\mu s_1 + \rho u \frac{\rho \frac{\delta}{2\gamma_p} p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1^2 - \rho u_\infty \left(1 + 2 \frac{\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta}{\sigma} \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_1 \theta_2 \\ &- \left(\frac{2(\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \tau p)(\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta)}{\sigma} + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_2^2 \\ &- \left((\delta + \mu) \left(\frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \right) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty \right) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_1 \theta_4 \\ &- \left(\frac{\delta \tau u}{2\gamma_p} + \gamma_p \right) \theta_3^2 - \delta \left(\frac{\sigma}{\gamma_p} \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_4^2 - (\gamma_p + \mu) \left(\frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_1 \theta_3.\end{aligned}$$

$\dot{\Phi}$ est négative, de plus $\Phi = 0$ si et seulement si $\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4 = 0$.

L'invariance principale de laSalle implique alors que l'équilibre unique est globalement asymptotiquement stable dans le sous-ensemble stable défini dans (2.19).

Chapitre 3

Un taux de polymérisation en loi de puissance

L'hypothèse selon laquelle le taux de polymérisation ρ et le taux de dégradation μ sont constants n'est pas toujours biologiquement réaliste. Par conséquent, nous étudions ici le cas le plus réaliste où $\rho(x) \sim x^\theta$, et dans ce qui suit, on limite l'analyse pour $\theta \in (0, 1)$. On verra qu'on est en mesure d'obtenir un résultat d'existence et d'unicité des solutions pour ce cas plus général.

3.1 Hypothèses

On est intéressé par les solutions positives du système (2.1)-(2.4) avec la condition limite (2.5), complété par les données initiales (2.6) et (2.7), mais avec la nouvelle hypothèse $\rho(x) \sim x^\theta$.

De plus, on a besoin que la solution préserve la masse totale de β -amyloïde pour être biologiquement pertinente. Par conséquent, la solution f sera dans l'espace $L^1(x_0, +\infty; xdx)$, puisque xdx mesure la masse à tout moment.

Les hypothèses pour le système (2.1)-(2.4) sont :

- (H1) : $f^{in} \in L^1(x_0, +\infty; xdx)$, $f^{in} \geq 0$, p.p $x > x_0$
- (H2) : $\rho \geq 0$, $\rho \in W^{2,\infty}([x_0, \infty))$, $\mu \geq 0$, $\mu \in W^{1,\infty}([x_0, \infty))$
- (H3) : $N \geq 0$, $N \in W_{loc}^{1,\infty}(R_+)$, $N(0) = 0$
- (H4) : $\lambda_u, \gamma_u, \lambda_p, \gamma_p, \tau, \sigma, \delta > 0$

On note que (H2) implique l'existence d'une constante $C > 0$, tel que $\rho(x) \leq Cx$.

Par exemple :

$$C = 2 \|\rho'\|_{L^\infty} + \frac{\rho(x_0)}{x_0}$$

Pour tout $x \geq x_0$, on a

$$\rho(x) \leq \|\rho'\|_{L^\infty} (x + x_0) + \rho(x_0) \leq \left(2 \|\rho'\|_{L^\infty} + \frac{\rho(x_0)}{x_0}\right) x.$$

On remarque que ce genre de régularité du taux ρ contient la loi de puissance $\rho(x) \sim x^\theta$ avec $\theta \in (0; 1)$.

De plus (H3) implique l'existence d'une constante $K_M > 0$ tel que $N(w) \leq K_M w$, pour tout $w \in [0, M]$. La positivité des paramètres de tableau 2.1 (hypothèse (H4)) est une hypothèse naturelle en ce qui concerne leur signification biologique.

On introduit la définition d'une solution du système (2.1)-(2.4).

Définition 3.1

Considérons une fonction f^{in} satisfaisant (H1) et soit u^{in}, p^{in}, b^{in} trois données réelles positives. supposons que ρ, μ, N et tous les paramètres du tableau 2.1 vérifient les hypothèses (H2)-(H4), et soit $T > 0$.

Alors on dit qu'un quadruplet (f, u, p, b) de fonction positive est une solution sur l'intervalle $(0, T)$ du système (2.1)-(2.4) avec la condition aux limite (2.5) et les données initiales (2.6) et (2.7), si elle satisfait, pour tout $\varphi \in C_c^\infty([0, T] \times [x_0, +\infty))$ et $t \in (0, T)$.

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t)\varphi(x, t)dx &= \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x)\varphi(x, 0)dx + \int_0^t N(u(s))\varphi(x_0, s)ds \\ &+ \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} f(x, s) \left[\frac{\partial}{\partial t}\varphi(x, s) + u(s)\rho(x)\frac{\partial}{\partial x}\varphi(x, s) - \mu(x)\varphi(x, s) \right] dx ds, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} u(t) &= u^{in} + \int_0^t \left[\lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - x_0 N(u) - u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, s) dx \right] ds, \\ p(t) &= p^{in} + \int_0^t [\lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b] ds, \\ b(t) &= b^{in} + \int_0^t [\tau u p - (\sigma + \delta) b] ds. \end{aligned}$$

Avec la régularité

$$f \in L^\infty([0, T], L^1(x_0, +\infty; x dx)), \text{ et } u, p, b \in C^0(0, T).$$

3.2 Résultat principal

On donne maintenant un résultat principal.

Théorème 3.1

Soit f^{in} une fonction positive satisfaisant (H1). Soient u^{in}, p^{in} et b^{in} des nombres réels positifs et supposons l'hypothèse (H2)-(H4). Soit $T > 0$, il existe une unique solution positive (f, u, p, b) à (2.1)-(2.4) avec (2.5) et les conditions initiales données par (2.6) et (2.7), au sens de la définition 3.1 tel que :

$$f \in C^0([0, T], L^1(x_0, +\infty; x^r dx)), \quad \forall r \in [0, 1,] \text{ et } u, p, b \in C_b^1(0, T).$$

La preuve du théorème 3.1 est décomposée en deux parties. D'abord, on étudie le problème suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t), \quad \text{sur } (x_0, +\infty) \times (0, +\infty) \end{array} \right. \quad (3.1)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} u(t) \rho(x_0) f(x_0, t) = N(u(t)), \quad \text{sur } (0, +\infty) \end{array} \right. \quad (3.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} f(., t = 0) = f^{in}, \quad \text{sur } (x_0, +\infty) \end{array} \right. \quad (3.3)$$

On prouve la proposition suivante dans ce qui suit.

Proposition 3.1

Soit $u \in C_b^0(\mathbb{R}_+)$ une fonction donnée, soit f^{in} satisfait (H1) et supposons les hypothèses (H2)-(H3) satisfaites. Pour tout $T > 0$, il existe une unique solution positive f de (3.1)-(3.3) dans le sens des distributions, tel que

$$f \in C^0([0, T], L^1(x_0, +\infty; x^r dx)), \quad \text{pour tout } r \in [0, 1].$$

La preuve est dans [4] pour l'équation de Lpschitz-Slyozov. Elle consiste en une preuve basée sur le concept de solution faible au sens de distribution avec une condition supplémentaire de continuité par rapport au temps dans l'espace $L^1(xdx)$.

La deuxième étape de la démonstration du théorème 3.1 est effectuée à la section 3.4. Une fois qu'on a l'existence d'une unique densité f lorsque u est donné, on peut construire l'opérateur

$$\begin{aligned} S : C^0([0, T])^3 &\longrightarrow C^0([0, T])^3 \\ (u, p, b) &\longmapsto (S_u, S_p, S_b) = S(u, p, b), \end{aligned} \quad (3.4)$$

définit par

$$S_u = u^{in} + \int_0^t \left[\lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - x_0 N(u) - u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, s) dx \right] ds, \quad (3.5)$$

$$S_p = p^{in} + \int_0^t [\lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b] ds, \quad (3.6)$$

$$S_b = b^{in} + \int_0^t [\tau u p - (\sigma + \delta) b] ds. \quad (3.7)$$

où f est la solution unique associée à u donnée par la proposition 3.1. Ensuite le théorème 3.1 est finalement prouvé dans la section 3.4, grâce au théorème de point fixe de Banach appliqué à l'opérateur S.

3.3 Existence d'une solution du problème autonome

Cette section est consacrée à la preuve de la proposition 3.1. Ainsi dans ce qui suit, on suppose $u \in C_b^0(\mathbb{R}_+)$ une fonction donnée et on utilise les notations suivantes :

$$a(x, t) = u(t) \rho(x) \text{ et } c(x, t) = -u(t) \rho'(x), \quad \forall (x, t) \in [x_0, +\infty) \times \mathbb{R}_+.$$

De (H2) et en notant que $\rho(x) \leq Cx$, pour tout $t > 0$ on a

$$a(t, x) \leq Ax, \quad \text{pour } x > x_0, \quad (3.8)$$

$$|a(t, x) - a(t, y)| \leq A|x - y|, \quad \text{pour } x, y > x_0, \quad (3.9)$$

$$|c(t, x)| \leq B. \quad (3.10)$$

Où

$$A = \max(C\|u\|_{L^\infty}, \|u\|_{L^\infty}\|\rho'\|_{L^\infty}),$$

et

$$B = \|u\|_{L^\infty}\|\rho'\|_{L^\infty(x_0, +\infty)}.$$

Afin d'établir la solution faible du problème, on définit la condition $x \geq x_0$ au temps $t \geq 0$ c'est-à-dire la solution de

$$\begin{cases} \frac{d}{ds}X(s; x, t) = a(t, X(s; x, t)) \\ X(t; x, t) = x \end{cases} \quad (3.11)$$

De la propriété (3.9), il existe une unique condition pour (x, t) .

Il est important de noter qu'il est logique dans la mesure où $X(s; x, t) \geq x_0$.

Ainsi, on définit le temps de départ de la caractéristique comme suit

$$s_0(x, t) := \inf \{s \in [0, t] : X(s; x, t) \geq x_0\}.$$

La caractéristique sera définie pour tout temps $s \geq s_0$ et tire son origine de la condition initiale ou de la condition aux limite respectivement si $s_0 = 0$ ou $s_0 > 0$.

On rappelle les propriétés classiques pour les caractéristiques

$$\begin{cases} X(s; X(\sigma; x, t), \sigma) = X(s; x, t) \\ J(s; x, t) := \frac{\partial}{\partial x}X(s; x, t) = \exp\left(\int_s^t c(\sigma, X(\sigma; x, t))d\sigma\right) \\ \frac{\partial}{\partial t}X(s; x, t) = -a(t, x)J(s; x, t) \end{cases}$$

Aussi, on remarque que $s_0(X(t; x_0, 0), t) = 0$, puis par la monotonie et la continuité de X pour tout $t > 0$, on obtient

$$x \in (x_0, X(t; x_0, 0)) \iff s_0(x, t) \in (0, t),$$

et pour tout $x \in (x_0, X(t; x_0, 0))$ on a : $X(s_0(x, t); x, t) = x_0$.

Il s'ensuit que pour chaque $x \in (x_0, X(t; x_0, 0))$ on a :

$$I(x, t) := -\frac{\partial}{\partial x}s_0(x, t) = J(s_0(x, t); x, t)/a(s_0(x, t), x_0).$$

En considérant la dérivée de $f(s, X(s; x, t))$ en s , et en intégrant sur (s_0, t) on obtient la formulation faible du problème. La solution faible est définie pour $p.p.(x, t) \in (x_0, +\infty) \times \mathbb{R}_+$ par :

$$f(x, t) = \begin{cases} f^{in}(X(0; x, t))J(0; x, t) \exp\left(-\int_0^t \mu(X(\sigma; x, t))d\sigma\right) & x \geq X(t; x_0, 0), \\ N(u(s_0(x, t)))I(x, t) \exp\left(-\int_{s_0(x, t)}^t \mu(X(\sigma; x, t))d\sigma\right) & x \in (x_0, X(t; x_0, 0)). \end{cases} \quad (3.12)$$

On déduit de la formulation (3.12) que pour $p.p(x, t) \in [x_0, +\infty) \times \mathbb{R}_+$, f est positive puisque J et I sont positives et f^{in} satisfait (H1). On rappelle certaines propriétés utiles qui sont dérivés en [4].

Lemme 3.1

Soit $u \in C_b^0(\mathbb{R}_+)$ une donnée et supposons que (H2) est vraie. Alors pour tout $x \geq x_0$ et $t > 0$, aussi longtemps que les courbes caractéristiques $s \mapsto X(s; x, t)$ définies dans (3.11) existent c'est-à-dire $s \geq s_0(x, t)$, on a

$$\text{pour } s_1 \leq s_2, \quad X(s_1; x, t) \leq X(s_2; x, t) \leq X(s_1; x, t)e^{A(s_2-s_1)}$$

$$\text{si } x_n \rightarrow +\infty, \quad \text{alors pour tout } t \geq s \geq 0, \quad X(s; x, t) \rightarrow +\infty$$

$$\text{pour } s \geq t, \quad X(s; x, t) \leq xe^{A(s-t)}$$

Démonstration:

On réfère à [4], où le résultat découle du fait que pour tout $x \geq x_0$, $t > 0$ et $s_0(x, t) \leq s_1 \leq s_2$ on a :

$$\begin{aligned} x_0 \leq X(s_2; x, t) &= X(s_1; x, t) + \int_{s_1}^{s_2} a(s, X(s; x, t))ds \\ &\leq X(s_1; x, t) + A \int_{s_1}^{s_2} X(s; x, t)ds, \end{aligned}$$

où A est donnée par (3.8).

□

Dans la suite, on a utilisé des changements de variables comme :

$$y = X(0; x, t) \text{ sur } x \in (X(t; x_0, 0), +\infty), \text{ avec la jacobienne } J(0; x, t),$$

et

$$s = s_0(x, t) \text{ sur } x \in (x_0, X(t; x_0, 0)), \text{ avec la jacobienne } -I(x, t).$$

La première est un \mathcal{C}^1 -difféomorphisme de $(X(t; x_0, 0), +\infty)$ dans $(x_0, +\infty)$, et la deuxième de $(x_0, X(t; x_0, 0))$ dans $(0, t)$.

En intégrant f définie par (3.12) sur $(0, R)$ avec $R > X(t; x_0, 0)$, utilisant le changement de variables ci-dessus et à l'aide du lemme 3.1 et en prenant la limite $R \rightarrow +\infty$ on obtient

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} x|f(x, t)|dx &\leq \int_{x_0}^{+\infty} X(t; y, 0)|f^{in}(y)|dy + \int_0^t X(t; s, x_0)|N(u(s))|ds \\ &\leq e^{At} \left(\int_{x_0}^{+\infty} y|f^{in}(y)|dy + \int_0^t x_0|N(u(s))|ds \right). \end{aligned} \quad (3.13)$$

Lorsqu'on divise l'intégrale en deux parties et en utilisant les changements de variables précédents. On peut conclure que pour tout $T > 0$, $f \in L^\infty(0, T; L^1(x_0, +\infty; xdx))$ et donc dans $L^\infty(0, T; L^1(x_0, +\infty; x^r dx))$, pour tout $r \in [0, 1]$.

Dans le lemme suivant on affirme que f définie par (3.12) est une solution faible.

Lemme 3.2

Soit f une solution faible définie par (3.12), alors pour tout $t > 0$

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t)\varphi(x, t)dx &= \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x)\varphi(x, 0)dx + \int_0^t N(u(s))\varphi(x_0, s)ds \\ &\quad + \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} f(x, s) \left[\frac{\partial}{\partial t}\varphi(x, s)u(s)\rho(x) \frac{\partial}{\partial x}\varphi(x, s) - \mu(x)\varphi(x, s) \right] dx ds. \end{aligned}$$

pour tout $\varphi \in C_c^\infty([0, T] \times [x_0, +\infty))$.

Démonstration:

Puisque $f \in L^\infty(0, T; L^1(x_0, +\infty; xdx))$, il es possible de multiplier la solution faible f par une fonction de test $\varphi \in C_c^\infty([0, T] \times [x_0, +\infty))$ et d'intégrer sur $[x_0, +\infty)$ pour obtenir

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t)\varphi(x, t)dx &= \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(y)\varphi(X(t; y, 0)) e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; y, 0))d\sigma} dy \\ &\quad - \int_0^t N(u(s))\varphi(X(t; x_0, s), t) e^{-\int_s^t \mu(X(\sigma; x_0, s))d\sigma} ds, \end{aligned} \quad (3.14)$$

Par le changement de variable fait ci-dessus pour (3.13). De plus, on a

$$\begin{aligned} &\int_0^t \int_{x_0}^{X(s; x_0, 0)} f(x, s) [\partial_t \varphi(x, s) + a(s, x)\partial_x \varphi(x, s) - \mu(x)\varphi(x, s)] dx ds \\ &= \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x) \frac{d}{ds} \left(\varphi(X(s; x, 0), s) e^{-\int_0^s \mu(X(\sigma; x, 0))d\sigma} \right) dy ds \\ &= \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x)\varphi(X(t; x, 0), t) e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; y, 0))d\sigma} dx - \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x)\varphi(x, 0)dx. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Toujours en utilisant le changement de variable mentionné ci-dessus et

$$\begin{aligned}
 & \int_0^t \int_{X(s;x_0,0)}^{+\infty} f(x,s) [\partial_t \varphi(x,s) + a(s,x) \partial_x \varphi(x,s) - \mu(x) \varphi(x,s)] dx ds \\
 &= - \int_0^t \int_0^s N(u(z)) \frac{d}{ds} \left(\varphi(X(s;x_0,z),s) e^{-\int_z^s \mu(X(\sigma;x_0,z)) d\sigma} \right) dz ds \\
 &= - \int_0^t N(u(s)) \varphi(X(t;x_0,s),t) e^{-\int_s^t \mu(X(\sigma;x_0,s)) d\sigma} dz ds - \int_0^t N(u(s)) \varphi(x_0,s) ds.
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Finalement, en combinant (3.14)-(3.16), on obtient que f est une solution faible □

Le lemme suivant a pour but de prouver que les moments de f inférieur à 1 sont continus dans le temps.

Lemme 3.3

Considérons les hypothèses (H1)-(H3). Soit f une solution faible donnée par (3.12). Alors pour tout $T > 0$

$$f \in C^0([0, T], L^1(x_0, +\infty; x^r dx)), \quad \text{pour tout } r \in [0, 1]$$

Démonstration:

Soit $T > 0$ et $r \in [0, 1]$, puisque $f \in L_{loc}^{+\infty}(\mathbb{R}_+, L^1(x_0, +\infty; x^r dx))$. On a pour tout $t > 0$ et $\delta t > 0$ tel que : $t + \delta t \leq T$

$$\int_{x_0}^{+\infty} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx = I_1 + I_2 + I_3$$

où

$$\begin{aligned}
 I_1 &= \int_{x_0}^{X(t;x_0,0)} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx \\
 I_2 &= \int_{X(t;x_0,0)}^{X(t+\delta t;x_0,0)} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx \\
 I_3 &= \int_{X(t+\delta t;x_0,0)}^{+\infty} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx
 \end{aligned}$$

Le but est de prouver que chaque intégrale converge vers 0 quand δt tend vers 0.

On a d'abord borné I_3 , puisque $x \geq X(t + \delta t; x_0, 0) \geq X(t; x_0, 0)$

$$\begin{aligned}
 I_3 &= \int_{X(t+\delta t;x_0,0)}^{+\infty} x^r |f^{in}(X(0; x, t + \delta t)) J(0; x, t + \delta t) e^{-\int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma} \\
 &\quad - f^{in}(X(0; x, t)) |J(0; x, t) e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma} dx.
 \end{aligned}$$

Soit $f_\varepsilon^{in} \in C_0^\infty$ à support compact $supp(f_\varepsilon^{in}) \in (0, R_\varepsilon)$ convergeant dans $L^1([x_0, +\infty), xdx)$ vers f^{in} .

On peut écrit I_3 comme suit :

$$I_3 = I_3^1 + I_3^2 + I_3^3 \quad (3.17)$$

où

$$\begin{aligned} I_3^1 &= \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r |f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t + \delta t)) - f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t + \delta t))| \\ &\quad \times J(0; x, t + \delta t) e^{-\int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma} dx, \\ I_3^2 &= \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r |f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t + \delta t)) J(0; x, t + \delta t) e^{-\int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma} \\ &\quad - f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t)) J(0; x, t) e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma}| dx, \\ I_3^3 &= \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r |f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t)) - f^{in}(X(0; x, t))| \\ &\quad \times J(0; x, t) e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma} dx. \end{aligned}$$

En majorant le terme exponentiel par un et en faisant le changement de variable $y = X(0; x, t + \delta t)$ dans I_3^1 et $y = X(0; x, t)$ dans I_3^3 , on obtient

$$I_3^1 + I_3^3 \leq 2e^{At} \int_{x_0}^{+\infty} y^r |f^{in}(y) - f_\varepsilon^{in}(y)| dy = C_3^1(T, \varepsilon) \quad (3.18)$$

Grâce au lemme 3.1, on peut majorer I_3^2 par

$$\begin{aligned} I_3^2 &\leq \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r |f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t + \delta t)) - f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t))| J(0; x, t + \delta t) dx \\ &\quad + \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t)) |J(0; x, t + \delta t) - J(0; x, t)| dx \\ &\quad + \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{+\infty} x^r f_\varepsilon^{in}(X(0; x, t)) J(0; x, t) |e^{-\int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma} - e^{-\int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma}| dx, \end{aligned}$$

et on note chaque intégrale par J_3^1 , J_3^2 et J_3^3 , respectivement.

On remarque de (3.10) que $J(0, x, t) \leq e^{BT}$ et

$$\begin{aligned}
J_3^1 &\leq e^{BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{C_\varepsilon} x^r |X(0; x, t + \delta t) - X(0; x, t)| dx \\
&\leq \delta t e^{BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{C_\varepsilon} x^r \sup_{s \in [t, t+\delta t]} \left| \frac{\partial}{\partial t} X(0; x, s) \right| dx \\
&\leq \delta t A e^{2BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \int_{x_0}^{C_\varepsilon} x^{r+1} dx,
\end{aligned} \tag{3.19}$$

où C_ε dépend de T , A et R_ε , c'est-à-dire le support compact de f_ε^{in} .

De plus

$$J_3^2 \leq e^{BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{R_\varepsilon} x^r |e^{G(t, \delta t, x)} - 1| dx$$

Avec

$$\begin{aligned}
|G(t, \delta t, x)| &= \left| \int_0^{t+\delta t} c(\sigma, X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma - \int_0^t c(\sigma, X(\sigma; x, t)) d\sigma \right| \\
&\leq \int_0^{t+\delta t} |\rho'(X(\sigma; x, t + \delta t)) - \rho'(X(\sigma; x, t))| u(\sigma) d\sigma \\
&\quad + \int_t^{t+\delta t} |c(\sigma, X(\sigma; x, t))| d\sigma
\end{aligned}$$

Ainsi, avec (3.8) et (3.10)

$$\begin{aligned}
|G(t, \delta t, x)| &\leq K \|u\|_{L^\infty} \int_0^T |X(\sigma; x, t + \delta t) - X(\sigma; x, t)| d\sigma + \delta t B \\
&\leq \delta t K \|u\|_{L^\infty} \int_0^T \sup_{s \in [t, t+\delta t]} \left| \frac{\partial}{\partial t} X(\sigma; x, s) \right| d\sigma + \delta t B \\
&\leq \delta t (K \|u\|_{L^\infty} A T e^{BT} x + B),
\end{aligned}$$

où k est la constante de Lipschitz de ρ' . Soient $x \leq R_\varepsilon$ et $C_G(T, \varepsilon) = K \|u\|_{L^\infty} A T e^{BT} R_\varepsilon + B$ et si $|x| \leq y$, alors

$$|e^x - 1| \leq |e^y - 1| + |e^{-y} - 1|$$

Ainsi on obtient

$$J_3^2 \leq e^{BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \left(|e^{\delta t C_G(t, \varepsilon)} - 1| + |e^{-\delta t C_G(t, \varepsilon)} - 1| \right) \int_{x_0}^{R_\varepsilon} x^r dx. \tag{3.20}$$

Pour J_3^3 , puisque μ est positive

$$J_3^3 \leq e^{BT} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \int_{X(t+\delta t; x_0, 0)}^{R_\varepsilon} x^r \left| e^{-\left(\int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma - \int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma \right)} - 1 \right| dx.$$

Exactement, comme ci-dessus

$$\left| \int_0^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma - \int_0^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma \right| \leq \delta t M A T e^{B T} x + \delta t \|\mu\|_{L^\infty},$$

avec M la constante de Lipschitz de μ .

En désignant par $C_M(T, \varepsilon) = M A T e^{B T} R_\varepsilon + \|\mu\|_{L^\infty}$, on obtient

$$J_3^3 \leq e^{B T} \|f_\varepsilon^{in}\|_{L^\infty} \left(|e^{\delta t C_M(T, \varepsilon)} - 1| + |e^{-\delta t C_M(T, \varepsilon)} - 1| \right) \int_{x_0}^{R_\varepsilon} x^r dx. \quad (3.21)$$

De (3.18), (3.19), (3.20) et (3.21) on peut conclure que pour tout $\varepsilon > 0$,

$$I_3(\delta t) \leq C_3^1(T, \varepsilon) + C_3^2(T, \delta t, \varepsilon), \quad (3.22)$$

avec

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} C_3^1(T, \varepsilon) = 0,$$

et

$$\lim_{\delta t \rightarrow 0} C_3^2(T, \delta t, \varepsilon) \varepsilon = 0.$$

Concernant I_1 , f peut être écrit à partir de la condition aux limites.

Soit $u^\varepsilon \in \mathcal{C}_0^\infty$ telle que u^ε converge uniformément sur $[0, T]$.

Alors, on peut écrire I_1 comme suit :

$$\begin{aligned} I_1 &\leq \int_{x_0}^{X(t+\delta t; x_0, 0)} x^r |N(u(s_0(x, t + \delta t))) - N(u^\varepsilon(s_0(x, t + \delta t)))| I(x, t + \delta t) dx \\ &+ \int_{x_0}^{X(t; x_0, 0)} x^r \left| N(u^\varepsilon(s_0(x, t + \delta t))) I(x, t + \delta t) e^{-\int_{s_0(x, t+\delta t)}^t \mu(X(\sigma; x, t + \delta t)) d\sigma} \right. \\ &- N(u^\varepsilon(s_0(x, t))) I(x, t) e^{-\int_{s_0(x, t)}^t \mu(X(\sigma; x, t)) d\sigma} \left. \right| dx \\ &+ \int_{x_0}^{X(t; x_0, 0)} x^r |N(u(s_0(x, t))) - N(u^\varepsilon(s_0(x, t)))| I(x, t) dx. \end{aligned}$$

De (H3), on obtient de manière similaire à I_3 , qu'il existe deux constantes $C_1^1(T, \varepsilon)$ et $C_1^2(T, \delta t, \varepsilon)$ tel que

$$I_1(\delta t) \leq C_1^1(T, \varepsilon) + C_1^2(T, \delta t, \varepsilon), \quad (3.23)$$

avec

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} C_1^1(T, \varepsilon) = 0,$$

et

$$\lim_{\delta t \rightarrow 0} C_1^2(T, \delta t, \varepsilon) = 0.$$

Finalement, pour I_2 , on utilise les deux formules de f ,

$$I_2 = \int_{X(t;x_0,0)}^{X(t+\delta t;x_0,0)} x^r \left| N(u(s_0(x, t + \delta t)))I(x, t + \delta t) e^{-\int_{s_0(x,t+\delta t)}^{t+\delta t} \mu(X(\sigma; x, t + \delta t))d\sigma} \right. \\ \left. - f^{in}((X(0; x, t))J(0; x, t) e^{-\int_{s_0(x,t)}^t \mu(X(\sigma; x, t))d\sigma} \right| dx.$$

En utilisant la constante de Lipschitz de N notée K_N , à partir de la définition de I et à l'aide du lemme 3.1 on obtient

$$I_2 \leq x_0^r e^{(rA+B)T} K_N |X(t + \delta t; x_0, 0) - X(t, x_0, 0)| \\ + x_0^r e^{rAT} \int_{X(t;x_0,0)}^{X(t+\delta t;x_0,0)} |f^{in}(X(0; x, t))J(0; x, t)| dx.$$

En utilisant la régularisation f_ε^{in} et f^{in} , il existe deux constantes $C_2^1(T, \varepsilon)$ et $C_2^2(T, \delta t, \varepsilon)$ tel que pour tout $\varepsilon > 0$,

$$I_2(\delta t) \leq C_2^1(T, \varepsilon) + C_2^2(T, \delta t, \varepsilon), \quad (3.24)$$

avec

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} C_2^1(T, \varepsilon) = 0,$$

et

$$\lim_{\delta t \rightarrow 0} C_2^2(T, \delta t, \varepsilon) = 0.$$

Pour conclure, en combinant (3.22), (3.23) et (3.24) on obtient pour tout $\varepsilon > 0$ et $\delta t > 0$,

$$\int_{x_0}^{+\infty} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx \leq C^1(T, \varepsilon) + C^2(T, \delta t, \varepsilon)$$

Avec $C^1(T, \varepsilon)$ et $C^2(T, \delta t, \varepsilon)$ sont deux constants telles que

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} C^1(T, \varepsilon) = 0,$$

et

$$\lim_{\delta t \rightarrow 0} C^2(T, \delta t, \varepsilon) = 0.$$

On remarque que la preuve reste la même quand δt est négatif, on prend la \limsup en δt , on obtient

$$0 \leq \limsup_{\delta t \rightarrow 0} \int_{x_0}^{+\infty} x^r |f(x, t + \delta t) - f(x, t)| dx \leq C^1(T, \varepsilon), \quad \text{pour tout } \varepsilon > 0.$$

La preuve est terminée lorsqu'on prend la limite ε tend vers zéro ce qui mène à $f \in \mathcal{C}^0([0, T], L^1[x_0, +\infty); x^r dx)$ pour tout $r \in [0, 1]$. \square

On a fini cette section avec une estimation utile pour l'étude de l'unicité.

Proposition 3.2

Soient $u_1, u_2 \in \mathcal{C}_b^0(\mathbb{R}_+)$ deux fonctions données et $T > 0$. Soient f_1 et f_2 deux solutions faibles de (3.1)-(3.3) associées respectivement à u_1 et u_2 , avec les données initiales f_1^{in}, f_2^{in} données par la formule (3.12). Alors pour tout $t \in (0, T)$

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} x|f_1(x, t) - f_2(x, t)|dx &\leq \int_{x_0}^{+\infty} x|f_1^{in}(x) - f_2^{in}(x)|dx \\ &\quad - \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} \mu(x)x|f_1^{in}(x, s) - f_2^{in}(x, s)|dxds \\ &\quad + A_1 \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} x|f_1(x, s) - f_2(x, s)|dxds \\ &\quad + \int_0^t (K_{1,2} + C\|f_2(\cdot, s)\|_{L^1(xdx)})|u_1(s) - u_2(s)|ds, \end{aligned}$$

où A_1 est donné par (3.8) pour u_1 et $K_{1,2}$ est la constante de Lipschitz de N dans $[0, R]$ avec $R = \max(\|u_1\|_{L^\infty(0, T)}, \|u_2\|_{L^\infty(0, T)})$. Finalement $C > 0$ est une constante telle que $\rho(x) < Cx$.

Démonstration:

Cette estimation obtenue à partir d'un argument classique d'approximation.

En effet, soit $h = f_1 - f_2$ et

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} h(x, t)\varphi(x, t)dx &= \int_{x_0}^{+\infty} h^{in}(x)\varphi(x, 0)dx + \int_0^t (N(u_1(s)) - N(u_2(s)))\varphi(x_0, s)ds \\ &\quad + \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} h(x, s) \left[\frac{\partial}{\partial t}\varphi(x, s) + a_1(s, x)\frac{\partial}{\partial x}\varphi(x, s) - \mu(x)\varphi(x, s) \right] dxds \\ &\quad + \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} (a_1(s, x) - a_2(s, x))f_2(x, s)\frac{\partial}{\partial x}\varphi(x, s)dxds. \end{aligned}$$

Soit h_ε une régularisation de h et S_δ une régularisation de la fonction $Sign$.

On pose $\varphi(x, s) = S_\delta(h_\varepsilon(s, x))g(x)$ avec $g \in \mathcal{C}_c^\infty([x_0, +\infty))$. Puis, on passe à la limite $\delta \rightarrow 0$ et $\varepsilon \rightarrow 0$, on obtient

$$\begin{aligned} \int_{x_0}^{+\infty} |h(x, t)|g(x)dx &= \int_{x_0}^{+\infty} |h^{in}(x, t)|g(x)dx + \int_0^t (N(u_1(s)) - N(u_2(s)))Sign(h_0(x_0))g(x_0)ds \\ &\quad + \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} |h(x, s)| \left[a_1(s, x)\frac{\partial}{\partial x}g(x) - \mu(x)g(x) \right] dxds \\ &\quad + \int_0^t \int_{x_0}^{+\infty} (a_1(s, x) - a_2(s, x))f_2(x, s)Sign(h(s, x))\frac{\partial}{\partial x}g(x)dxds. \end{aligned}$$

Finalement, on approche la fonction d'identité avec une fonction de régularisation $\eta_R \in \mathcal{C}_c^\infty([x_0, +\infty))$ tel que $\eta_R(x) = x$ dans $(0, R)$, puis en passant à la limite $R \rightarrow +\infty$, on termine la démonstration. \square

On obtient du lemme 3.2 que f définie par (3.12) est une solution faible et l'unique de (3.2). En effet, si $u_1 = u_2$ et $f_1^{in} = f_2^{in}$ dans la proposition 3.2 conduit à l'unicité.

Enfin, le lemme 3.1 assure la continuité dans le temps des moments avec un ordre inférieur ou égale à un.

Ceci conclut la preuve de la proposition 3.1.

3.4 Preuve du résultat principal

Dans cette section, on prouve le théorème 3.1, on étudie d'abord l'opérateur S dans (3.4) .

Lemme 3.4

Considérons les hypothèses H2-H4. Soient u^{in} , p^{in} et b^{in} des données initiales positives et f^{in} satisfaisant H1. Soit $M > 0$ assez grand tel que $u^{in}, p^{in}, b^{in} < \frac{M}{2}$ et définir

$$X_M = \left\{ (u, p, b) \in \mathcal{C}^0([0, T])^3 : 0 \leq u, p, b \leq M \right\}$$

où $\mathcal{C}^0([0, T])^3$ est muni de la norme uniforme. Alors, il existe $T > 0$ (assez petit) tel que $S : X_M \rightarrow X_M$ est une contraction.

Démonstration:

Soient M suffisamment grand tel que $\max(u^{in}, p^{in}, b^{in}) < \frac{M}{2}$ et $T > 0$ assez petit tel que

$$\begin{aligned} (\gamma_u + \tau M + \sigma + x_0 C_1(M) + C_2(M, T))MT &\leq \frac{M}{2}, \\ (\gamma_p + \tau M)MT &\leq \frac{M}{2}, \\ (\sigma + \delta)MT &\leq \frac{M}{2}, \\ (\lambda_u + \sigma M)T &\leq \frac{M}{2}, \\ (\lambda_p + \sigma M)T &\leq \frac{M}{2}, \\ \tau M^2 T &\leq \frac{M}{2}, \end{aligned}$$

où $C_1(M)$ est la constante de Lipschitz pour N sur $(0, M)$ et

$$C_2(M, T) = C e^{MCT} \left(\|f^{in}\|_{L^1(xdx)} + C_1(M)MT \right), \quad (3.25)$$

où C est une constante tel que $\rho(x) \leq Cx$ voir (3.13). Ces hypothèses sont vraies pour tout $(u, p, b) \in X_M$, alors $S(u, p, b) \in X_M$ c'est-à-dire que la solution reste bornée par M et positive.

Il reste à prouver que S est une contraction. Soient (u_1, p_1, b_1) et (u_2, p_2, b_2) appartient à X_M . Alors

$$\begin{aligned} \|S_{u_1} - S_{u_2}\|_\infty &\leq \gamma_u T \|u_1 - u_2\|_\infty + \tau T \|u_1 p_1 - u_2 p_2\|_\infty \\ &\quad + \sigma T \|b_1 - b_2\|_\infty + x_0 T C_1(M) \|u_1 - u_2\|_\infty \\ &\quad + T \sup_{t \in [0, T]} \left| u_1 \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f_1(x, s) dx - u_2 \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f_2(x, s) dx \right|. \end{aligned} \quad (3.26)$$

Alors

$$\|u_1 p_1 - u_2 p_2\|_\infty \leq M \|u_1 - u_2\|_\infty + M \|p_1 - p_2\|_\infty \quad (3.27)$$

et

$$\begin{aligned} &\sup_{t \in [0, T]} \left| u_1 \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f_1(x, s) dx - u_2 \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f_2(x, s) dx \right| \\ &\leq C_2(M, T) \|u_1 - u_2\|_\infty + CM \sup_{t \in [0, T]} \left| \int_{x_0}^{+\infty} x |f_1(x, s) - f_2(x, s)| dx \right|. \end{aligned} \quad (3.28)$$

De la proposition 3.2

$$\sup_{t \in [0, T]} \left| \int_{x_0}^{+\infty} x |f_1(x, s) - f_2(x, s)| dx \right| \leq T(C_1(M) + CC_2(M, T)) \|u_1 - u_2\|_{\infty}. \quad (3.29)$$

De même pour borner $|S_{p_1} - S_{p_2}|$ et $|S_{b_1} - S_{b_2}|$.

On en déduit qu'il existe une constante $C(M, T)$ ne dépend que de M et T tel que

$$\|(S_{u_1}, S_{p_1}, S_{b_1}) - (S_{u_2}, S_{p_2}, S_{b_2})\|_{\infty} \leq C(M, T)T \|(u_1, p_1, b_1) - (u_2, p_2, b_2)\|_{\infty}, \quad (3.30)$$

avec $C(M, T)T \rightarrow 0$, quand T tend vers 0. Par conséquent, si T est assez petit tel que $C(M, T)T < 1$, alors S est une contraction. \square

Maintenant, à l'aide du lemme 3.4 on obtient une solution locale positive sur $[0, T]$ qui est unique avec la solution (u, p, b) reste bornée par la constante M . La solution satisfait $f \in \mathcal{C}^0(0, T; L^1(xdx))$ et $u, p, b \in \mathcal{C}^0(0, T)$.

De plus de (H3), N est continue et de (H2), $\rho(x) \leq Cx$ où C est une constante positive. Donc $\rho f \in \mathcal{C}^0(0, T; L^1(dx))$.

On conclue que u, p et b définis dans la définition 3.1 ont des dérivées continues.

Maintenant, on remarque que les solutions satisfaites sur $[0, T]$.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(u + p + 2b) &= \lambda_u + \lambda_p - \gamma_u u - \gamma_p p - \delta 2b - nN(u) \\ &\quad - \frac{1}{\varepsilon} u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx \\ &\leq \lambda - m(u + p + 2b), \end{aligned}$$

avec $m = \min(\gamma_u, \gamma_p, \delta)$ et $\lambda = \lambda_u + \lambda_p$.

En utilisant le lemme de Gronwall, la solution reste bornée pour tout moment par :

$$u + p + 2b \leq u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m}. \quad (3.31)$$

A partir de cette majoration globale sur u, p et b , on peut construire la solution sur n'importe quel intervalle de temps $[0, T]$, $[0, 2T]$ ect. Ceci termine la preuve du théorème.

Conclusion

Le lien entre le prions et la maladie d'Alzheimer n'est pas entièrement compris, mais des recherches récentes suggèrent que les oligomères $A\beta$ sont des inducteurs possibles de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. L'élément clé de cette hypothèse est que les plaques β -amyloïdes augmentent leur taille au fil de la progression de la maladie en regroupant des oligomères $A\beta$, qui sont liés aux protéines PrP^c . Les oligomères $A\beta$ existent à la fois comme liés et non liés aux protéines PrP^c , et le taux d'agglomération dans la formation de plaques β -amyloïdes dépend des concentrations des oligomères $A\beta$ liés et non liés, la concentration en PrP^c soluble et la taille de plaques β -amyloïdes. On a introduit un modèle mathématique de l'évolution de cette maladie basé sur ces hypothèses, et a présenté une analyse mathématique de ses propriétés fondamentales. Plus précisément, on a analysé en détail les propriétés d'existence et d'unicité des solutions, ainsi que les propriétés qualitatives de comportement de solution. Dans des cas spécifiques, on a quantifié la stabilisation des solutions en régime permanent, une caractéristique bien connue de la progression de la maladie d'Alzheimer.

Bibliographie

- [1] AUGER, P., LETT, C., AND POGGIALE, J. Modélisation mathématique en écologie : cours et exercices corrigés.
- [2] BRAUER, F., AND CASTILLO-CHAVEZ, C. Mathematical models in population biology and epidemiology.
- [3] CISSÉ, M., HALABISKY, B., HARRIS, J., DEVIDZE, N., DUBAL, D. B., SUN, B., ORR, A., LOTZ, G., KIM, D. H., HAMTO, P., ET AL. Reversing ephb2 depletion rescues cognitive functions in alzheimer model. *Nature* 469, 7328 (2011), 47.
- [4] COLLET, J.-F., AND GOUDON, T. On solutions of the lifshitz-slyozov model. *Nonlinearity* 13, 4 (2000), 1239.
- [5] DIEUDONNÉ, J. *Eléments d'analyse*, vol. 2. Gauthier-Villars, 1969.
- [6] DUYCKAERTS, C., DELATOUR, B., AND POTIER, M.-C. Classification and basic pathology of alzheimer disease. *Acta neuropathologica* 118, 1 (2009), 5–36.
- [7] GIMBEL, D. A., NYGAARD, H. B., COFFEY, E. E., GUNTHER, E. C., LAURÉN, J., GIMBEL, Z. A., AND STRITTMATTER, S. M. Memory impairment in transgenic alzheimer mice requires cellular prion protein. *Journal of Neuroscience* 30, 18 (2010), 6367–6374.
- [8] GIMBEL, D. A., NYGAARD, H. B., COFFEY, E. E., GUNTHER, E. C., LAURÉN, J., GIMBEL, Z. A., AND STRITTMATTER, S. M. Memory impairment in transgenic alzheimer mice requires cellular prion protein. *Journal of Neuroscience* 30, 18 (2010), 6367–6374.
- [9] GREER, M. L., PUJO-MENJOUET, L., AND WEBB, G. F. A mathematical analysis of the dynamics of prion proliferation. *Journal of theoretical biology* 242, 3 (2006), 598–606.
- [10] HARDY, J., AND SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. *science* 297, 5580 (2002), 353–356.
- [11] HELAL, M., HINGANT, E., PUJO-MENJOUET, L., AND WEBB, G. F. Alzheimer's disease : analysis of a mathematical model incorporating the role of prions. *Journal of mathematical biology* 69, 5 (2014), 1207–1235.
- [12] KHALIL, H. K. Nonlinear systems.
- [13] LACROIX-SONRIER, M.-T. *Distributions, espaces de Sobolev : applications*. Ellipses, 1998.
- [14] LAURÉN, J., GIMBEL, D. A., NYGAARD, H. B., GILBERT, J. W., AND STRITTMATTER, S. M. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- β oligomers. *Nature* 457, 7233 (2009), 1128.
- [15] MOULAY, E. Stabilité des équations différentielles ordinaires.
- [16] NYGAARD, H. B., AND STRITTMATTER, S. M. Cellular prion protein mediates the toxicity of β -amyloid oligomers : implications for alzheimer disease. *Archives of neurology* 66, 11 (2009), 1325–1328.

- [17] P LASSALE, J. *The stability of dynamical systems*, vol. 25. Siam, 1976.
- [18] PUJO-MENJOUET, L. *Étude de modèles mathématiques issus de la biologie du cycle cellulaire et de la dynamique des protéines*. PhD thesis, Université Claude Bernard Lyon 1-Institut Camille Jordan, 2016.
- [19] REINHARD, H. *ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES.*, vol. 34002. Gauthier-Villars Paris, 1982.
- [20] RESENBERGER, U. K., HARMEIER, A., WOERNER, A. C., GOODMAN, J. L., MÜLLER, V., KRISHNAN, R., VABULAS, R. M., KRETZSCHMAR, H. A., LINDQUIST, S., HARTL, F. U., ET AL. The cellular prion protein mediates neurotoxic signalling of β -sheet-rich conformers independent of prion replication. *The EMBO journal* 30, 10 (2011), 2057–2070.
- [21] SELKOE, D. J. Soluble oligomers of the amyloid β -protein : Impair synaptic plasticity and behavior. In *Synaptic Plasticity and the Mechanism of Alzheimer's Disease*. Springer, 2008, pp. 89–102.
- [22] SONNTAG, Y. Topologie et analyse fonctionnelle. *Cours de Licence avec 240* (1998).
- [23] SOSA-ORTIZ, A. L., ACOSTA-CASTILLO, I., AND PRINCE, M. J. Epidemiology of dementias and alzheimer's disease. *Archives of medical research* 43, 8 (2012), 600–608.
- [24] URBANC, B., CRUZ, L., BULDYREV, S., HAVLIN, S., IRIZARRY, M., STANLEY, H., AND HYMAN, B. Dynamics of plaque formation in alzheimer's disease. *Biophysical journal* 76, 3 (1999), 1330–1334.
- [25] WALSH, D. M., LOMAKIN, A., BENEDEK, G. B., CONDRON, M. M., AND TEPLow, D. B. Amyloid β -protein fibrillogenesis detection of a protofibrillar intermediate. *Journal of Biological Chemistry* 272, 35 (1997), 22364–22372.
- [26] ZEIDLER, E. Nonlinear functional analysis and it's applications. *Fixed-Point Theorems* (1986), 897.
- [27] ZOU, W.-Q., ZHOU, X., YUAN, J., AND XIAO, X. Insoluble cellular prion protein and its association with prion and alzheimer diseases. *Prion* 5, 3 (2011), 172–178.