



HAL
open science

Méthodes numériques pour le Glioblastome Multiforme et pour la résolution de problèmes inverses autour des systèmes de réaction-diffusion

Flavien Alonzo

► **To cite this version:**

Flavien Alonzo. Méthodes numériques pour le Glioblastome Multiforme et pour la résolution de problèmes inverses autour des systèmes de réaction-diffusion. Analyse numérique [math.NA]. École centrale de Nantes, 2022. Français. NNT : 2022ECDN0059 . tel-04005839v2

HAL Id: tel-04005839

<https://hal.science/tel-04005839v2>

Submitted on 15 Mar 2023

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

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

THÈSE DE DOCTORAT DE

L'ÉCOLE CENTRALE DE NANTES

ÉCOLE DOCTORALE N° 601
*Mathématiques et Sciences et Technologies
de l'Information et de la Communication*
Spécialité : *Mathématiques et leurs Interactions*

Par

Flavien ALONZO

**Méthodes numériques pour le Glioblastome Multiforme et pour
la résolution de problèmes inverses autour des systèmes de
réaction-diffusion**

Thèse présentée et soutenue à l'École Centrale de Nantes, le 5 décembre 2022
Unité de recherche : UMR 6629, Laboratoire de Mathématiques Jean Leray

Rapporteurs avant soutenance :

Magali RIBOT Professeur des universités, Université d'Orléans
Paul VIGNEAUX Professeur des universités, Université de Picardie Jules Verne

Composition du Jury :

Président :	Olivier SAUT	Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux
Examineurs :	Christophe BERTHON	Professeur des universités, Nantes Université
	François PARIS	Directeur de recherche, Nantes Université
	Maria Angeles RODRIGUEZ BELLIDO	Maître de conférences, Universidad de Sevilla, Espagne
Dir. de thèse :	Mazen SAAD	Professeur des universités, École Centrale de Nantes
Co-enc. de thèse :	Aurélien SERANDOUR	Maître de conférences, École Centrale de Nantes

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord chaleureusement mes directeurs de thèse, Mazen Saad et Aurélien Serandour. Quand je vous ai parlé de mon projet de thèse il y a trois ans, vous m'avez tout de suite porté dans ce projet et accompagné jusqu'à sa concrétisation. Votre confiance en mes compétences a été perceptible depuis ce jour et je sais qu'elle est restée tout le long de la thèse. J'ai été la première pierre d'un édifice pour combiner les connaissances en mathématiques et en biologie. J'espère que cet édifice continuera de s'ériger bien après mon départ à travers vos futures collaborations.

Je tiens en suite bien évidemment à remercier toute ma famille. Merci pour le soutien permanent et votre intérêt envers mes projets professionnels. Une pensée plus forte à mes grands-mères qui se sont souvent entretenues avec moi par téléphone ou par échange de lettres. Nos conversations me permettent de ressentir la fierté que vous me portez dans vos yeux. Vous m'avez permis de réaliser cette thèse sous le sourire. Une autre pensée aussi forte à ma mère, mon père, mon frère et ma sœur. Ce n'est pas facile de doubler d'excitation à chaque exploit professionnel accompli : le bac, la prépa, Centrale, les stages, la thèse, les articles, les conférences, l'ATER. Et pourtant vous me prouvez à chaque fois votre joie dans ma réussite et je sais que tout le monde est fier de moi. Enfin, merci à Valentin, tu es avec moi depuis le début de ma thèse, une drôle de période avec l'arrivée du Covid pour apprendre à me connaître. Cette thèse est un peu en collaboration. Sans toi, je n'aurais probablement pas de Fortran, pas de compilateur, pas de mac paramétré, pas de page-web, et de manière générale, mes compétences informatiques ne m'auraient pas permis d'atteindre l'ambition finale de cette thèse.

Après la famille, il y a les nombreux amis. Je remercie donc tous les membres des Zostramis et le clan des élus. Votre présence a toujours été très réconfortante à chacun de mes retours en terre creusoise. Ensuite, il y a tous mes amis que j'ai pu rencontrer lors de ma scolarité : mes amis de classe préparatoire et mes amis ingénieurs de Centrale Nantes. A cela s'ajoutent les amis rencontrés pendant la thèse. On y retrouve les toutes les personnes qui ont foulé le bureau des doctorants : le bureau E216, puis le bureau A115. Merci à Martin, Nicolas, Thomas, Léa, Arthur, Mazen, Fakhrielddine, Anthony, Darragh et Elise d'avoir été présent pour la bonne ambiance dans le bureau et en dehors. Merci aux

membres du département Maths-Info-Bio avec lesquels j'ai pu sympathiser : Françoise, Jean-Yves, Jean-Marie et Rebecca. Merci aux doctorants du laboratoire LMJL du campus de l'université de Nantes, que j'ai pu rencontrer pendant mes passages à la fac, et que je vais continuer de fréquenter l'an prochain pendant mon année d'ATER avec les membres de l'équipe MACS.

SOMMAIRE

Introduction	7
Notions et thématiques	7
Autour de la biologie	7
Autour des mathématiques	12
Introduction des contributions de thèse	16
Contribution 1	16
Contribution 2	20
Listes des contributions	24
1 Préparation à l'étude du Glioblastome Multiforme	25
1.1 Outils numériques autour du GBM	25
1.1.1 Base de données publiques	25
1.1.2 Analyses automatiques d'IRMs	27
1.2 Résumé non-exhaustif des modélisations en oncologie	29
1.3 Résumé non-exhaustif des coefficients utilisés dans la modélisation du GBM	34
1.4 Perspectives des thérapies ciblées pour le GBM	41
2 Modélisation du comportement tumoral du Glioblastome Multiforme	45
2.1 Modélisation de l'angiogenèse par construction d'un modèle anisotrope dé- généralisé non-linéaire	45
2.2 Construction du système discret associé au Problème (1a)-(3)	53
2.3 Propriétés du système discret	56
2.3.1 Positivité et majoration des solutions	57
2.3.2 Description de l'algorithme utilisé pour résoudre le Système (2.11)- (2.14)	62
2.4 Glossaire de toutes les notations introduites dans le chapitre 2 et utilisées dans le chapitre 3	71
3 Simulation du comportement tumoral du Glioblastome Multiforme	77
3.1 Données pour les simulations	77

3.2	Simulations numériques	83
3.3	Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2 et 3	94
4	Estimation états-paramètres pour des modèles de réaction-diffusion.	97
4.1	Formulation du problème inverse	97
4.1.1	Description du problème	97
4.1.2	Définition d'une mesure	100
4.1.3	Ecriture du problème d'optimisation	101
4.2	Résolution du problème inverse	104
4.2.1	Solution faible du problème inverse	105
4.2.2	Minimisation de \mathcal{J}	108
5	Résolution numérique des problèmes inverses	119
5.1	Les schémas numériques	119
5.2	Exemples de résolution numérique	127
5.2.1	Problème de Keller-Segel	127
5.2.2	Problème de la formation de pattern	130
5.3	Influences des hyperparamètres sur la résolution numérique	134
5.4	Conclusion du Chapitre 4 et 5	145
	Conclusion	147
	Perspectives à court terme	147
	Perspectives à long terme	151
	Bibliographie	153

INTRODUCTION

Ce travail est le résultat de trois ans de doctorat au Laboratoire de Mathématiques Jean Leray (LMJL) au sein du département Mathématiques, Informatique et Biologie (MIB) à l'École Centrale de Nantes. Cette thèse permet le rapprochement de deux disciplines de recherche : les mathématiques avec Mazen Saad et la biologie avec Aurélien Serandour, autour d'une thématique commune. La thématique commune s'articule autour de la problématique suivante : comment les mathématiques peuvent-elles aider un patient atteint d'un cancer ? Plus spécifiquement, dans le cadre de cette thèse, on s'est intéressé à la notion de "médecine personnalisée" autour de patients atteints d'un cancer spécifique : le Glioblastome Multiforme (GBM). Cette thématique peut s'aborder de plusieurs façons à l'échelle, très générale, des Mathématiques. Le domaine des mathématiques utilisé dans cette thèse est celui de l'analyse numérique. On va présenter ici deux axes de recherche autour de cette thématique. Un premier travail porte sur la modélisation analytique et numérique de l'évolution temporelle des cellules tumorales dans le cadre d'un patient atteint de GBM. Un second travail porte sur la résolution des problèmes inverses issus de modèles de type diffusion-réaction dans un contexte de données rares en temps.

Le reste de l'introduction s'organise de la manière suivante :

- présentation des notions et thématiques biologiques et mathématiques qui vont être utilisées dans la suite du manuscrit,
- brève introduction des contributions de la thèse donnant, notamment, le contexte et les apports de chaque contribution pour la communauté scientifique,
- liste des publications produites pendant la thèse.

Notions et thématiques de la thèse

Autour de la biologie

Médecine personnalisée

La médecine personnalisée s'intéresse à la personnalisation des prises en charge des patients à partir de leurs spécificités biologiques. Concrètement, le but est d'adapter le

parcours de soins d'un patient pour optimiser l'efficacité de sa prise en charge. Ce type de médecine part du postulat que des patients partageant des particularités identiques auront tendance à nécessiter la même prise en charge. La prise en charge d'un nouveau patient est alors orientée grâce à l'analyse des patients partageant les mêmes informations biologiques et les mêmes biomarqueurs au niveau des voies moléculaires des maladies, de la génétique, de la protéomique ainsi que de la métabolomique.

La disponibilité de grandes quantités d'information en santé (big data santé) permet l'essor de la médecine personnalisée. Par ailleurs, ce type de médecine est très pluridisciplinaire, car son utilisation demande des connaissances en traitement des données, modélisation, et médecine (entre autres). Les différents experts et chercheurs de ces domaines peuvent donc réfléchir ensemble au devenir des patients dans le contexte d'une maladie, alors qu'auparavant, cette question restait avant tout pour une question de médecine.

Glioblastome Multiforme (GBM)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le Glioblastome Multiforme (GBM) comme un cancer astrocytaire de grade IV. Il s'agit de la tumeur cérébrale la plus fréquente et la plus mortelle. Malgré la recherche active pour un nouveau traitement, le taux de survie est très faible : la survie médiane est d'environ 15 mois et seulement 5% des patients survivent au moins 5 ans après le diagnostic.

On estime à 2000 le nombre de nouveaux cas histologiques en France métropolitaine (*ANOCEF* 2018 [3]). L'âge médian est d'environ 64 ans (*Ostrom et al.* 2015 [79]). Le référentiel Glioblastome de l'ANOCEF reporte une grande méconnaissance des facteurs de risque d'un GBM. Les facteurs identifiés n'expliquent d'ailleurs qu'une faible proportion des gliomes, y compris les cas familiaux des gliomes qui représentent moins de 5% des cas (*ANOCEF* 2018 [3]). Le diagnostic repose sur deux types d'examen : un examen d'imagerie et un examen anatomo-pathologique.

La méthode d'imagerie est l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), elle est très fréquente pour analyser des zones cérébrales. Le standard pour le GBM consiste en l'acquisition de plusieurs séquences : séquence T1 avant et après l'injection d'un produit de contraste (gadolinium). La recommandation est de réaliser plus de séquences comme des séquences T2 Flair, T1 post-Gd, T2 axiales ou des séquences multimodales (avec tenseur de diffusion, ADC, perfusion). Dans la pratique, le diagnostic via l'imagerie se réfère au moins aux séquences IRM suivantes : T1, T1-Gadolinium, T2 et T2 Flair. Le reste des séquences n'est pas forcément renseigné dans les bases de données publiques. On donne

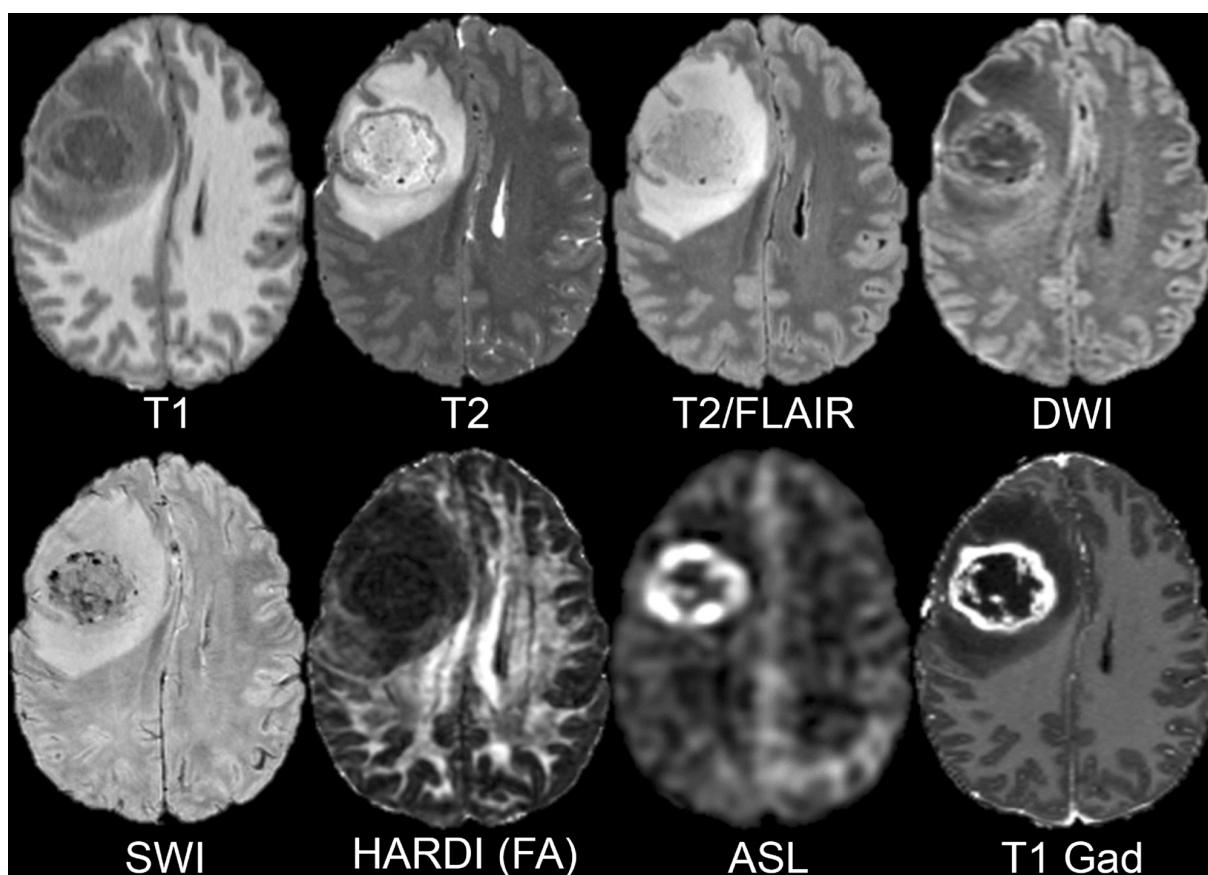


FIGURE 1 – Extrait de (*Calabrese et al.* 2020 [16]). Exemples de différentes séquences IRM d'un même patient, sur une même coupe pendant un même examen. L'aspect visuel des IRM ne dépend ainsi que de la séquence.

un exemple concret d'une batterie d'IRM d'un patient avec plusieurs séquences en Figure 1. On peut y observer l'aspect visuel très différent de la tumeur et des tissus environnants selon la séquence utilisée.

L'examen anatomo-pathologique consiste à l'étude du tissu tumoral extrait par excrèse chirurgicale ou biopsie du patient. Cet examen analyse le tissu par trois approches : histopathologique, immunohistochimie et biologie moléculaire. Le diagnostic histopathologique permet de distinguer la morphologie du GBM : GBM à gènes IDH non mutés (GBM à cellules géantes, gliosarcome et GBM épithélioïde), GBM à gènes IDH mutés et GBM NOS (Not Otherwise Specified) si le statut de mutation du gène IDH n'est pas recherchable. L'analyse immunohistochimique et les méthodes de biologie moléculaire recherchent des mutations sur des gènes connus pour impacter le comportement tumoral. Parmi ces recherches, on retrouve le statut de méthylation du promoteur du gène MGMT,

le niveau d'expression des gènes EGFR3 et cMET, la mutation du gène BRAF, de ATRX et du promoteur de TERT.

Usuellement, les patients diagnostiqués d'un GBM subissent une chirurgie en urgence (si la tumeur est opérable), puis prennent un traitement combinant une radiothérapie concomitante avec une chimiothérapie au Témzolomide (TMZ) (*Stupp et al.* 2005 [105]). Aucune amélioration majeure du traitement n'a été découverte depuis ce protocole Stupp datant de 2005, qui reste la référence pour la prise en charge des patients atteints de GBM.

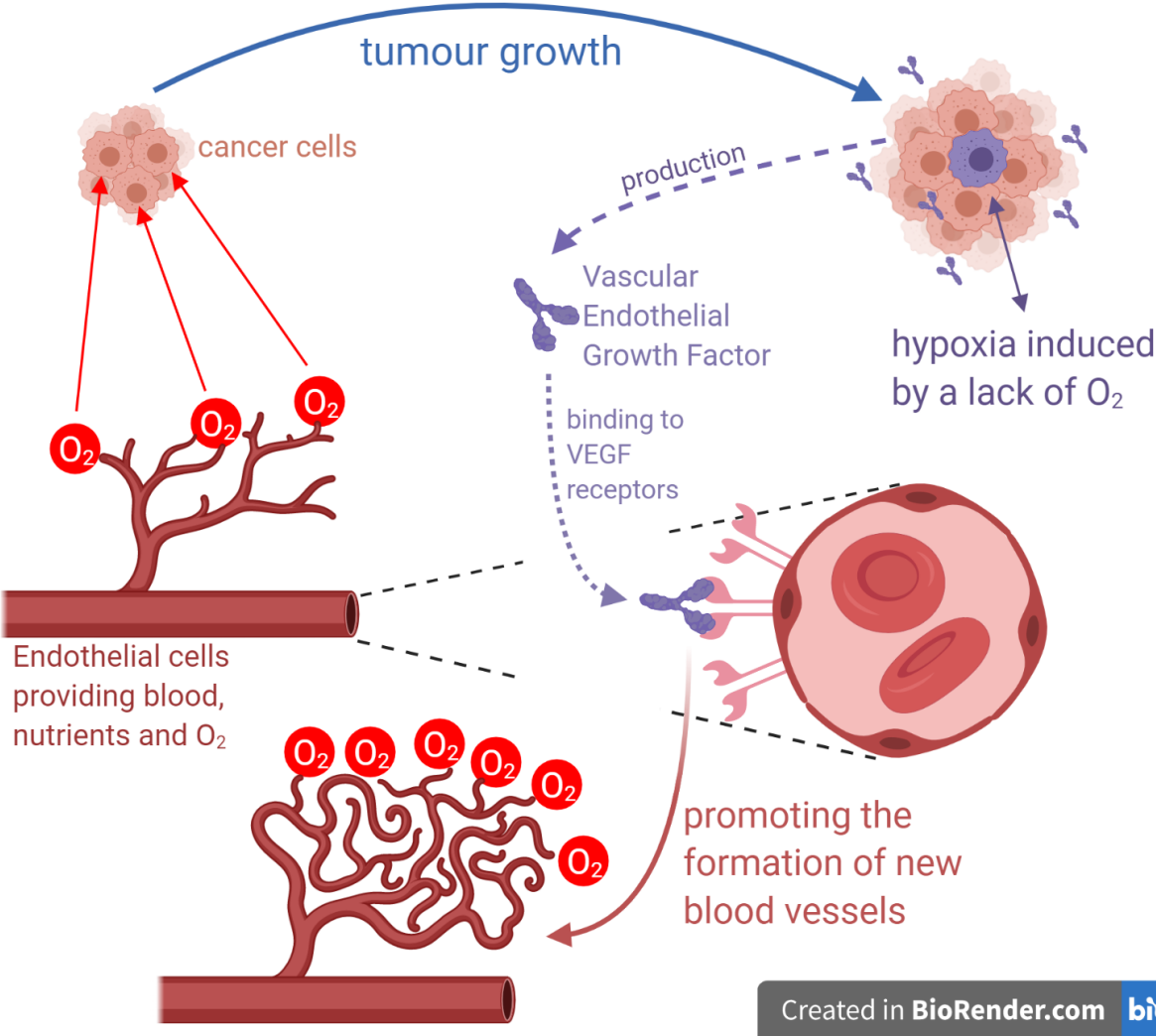
La recherche d'un traitement plus efficace reste une préoccupation majeure pour soigner un GBM. Dans cette recherche, on trouve de plus en plus d'essais autour des thérapies ciblées (*Lim et al.* 2018 [64]; *Kamran et al.* 2018 [51]) qui pourraient améliorer la survie des patients.

Angiogenèse induite par la tumeur

L'angiogenèse regroupe l'ensemble des processus biologiques qui expliquent la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau pré-existant. Ces processus ne se produisent pas seulement dans un contexte oncologique, mais il est connu que les cellules tumorales sont capables d'utiliser l'angiogenèse comme promoteur de la tumeur (*Kim and Lee* 2009 [54]). Une illustration du processus de l'angiogenèse induite par les cellules tumorales est disponible dans la Figure 2.

Pour leurs croissances, les cellules tumorales ont besoin de nutriments et de dioxygène O_2 qui proviennent des vaisseaux sanguins. Pendant la croissance tumorale, le cœur tumoral manque de O_2 ce qui crée une zone d'hypoxie au centre de la tumeur. L'hypoxie empêche la plupart des activités cellulaires, et est donc assimilée à un mécanisme de suppression tumorale. Pour se défendre contre l'hypoxie, les cellules hypoxiques produisent les facteurs pro-angiogenèse comme les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui sont les plus fréquents. Les facteurs pro-angiogenèse promeuvent l'angiogenèse, ce qui implique la production de nouveaux vaisseaux sanguins, et donc un plus grand apport en nutriments et en O_2 aux cellules tumorales.

Tumor-associated angiogenesis



Created in BioRender.com

FIGURE 2 – Illustration de l’angiogenèse induite par les cellules tumorales. Les cellules endothéliales constituent la surface des vaisseaux sanguins qui transportent les nutriments et le dioxygène O_2 dans le cerveau. À cause de la croissance tumorale, des cellules hypoxiques apparaissent par manque de O_2 . Les cellules hypoxiques produisent des facteurs de croissance vis-à-vis de l’angiogenèse, en majorité des facteurs de croissance de l’endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factors), qui forcent la création de nouveaux vaisseaux sanguins.

Autour des mathématiques

Analyse numérique

L'analyse numérique est une discipline à l'interface des mathématiques et de l'informatique. Cette discipline s'intéresse à la fois au fondement et à l'application en pratique des méthodes de résolution, par des opérations purement numériques, de problèmes d'analyse mathématique.

Plus formellement, l'analyse numérique est l'étude des algorithmes de résolution de problèmes numériques par des problèmes discrets en mathématiques continues (par opposition aux mathématiques discrètes). Dans le cadre de cette thèse, il s'agit principalement de trouver des solutions numériques à des équations différentielles qui proviennent de la biologie. En tant que branche des mathématiques appliquées, son développement est étroitement lié au développement des outils informatiques.

Système d'équations aux dérivées partielles (EDPs).

Une équation aux dérivées partielles (EDP) est une équation différentielle, c'est-à-dire une équation qui fait intervenir les dérivées successives d'une fonction, dont les solutions sont des fonctions dépendant de plusieurs variables. En mathématiques appliquées, les variables en question sont généralement le temps et l'espace.

Un système d'EDPs fait intervenir plusieurs EDPs auxquelles on joint plusieurs conditions. Les conditions peuvent être de différentes natures. On distingue les conditions dites "initiales", des conditions dites "aux bords".

Une condition initiale est une hypothèse du système qui nous donne une information ponctuelle en temps sur la solution. Par exemple, on sait que la solution f d'une EDP vérifie à l'instant $t = 0$: $f(t = 0, x) = \exp(-x^2)$ pour tout point x d'un domaine réel. Le plus souvent, l'information d'une condition initiale porte sur le temps initial du domaine temporel. Cependant, cela pourrait être à n'importe quel instant du domaine temporel.

Une condition aux bords intervient pour les systèmes où le domaine spatial admet des bords. Cette condition est une hypothèse sur le comportement spatial de la solution sur le bord du domaine. Par exemple, on peut supposer que la solution d'une EDP est nulle sur le bord du domaine (on parle de condition Dirichlet homogène), ou alors qu'il n'y a pas de flux sortant au domaine (on parle de condition de Neumann homogène), mais beaucoup d'autres choix sont possibles.

La plupart des systèmes d'EDPs n'admettent pas de solution explicite, on ne peut

alors qu’approcher numériquement la solution d’un tel système, grâce à des méthodes numériques utilisées en analyse numérique. Les questions récurrentes en mathématiques vis-à-vis des EDPs sont portées sur l’existence d’une solution, l’unicité des solutions et la régularité des solutions par rapport aux données. Dans le cadre de cette thèse, on s’intéresse majoritairement à l’approximation numérique de systèmes d’EDPs.

Système de type Keller-Segel

Un système de type Keller-Segel fait partie de la catégorie des systèmes d’EDPs. Ce type de système fait intervenir au moins deux espèces/quantités d’intérêts qui interagissent entre elles.

En biologie, les systèmes de type Keller-Segel sont utilisés majoritairement pour modéliser des phénomènes de chimiotaxie, c’est-à-dire, le mouvement des cellules induit par la présence d’un signal chimique. Il y a une large variété de modèles possibles, on peut citer ce travail (*Arumugam and Tyagi* 2021 [5]) qui énonce un nombre exhaustif de systèmes de type Keller-Segel.

Les applications en biologie de tels systèmes sont très nombreuses. On peut citer plusieurs études : l’interaction entre méthanogène et hydrogène (*Briley et al.* 2013 [14]), l’hétérogénéité phénotypique dans la sensibilité chimiotactique chez *E. coli* (*Salek et al.* 2019 [93]), ou encore l’aérotactisme chez les bactéries *Bacillus subtilis* (*Menolascina et al.* 2017 [71]).

Concrètement un système de type Keller-Segel a l’allure suivante :

$$\underbrace{\frac{\partial f}{\partial t}}_{\text{évolution temporelle de } f} \quad \underbrace{-\nabla \cdot (D\nabla f)}_{\text{diffusion de } f} \quad \underbrace{+\nabla \cdot (\Lambda f \nabla c)}_{\text{chimiotaxie de } f \text{ vers le maximum en } c} = \underbrace{R(f, c)}_{\text{termes de réaction}}$$

Dans un tel système, on a la présence d’un terme de diffusion, d’advection (chimiotaxie en langage mathématique), et potentiellement des termes de réaction. Dans l’exemple donné, la chimiotaxie oriente le déplacement de la quantité décrite par f selon le gradient de c , et comme le signe devant ce terme est "+", f se dirige vers le maximum en c . Les termes de réaction sont des termes qui ne font pas intervenir de dérivée partielle. En biologie, on y retrouve des termes relatifs à la reproduction cellulaire (par exemple mitose ou méiose), à la mort cellulaire (par exemple apoptose ou nécrose), etc.

D’un point de vue purement mathématique, l’étude de tel système n’est pas trivial. En effet, la présence du terme de chimiotaxie/advection complique largement les études théoriques du système : les espaces fonctionnels, les formulations variationnelles, ou en-

core les méthodes d'approximation se compliquent. Cette thèse n'étant pas uniquement focalisée sur l'étude de tels systèmes, on ne se focalisera pas sur l'écriture optimale des systèmes.

Systeme de Turing

Dans ses travaux, Alan Turing s'est beaucoup intéressé à la formation naturelle des patterns (rayures sur les tigres, taches sur les girafes, etc). Dans son ouvrage (*Turing* 1953 [114]), le chercheur explique mathématiquement l'apparition de tels phénomènes. Son explication se base sur l'étude de système d'EDPs de type réaction-diffusion (une EDP avec un terme de diffusion et un terme de réaction) entre deux quantités.

L'explication est la suivante : pendant la morphogénèse d'un organisme, par exemple un tigre, deux quantités, notées A et B , interagissent entre elles et sont responsables de la pigmentation des rayures. Par exemple si la quantité A est plus grande que 1 à une position du pelage, il y a un pigment noir, sinon le pelage reste orange. Pour des raisons d'équilibre, les quantités A et B sont vouées à atteindre un état d'équilibre et donc de prendre une valeur homogène et stationnaire (constante en espace et dans le temps).

Seulement Turing démontre que si une légère perturbation spatiale est présente autour de cet état d'équilibre, elle peut être instable pour la partie linéaire du problème. La perturbation va donc être propagée dans le temps et son amplitude augmentera exponentiellement vite (le pattern se forme). La partie non-linéaire intervient une fois que la perturbation est trop intense et va diriger le système vers une solution stationnaire mais non-homogène (le pattern est formé et stable). Une description plus complète et mathématique est donné dans ce livre (*Murray* 2003 [72]).

Un système de Turing est donc un système d'EDPs de réaction-diffusion entre deux quantités qui est capable de produire des patterns, on parle aussi de modèles de formation de patterns. Concrètement, l'allure d'un système de Turing est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{évolution temporelle de } A \\ \underbrace{\frac{\partial A}{\partial t}} \quad \underbrace{-d_A \nabla^2 A}_{\text{diffusion de } A} = \underbrace{R(A, B)}_{\text{termes de réaction}} \\ \\ \underbrace{\frac{\partial B}{\partial t}}_{\text{évolution temporelle de } B} \quad \underbrace{-d_B \nabla^2 B}_{\text{diffusion de } B} = \underbrace{S(A, B)}_{\text{termes de réaction}} \end{array} \right.$$

Les patterns formés par un tel système sont très sensibles aux coefficients de diffusion

d_A et d_B , ainsi qu'aux dérivées successives des termes de réaction $R(A, B)$ et $S(A, B)$. C'est pour cela que chaque application des systèmes de Turing a besoin de sa propre étude.

Dans le cadre de cette thèse, l'utilisation des systèmes de Turing peut être reliée à l'étude du GBM. La question est alors : est-ce que des patterns interviennent et peuvent donc se prédire dans la propagation du GBM chez un patient ? Il faut savoir qu'en pratique, il n'y a pas d'observation expérimentale de tels patterns (les patients décèdent avant ou les patients guérissent).

Problèmes inverses

La notion de problèmes inverses consiste à trouver les causes d'un modèle connaissant les conséquences. Cette approche permet notamment de calibrer les paramètres/coefficients d'un modèle à partir de données expérimentales. On appelle estimation états-paramètres (combined state and parameter estimation) la calibration jointe des variables d'états d'un modèle, c'est-à-dire les inconnues d'un système, et des paramètres/coefficients du même modèle. Ce type de problème est très répandu et a une communauté très active dans de nombreux domaines. On peut citer en exemple, la chimie (*Dochain* 2003 [28]), les systèmes dynamiques dans le secteur automobile (*Wenzel et al.* 2006 [119]; *Song et al.* 2019 [101]), ou en océanographie (*Simon et al.* 2015 [99]; *Rafiee et al.* 2011 [89]).

Typiquement, la méthode de résolution d'un problème états-paramètres est d'utiliser des Filtres de Kalman (KFs) (*Chui et al.* 2017 [22]). Cette approche est classique dans le milieu de l'assimilation de données et du contrôle optimal. Les KFs fonctionnent avec des systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO), c'est-à-dire avec des systèmes dépendant uniquement d'une variable temporelle (et non pas de l'espace). À l'origine, les filtres de Kalman ont été conçus pour des systèmes à dynamique linéaire, mais des améliorations dans la méthode ont permis de gérer des dynamiques non-linéaires. On peut citer par exemple les méthodes d'"Unscented Kalman filter" (UKF) (*Wan and Van Der Merwe* 2000 [117]) et de "Ensemble Kalman Filters" (EnKF) (*Evensen* 2003 [34]). Pour des systèmes d'EDPs les KFs ont besoin de méthodes plus raffinées.

Introduction des contributions de thèse

Contribution 1 : autour des questions de modélisation analytique, modélisation numérique et simulations du GBM chez un patient

En mathématiques, de nombreux modèles ont déjà été développés pour modéliser le comportement des tumeurs cérébrales gliales (englobant le GBM). On peut citer des modèles sphériques autour de systèmes d'EDPs (*Papadogiorgaki et al.* 2013 [83]; *Stein et al.* 2007 [103]; *Kim et al.* 2009 [56]). D'autres approches tournent autour de modèles de comportement élastique (*Subramanian et al.* 2019 [106]), ou encore de modèles de théories évolutives des jeux (*Basanta et al.* 2011 [8]).

Le diagnostic d'un GBM est tardif dans l'évolution du cancer : la tumeur avoisine un diamètre de 3 centimètres au moment du diagnostic. A ce stade, les cellules tumorales ont développé assez de mécanismes de promotions tumorales pour échapper au système immunitaire et proliférer dans le cerveau. Dans ce contexte, il est assez usuel de modéliser la croissance tumorale d'un GBM en se basant sur le phénomène de l'angiogenèse. On parle alors d'angiogenèse induite par la tumeur. Des modèles d'angiogenèse ont déjà été développés dans la communauté scientifique : avec des systèmes d'EDPs (*Vilanova et al.* 2017 [115]; *Mantzaris et al.* 2004 [68]; *Schugart et al.* 2008 [96]; *Colin et al.* 2015 [23]), avec l'ajout de processus stochastiques (*Travasso et al.* 2011 [113]), ou travaillant à l'échelle mésoscopique (*Spill et al.* 2015 [102]).

Cependant, on va présenter ici un modèle amélioré d'angiogenèse induite par la tumeur en se basant sur des IRMs (Imagerie à Résonance Magnétique) de patient, et en prenant en compte les différents traitements qui sont administrés en pratique. En effet, les IRMs sont obligatoires pour confirmer un diagnostic de GBM (*Villanueva-Meyer et al.* 2017 [116]). De plus, les méthodes numériques actuelles permettent d'extraire beaucoup d'information des IRMs, par exemple des techniques de deep learning sont utilisées pour de l'extraction de données médicales (*Lundervold and Lundervold* 2019 [66]). Avec des outils numériques comme CaPTK (*Bakas et al.* 2017 [6]; *Pati et al.* 2019 [84]), il est aussi possible d'obtenir des segmentations automatiques des GBM à partir d'IRMs.

D'autres sources de données existent : des études récentes ont démontré que l'on peut extraire des informations phénotypiques des tumeurs à partir de données immunohistochimiques. Par exemple, on peut identifier le sous-type du GBM (*Orzan et al.* 2020 [77]). Dans cette thèse, nous n'utiliserons pas de données immunohistochimiques, mais seulement des IRMs.

Numériquement, travailler sur un IRM est un véritable challenge. Les schémas numériques usuels en biologie sont de type volumes finis, car ils sont consistants avec la notion de flux. Cependant, des schémas classiques de type volumes finis, comme ceux basés sur du TPFA (Two Point Flux Approximation), ne peuvent pas conserver la positivité des solutions numériques sans contrainte sur le maillage. Un maillage issu d'un IRM ne satisfait en général pas ce type de contrainte. On a alors besoin d'utiliser des méthodes plus raffinées pour pouvoir assurer la positivité des solutions. Notre approche se base sur un schéma CVFE (Control Volume Finite Element) dans lequel l'utilisation de flux numériques non-linéaires de type Godunov permet d'assurer la positivité des solutions.

Pour décrire le plus fidèlement possible le comportement des cellules tumorales d'un patient atteint GBM à partir de son diagnostic, nous devons prendre en compte les différents traitements dans le modèle. Actuellement, les patients atteints d'un GBM sont soignés grâce à de la chirurgie et à un traitement combinant radiothérapie et TMZ (chimiothérapie). On considérera donc uniquement ces traitements dans notre modèle. Les premiers modèles autour des gliomes s'intéressaient à la modélisation de la chimiothérapie et de la chirurgie (*Tracqui et al.* 1995 [112] ; *Woodward et al.* 1996 [120]). Depuis, des modèles plus robustes ont été développés : sur l'impact de la chimiothérapie sur des cellules hypoxiques (*Hinow et al.* 2009 [44]), sur l'hétérogénéité de l'action de la chimiothérapie (*Swanson et al.* 2003 [108]), sur la chirurgie et la radiothérapie avec un modèle d'haptotaxie (*Enderling et al.* 2010 [33]), sur l'impact de la chimiothérapie et la radiothérapie sur des gliomes de grade faible (*Ribba et al.* 2012 [91]), sur l'utilisation de traitements anti-angiogénèse avec un modèle de type grow-or-go (*Saut et al.* 2014 [95]), sur la propagation des métastases (*Benzekry et al.* 2012 [10]), sur l'utilisation d'agents anti-invasifs sur des tumeurs solides (*Ribba et al.* 2006 [90]), et enfin sur l'impact des immunothérapies pour des gliomes (*Banerjee et al.* 2015 [7]). Modéliser les traitements va nous permettre de comparer leurs impacts théoriques (car modèle théorique) sur la croissance du GBM par rapport aux connaissances empiriques issues de la médecine.

Tout cela résulte en un système d'équations différentielles non-linéaires de 4 équations avec 4 inconnues : la densité en cellules tumorales (u), la concentration en dioxygène (c), la densité en cellules endothéliales (u_e) et la concentration en facteurs de croissance des

cellules endothéliales (v)

$$\begin{aligned}\partial_t u - \nabla \cdot (\Lambda_1(x)(a(u)\nabla u - \chi_1(u)\nabla c)) &= \rho_1 h(c) f_{u_T}(u) - \beta_1 u - T_{treat}(t, u), \\ \partial_t c - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) &= \alpha_2 u_e - \beta_2 c - \gamma_2 u c, \\ \partial_t u_e - \nabla \cdot (\Lambda_3(x)(a(u_e)\nabla u_e - \chi_3(u_e)\nabla v)) &= \rho_3 f_{u_T}(u_e) - \beta_3 u_e, \\ \partial_t v - \nabla \cdot (D_4 \nabla v) &= \alpha_4 g(c) u - \beta_4 v - \gamma_4 u_e v.\end{aligned}$$

Dans ce modèle, $\Lambda_{1,3}$ correspond au tenseur de diffusion anisotrope des cellules dans le cerveau. $D_{2,4}$ sont aussi des tenseurs de diffusion, mais isotropes dans le cerveau, relatifs aux protéines. La fonction a décrit l'influence des cellules sur le processus de diffusion. Pareillement, les fonctions χ et f_{u_T} décrivent l'influence des cellules sur les processus de chimiotaxie et de croissance, respectivement. Enfin, la fonction T_{treat} regroupe l'ensemble des termes relatifs aux traitements appliqués sur les cellules tumorales.

Nous avons construit un schéma numérique capable d'assurer des propriétés de positivité malgré le fait d'avoir un maillage non contraint, car ayant la géométrie d'un cerveau.

Le schéma numérique consiste ainsi à approximer les valeurs de u , c , u_e et v aux sommets du maillage ($\{x_K\}_{K \in \vartheta}$) pour tout temps discret ($\{t_n\}_{0 \leq n \leq N}$). On utilise la notation w_K^n pour l'approximation de $w(x_K, t_n)$, où $w = u, c, u_e$ ou v . Le schéma CVFE prend la forme suivante : résoudre pour tout sommet K du maillage et pour tout $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$

$$\begin{aligned}\circ \frac{m_K}{\delta t} (u_K^{n+1} - u_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_K^{n+1} - u_L^{n+1}) \\ - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) = m_K \rho_1 h(c_K^{n+1}) f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_K^{n+1}) \\ - m_K \beta_1 u_K^{n+1} - m_K T_{treat}(t_{n+1}, u_K^{n+1}),\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\circ \frac{m_K}{\delta t} (c_K^{n+1} - c_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{n+1} (p(c_K^{n+1}) - p(c_L^{n+1})) \\ = m_K \alpha_2 u_{e,K}^{n+1} - m_K \beta_2 c_K^{n+1} - \gamma_2 u_K^{n+1} c_K^{n+1},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \circ \frac{m_K}{\delta t} (u_{e,K}^{n+1} - u_{e,K}^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{n+1} (u_{e,K}^{n+1} - u_{e,L}^{n+1}) \\
& \quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{n+1} \tilde{\mu}_{KL}^{n+1} (v_K^{n+1} - v_L^{n+1}) \\
& \hspace{20em} = m_K \rho_3 f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{e,K}^{n+1}) - m_K \beta_3 u_{e,K}^{n+1}, \\
& \circ \frac{m_K}{\delta t} (v_K^{n+1} - v_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{n+1} (p(v_K^{n+1}) - p(v_L^{n+1})) \\
& \hspace{10em} = m_K \alpha_4 g(c_K^{n+1}) u_K^{n+1} - m_K \beta_4 v_K^{n+1} - \gamma_4 u_{e,K}^{n+1} v_K^{n+1}.
\end{aligned}$$

Dans le système précédent, les matrices de diffusion $(\Lambda_{KL}^{(1)}, D_{KL}^{(2)}, \Lambda_{KL}^{(3)}$ et $D_{KL}^{(4)})$ sont approximées par une méthode de type éléments finis, les quantités a_{KL}^{n+1} , \tilde{a}_{KL}^{n+1} , η_{KL}^{n+1} et $\bar{\eta}_{KL}^{n+1}$ sont des approximations de Godunov, et les termes convectifs $(\mu_{KL}^{n+1}$ et $\tilde{\mu}_{KL}^{n+1})$ sont approximés par un schéma amont. La description détaillée du schéma CVFE est indiquée dans le Chapitre 2.

Un tel schéma numérique peut être résolu numériquement avec une méthode de Newton. Cette résolution est cependant très consommatrice en temps et en ressource informatique, car les quatre équations sont couplées. Pour résoudre cette problématique, on a développé un algorithme itératif qui, dans la pratique, est très efficace pour calculer la solution $(u^{n+1}, c^{n+1}, u_e^{n+1}, v^{n+1})$. Cet algorithme permet de découpler les quatre systèmes (relatifs à u^{n+1} , c^{n+1} , u_e^{n+1} et v^{n+1}), on résout alors quatre systèmes indépendants, ce qui est plus efficace que de résoudre un seul système quatre fois plus grand. On démontre par ailleurs que la positivité des solutions est conservée pendant les itérations de l'algorithme.

Des simulations numériques ont été effectuées en modélisant tous les différents traitements usuels pour un GBM : chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Tout cela nous permet d'observer le comportement de la tumeur en fonction de la combinaison de traitements utilisés. Les simulations montrent un comportement réaliste qui s'aligne avec les connaissances empiriques issues de la médecine. Ces simulations numériques sont disponibles à l'adresse <https://www.youtube.com/watch?v=vJkMJ5bNoWA>. De manière générale, les résultats de cette première partie sont regroupés dans l'article (Alonzo et al. 2022 [1]) et fait l'objet des chapitres 2 et 3.

Contribution 2 : autour de la formulation et de la résolution de problèmes inverses provenant de modèles de réaction-diffusion à 2 espèces

Même si beaucoup de problèmes d'assimilation de données fonctionnent sur des systèmes de type EDO, d'autres proviennent de système de type EDP. Parmi ces systèmes d'EDP, on a des problèmes de type réaction-diffusion. Ce type de problème intervient beaucoup en biologie (*Murray* 2002 [73]; *Jones et al.* 2009 [50]).

Par ailleurs, en biologie, la nécessité de devoir résoudre des problèmes d'assimilation de données provient de la notion de médecine personnalisée. Dans ce contexte, on s'intéresse à utiliser les données d'un patient pour guider sa prise en charge par rapport à la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi de sa maladie (*NIH* 2022 [75]).

Des travaux existent déjà sur la résolution de problèmes de calibration états-paramètres autour de systèmes de type EDP dans le contexte de la modélisation tumorale (*Swanson et al.* 2000 [107]; *Konukoglu et al.* 2009 [59]; *Rochoux et al.* 2018 [92]; *Hogea et al.* 2008 [45]; *Grenier et al.* 2014 [41]).

L'utilisation de données "réelles" impose d'utiliser des méthodes qui fonctionnent avec peu de données disponibles dans le temps. En effet, on ne peut pas espérer, dans un contexte réaliste, d'obtenir un IRM d'un patient tous les jours sur une longue période de temps. Une solution pour résoudre ce problème est de faire de l'interpolation des données pour faire comme si on avait des données disponibles à chaque instant. Il est méthodologiquement plus simple de résoudre un problème inverse dans ce cas. Il ne reste alors qu'à avoir une méthode d'interpolation des données performantes comme celle proposée dans ce papier (*Collin et al.* 2021 [24]).

Un autre problème pour la résolution de problèmes inverses basée sur des systèmes d'EDPs, est le coût algorithmique propre à la résolution du système originel. En effet, pour chaque calibration des paramètres, il est souvent nécessaire de devoir à nouveau résoudre le système originel avec les nouveaux paramètres pour évaluer la qualité (en un certain sens) de la calibration. Résoudre un système d'EDPs peut déjà être très consommateur en temps et en espace, il est alors très important en pratique de minimiser, ou au moins de contrôler, le nombre de résolutions du système. De nombreux travaux portent sur la réduction du nombre d'appels aux résolutions coûteuses. On se réfère au travail de (*Grenier et al.* 2018 [42]) pour l'amélioration d'une méthode d'estimation de paramètres populationnelle, grâce à la combinaison d'un algorithme classique pour le domaine (SAEM) et

de méthodes de krigeage pour limiter les coûts de résolution du système originel.

Dans notre travail, nous développons une méthode pour résoudre des problèmes inverses autour des modèles de type réaction-diffusion sans recourir à de l'interpolation de données. Cette méthode permet de calibrer à la fois un vecteur d'état (Ψ) et un ensemble de paramètres (η) d'un modèle quand on obtient des données issues d'un processus de mesure.

Un apport majeur de notre travail est d'autoriser des erreurs potentielles dans les choix de modélisation du modèle. En effet, la plupart des problèmes liés au contrôle optimal font l'hypothèse que la formulation du modèle est correcte. Pourtant, il n'est pas rare qu'un modèle soit, en réalité, la simplification d'un système bien plus complexe, ou alors que certains coefficients, supposés corrects, soient légèrement incorrects. Pour toutes ces raisons, nous autorisons dans ce travail, d'avoir des erreurs dans les choix de modélisation et non pas seulement au niveau de la condition initiale et des paramètres.

Nous illustrons notre méthode sur deux modèles : un système de type Keller-Segel qui fait le lien avec la première contribution

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) = g_1(u, c, \theta) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = g_2(u, c, \theta) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ u(t=0, x) = u_0(x), \quad c(t=0, x) = c_0(x) & , \forall x \in \Omega, \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, \quad D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega, \end{cases}$$

et un système de Turing qui produit des patterns en espace

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A = \mu f_1(A, B) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B = \mu f_2(A, B) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ A(t=0, x) = A_0(x), \quad B(t=0, x) = B_0(x) & , \forall x \in \Omega \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \quad \nabla B \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega. \end{cases}$$

Dans notre approche, les problèmes inverses sont écrits comme des problèmes d'optimisation dont l'objectif est de minimiser trois sources d'erreurs : sur les choix de modélisation, sur les connaissances de la condition initiale, et sur la différence entre les prédictions du modèle et les mesures. On attribue à chaque source d'erreurs une matrice de covariance (respectivement K_{qq} , K_{aa} et Σ_{cc}) qui traduit notre confiance par rapport aux choix de modélisation, la calibration de l'état initial et des erreurs de mesure. Plus nous sommes

confiants dans nos choix, plus la variance associée est faible.

La résolution de ces problèmes inverses se base sur la réécriture sous forme variationnelle et se conclut par la résolution de deux systèmes d'EDPs et avec une contrainte qui correspond à l'annulation d'une fonction vectorielle. Cette résolution passe par la définition d'un problème adjoint de variable λ . Le problème direct et le problème adjoint correspondent aux deux systèmes d'EDPs précédemment énoncés. La contrainte vectorielle provient du fait que les coefficients optimisent les sources d'erreurs.

En considérant $\theta = (\rho, \delta, \alpha, \beta, \gamma)$ pour le modèle de Keller-Segel, concrètement, nous montrons qu'une solution de ce problème inverse est une solution $(u^*, c^*, \lambda^*, \theta^*)$ qui résout le système couplé suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) = g_1(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_1 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = g_2(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_2 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ u(t = 0, x) = u_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_1, c(t = 0, x) = c_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_2 & , \forall x \in \Omega, \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \lambda_1) - D_1 \chi \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 = -\frac{\partial g_1}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_1}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_1 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \lambda_2) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \lambda_1) = -\frac{\partial g_2}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_2}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_2 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \lambda(t = t_f, x) = 0 & , p.p. x \in \Omega, \\ (D_1 \nabla \lambda_1 - D_1 \chi \lambda_1 \nabla c) \cdot \vec{n} = (D_2 \nabla \lambda_2 - D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \cdot \vec{n} = 0 & , p.p.(t, x) \in I \times \partial\Omega, \end{cases}$$

$$\mathcal{G}(\theta, u, c, \lambda) = \int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial \rho} & \frac{\partial g_1}{\partial \delta} & \frac{\partial g_1}{\partial \alpha} & \frac{\partial g_1}{\partial \beta} & \frac{\partial g_1}{\partial \gamma} \\ \frac{\partial g_2}{\partial \rho} & \frac{\partial g_2}{\partial \delta} & \frac{\partial g_2}{\partial \alpha} & \frac{\partial g_2}{\partial \beta} & \frac{\partial g_2}{\partial \gamma} \end{bmatrix}^T \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} dt dx = 0_{\mathbb{R}^5},$$

et qu'une solution du système de Turing, en considérant $\vartheta = (d, \mu)$, est une solution $(A^*, B^*, \lambda^*, \vartheta^*)$ qui résout le système couplé suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A = \mu f_1(A, B) + (K_{qq} \lambda)_1 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B = \mu f_2(A, B) + (K_{qq} \lambda)_2 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ A(t = 0, x) = A_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_1, B(t = 0, x) = B_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_2 & , \forall x \in \Omega, \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \nabla B \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega, \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla^2 \lambda_1 = -\mu \frac{\partial f_1}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_1}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_1 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - d \nabla^2 \lambda_2 = -\mu \frac{\partial f_2}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_2}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_2 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \lambda_1(t = t_f, x) = \lambda_2(t = t_f, x) = 0 & , p.p.(x) \in \Omega, \\ \nabla \lambda_1 \cdot \vec{n} = \nabla \lambda_2 \cdot \vec{n} = 0 & , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega, \end{cases}$$

$$\mathcal{F}(\vartheta, A, B, \lambda) = \int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} 0 & f_1(A, B) \\ \nabla^2 B & f_2(A, B) \end{bmatrix}^T \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} dt dx = 0_{\mathbb{R}^2}.$$

Les systèmes précédents sont difficiles à résoudre numériquement, car le problème direct a une condition initiale en t_0 alors que le problème adjoint a une condition initiale au temps final t_f . Cela implique que pour résoudre le problème direct et adjoint en même temps, il faut résoudre les deux systèmes globalement en temps. Pour pallier ce problème, nous construisons une méthode de résolution numérique des précédents systèmes et nous l'évaluons à partir de données synthétiques (à l'instar de données expérimentales), c'est-à-dire que les données sont générées artificiellement à partir de notre modèle.

Notre méthode numérique permet de résoudre séparément le problème direct et le problème adjoint. Pour cela, on utilise un algorithme itératif qui résout successivement le problème direct dans son entièreté (en temps et en espace), puis le problème adjoint dans son entièreté (en temps et en espace). On utilise à chaque itération la solution précédente du problème adjoint pour résoudre le problème direct (pour résoudre le problème adjoint, on utilise la solution précédente du problème direct). Dans ce cadre, la résolution du problème direct (ou du problème adjoint) est beaucoup plus facile. Nous décrivons la résolution spatiale de ces systèmes dans les algorithmes correspondants dans le chapitre 2.

L'estimation paramétrique des différents systèmes s'obtient grâce à la contrainte vectorielle. Notre stratégie numérique pour obtenir cette contrainte, est d'utiliser une méthode de Newton-Raphson où chaque itéré du procédé utilise l'algorithme itératif précédemment décrit pour associer la variable d'état (Ψ) et la variable adjointe (λ) à l'itéré (itéré qui est une estimation des coefficients).

La méthode numérique fonctionne avec des données synthétiques et nous faisons une étude des hyperparamètres de la méthode pour identifier leurs influences sur la résolution numérique en pratique.

Listes des productions scientifiques

Plusieurs contributions sont issues de ce travail : un article publié dans une revue internationale :

- Alonzo, F., Serandour, A.A. & Saad, M. Simulating the behaviour of glioblastoma multiforme based on patient MRI during treatments. *J. Math. Biol.* 84, 44 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00285-022-01747-x>

un article soumis à *Journal of Computational and Applied Mathematics* :

- Alonzo, F. & Dia B. & Saad, M. Combining state and parameter estimation problems for reaction-diffusion models : Application to the Keller-Segel system and to the pattern formation system.

PRÉPARATION À L'ÉTUDE DU GLIOBLASTOME MULTIFORME

Ce chapitre est un résumé des différentes connaissances utiles pour faire de la recherche sur le GBM. On introduit un échantillon des connaissances nécessaires pour aborder sereinement le domaine.

On débute par donner des sources de données disponibles sur internet. On a identifié trois bases de données pertinentes pour l'étude du GBM. On discute ensuite de l'avancée des méthodes numériques autour de la segmentation automatique d'IRM qui nous permet, en tant que mathématicien, de ne pas devoir avoir un radiologue obligé d'analyser des IRMs pour nous. Par la suite, on donne un résumé non-exhaustif de tous les modèles, puis de tous les coefficients, qui ont déjà été étudiés et utilisés pour des patients atteints de GBM (ou qui pourrait s'appliquer au GBM). Ces résumés nous ont surtout permis de poser les différents modèles que nous utilisons et de paramétrer nos simulations. Enfin, nous parlons des perspectives des thérapies ciblées pour le GBM. A l'heure actuelle, il s'agit de la meilleure piste de recherche en médecine pour améliorer l'efficacité du traitement administré aux patients atteints de GBM. Des résultats donnés ici pourraient ne plus être d'actualité assez rapidement, car plusieurs essais cliniques sont toujours en cours.

1.1 Outils numériques autour du GBM

1.1.1 Base de données publiques

Dans le cadre de cette thèse, on utilise des données provenant de bases de données publiques. Nous avons donc eu l'occasion de rechercher les différentes bases de données existantes avec des IRMs de patients atteints d'un GBM. On présente ici trois bases de données : CPTAC-GBM, Ivy GAP et TCGA-GBM.

CPTAC-GBM

Cette base de données (*CPTAC-GBM* 2020 [25]) contient des sujets de la cohorte CPTAC-GBM (Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium Glioblastoma Multiforme) du National Cancer Institute. CPTAC est un effort national visant à accélérer la compréhension de la base moléculaire du cancer grâce à l'application de l'analyse à grande échelle du protéome et du génome, ou protéogénomique. Les images radiologiques et pathologiques des patients du CPTAC sont collectées et rendues publiques par The Cancer Imaging Archive pour permettre aux chercheurs d'étudier les phénotypes du cancer qui peuvent être corrélés aux données protéomiques, génomiques et cliniques correspondantes.

L'imagerie radiologique est recueillie à partir de l'imagerie standard de soins effectuée sur les patients immédiatement avant le diagnostic pathologique, et à partir d'examens de suivi, le cas échéant. Pour cette raison, les ensembles de données d'images radiologiques sont hétérogènes en termes de modalités de scanner, de fabricants et de protocoles d'acquisition. La cohorte contient ainsi 66 patients au total dont 57 avec plusieurs examens dans le temps (d'autres patients peuvent être ajoutés dans le futur).

En plus de donner accès à des IRMs de patient, la base de données donne aussi des renseignements protéomiques sur les patients. Cela est très utile dans un long terme, si l'on doit ajouter des facteurs protéomiques dans l'analyse du comportement du GBM. Il existe deux principaux types d'études protéomiques : la protéomique de découverte et la protéomique ciblée. Le terme "protéomique de découverte" fait référence à l'identification et à la quantification "non ciblées" d'un nombre maximal de protéines dans un échantillon biologique ou clinique. Le terme « protéomique ciblée » fait référence à des mesures quantitatives sur un sous-ensemble défini de protéines totales dans un échantillon biologique ou clinique, souvent après l'achèvement d'études de découverte en protéomique pour confirmer les cibles intéressantes sélectionnées.

Ivy GAP

Le projet Ivy Glioblastoma Atlas (Ivy GAP) (*IvyGAP* 2020 [47]) est un partenariat de collaboration entre Ben and Catherine Ivy Foundation, l'Allen Institute for Brain Science et le Ben et Catherine Ivy Center pour le traitement avancé des tumeurs cérébrales. Le but du projet est de fournir des ressources en ligne pour les scientifiques et les médecins dédiés au développement de traitements innovants et des diagnostics qui amélioreront la qualité de vie et la survie des patients atteints d'un cancer du cerveau. Ces ressources permettent

l'exploration des bases anatomiques et génétiques de glioblastome aux niveaux cellulaires et moléculaires.

La base de données contient des IRMs relatifs à 39 patients. Les mesures d'imagerie sont prises à différents instants dans la pathologie. Comme pour la base de données CPTAC-GBM, l'avantage sur le long terme de cette base de données est la disponibilité de données génomiques (ici avec la disposition des coupes de tissus) pour coupler les différentes sources d'information.

TCGA-GBM

La collecte de données de l'Atlas du génome du cancer sur le glioblastome multiforme (TCGA-GBM) (*TCGA-GBM* 2020 [110]) fait partie d'un effort plus large visant à créer une communauté de recherche axée sur la connexion des phénotypes du cancer aux génotypes en fournissant des images cliniques correspondant aux sujets de l'Atlas du génome du cancer (TCGA). Les données cliniques, génétiques et pathologiques résident dans le portail de données Genomic Data Commons (GDC) tandis que les données radiologiques sont stockées dans The Cancer Imaging Archive (TCIA).

La base de données contient les radiologies de 25 patients, il n'y a qu'un seul examen de renseigné pour chaque patient contrairement aux deux autres bases de données précédemment introduites.

1.1.2 Analyses automatiques d'IRMs

Plateforme-logiciel CaPTk

CaPTk (*Bakas et al.* 2017 [6] ; *Pati et al.* 2019 [84]) est une plate-forme logicielle, écrite en C++, pour l'analyse d'images radiographiques du cancer, se concentrant actuellement sur le cancer du cerveau, du sein et du poumon. CaPTk intègre des outils avancés et validés exécutant divers aspects de l'analyse d'images médicales qui ont été développés dans le contexte d'études de recherches cliniques actives et de collaborations visant à répondre à des besoins cliniques réels. En mettant l'accent sur le fait d'être un visualiseur d'images très léger et efficace et d'éliminer la condition préalable à une formation informatique substantielle, CaPTk vise à faciliter la traduction rapide d'algorithmes informatiques avancés en flux de travail de routine pour la quantification clinique, l'analyse, la prise de décision et la création de rapports.

Son objectif à long terme est de fournir une technologie largement utilisée qui utilise des analyses d'imagerie avancées pour la prédiction, le diagnostic et le pronostic du cancer, ainsi que pour mieux comprendre les mécanismes biologiques du développement du cancer.

Le package tire parti de la valeur de l'analyse d'imagerie quantitative ainsi que de l'apprentissage automatique pour dériver des signatures d'imagerie phénotypiques, basées sur une fonctionnalité à deux niveaux. Au premier niveau, des algorithmes d'analyse d'images sont utilisés pour extraire un riche panel de caractéristiques diverses et complémentaires, telles que des histogrammes d'intensité multiparamétriques, des variables texturales, morphologiques et cinétiques, la connectomique et des modèles spatiaux. Au deuxième niveau, ces caractéristiques radiomiques sont introduites dans des modèles d'apprentissage automatique multi-variables pour produire des biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs.

Pour l'analyse d'IRMs de patient atteint d'un GBM, cet outil est très intéressant et assez développé pour être utilisé. Concrètement, le logiciel contient des méthodes de pré-processing d'IRMs (débruitage, normalisation, etc) et des méthodes de segmentation. Cela permet d'avoir une méthode numérique validée en amont de CaPTk pour faire de la cartographie d'un cerveau. Concrètement, on a accès à un radiologue numérique pour identifier les différentes zones tumorales. Le logiciel est très ouvert pour des nouveaux apports de la communauté scientifique et il est très facile de contacter les développeurs. On peut très bien imaginer développer un module d'analyse complémentaire et de l'inclure directement dans l'outil CaPTk.

Segmentation automatique

Les avancées majeures de ces dernières années dans l'analyse d'image et l'apprentissage profond (deep learning en anglais), ont révolutionné l'analyse des imageries médicales. En 2021, autour de 700 articles sont associés à la recherche "brain tumor segmentation" et "deep learning" sur Scopus¹. En effet, les techniques d'apprentissage profond sont très efficaces pour faire de l'analyse d'IRM, notamment pour faire de la segmentation. Le logiciel CaPTk, précédemment introduit, utilise ce type de méthode pour segmenter les images d'IRM.

En plus de la recherche technique des méthodes de segmentation automatique, des concours sont organisés régulièrement pour construire des méthodes d'apprentissage profond de plus en plus efficaces avec des données réelles. On peut citer le concours BraTS

1. lien vers le site internet Scopus

(Multimodal Brain Tumor Segmentation Challenge), qui met à disposition de tout le monde la banque de données d'IRM à analyser.

Dans ce contexte, il est naturel de pouvoir supposer d'avoir des lectures fiables d'IRM sans consultation explicite de radiologue. Cela ne pénalise pas les équipes de recherche en mathématiques appliquées ne disposant pas directement d'une équipe de radiologue. De plus, les méthodes d'apprentissage profond sont associées avec des taux d'erreurs, ce qui n'est pas le cas d'un radiologue. On peut alors évaluer quantitativement la fiabilité d'une mesure avec ces méthodes.

1.2 Résumé non-exhaustif des modélisations en oncologie

En oncologie, mais plus largement en biologie, on favorise énormément l'écriture des systèmes EDPs sous forme parabolique (et non hyperbolique ou elliptique). En effet, la forme parabolique permet d'interpréter les différents termes comme de flux, ce qui a un sens avec des variables biologiques. On peut donc observer une grande diversité des formulations possibles pour chaque fonction biologique. On donne ici un résumé, qui n'a pas l'ambition d'être une synthèse complète de la discipline, mais qui peut récapituler les modélisations les plus communes en oncologie.

Dans la suite de ce résumé, u représente la densité en cellules tumorales qui peut varier en temps et en espace, c représente la concentration d'une entité chimique (dioxygène et/ou glucose) qui peut aussi varier en temps et en espace. Toutes les autres lettres utilisées font référence à des constantes, sauf s'il apparaît explicitement qu'elles dépendent de l'espace (x) et/ou du temps (t).

Prolifération des cellules

On décrit ici les différentes façons de modéliser la prolifération des cellules tumorales (cela englobe les processus de mitose). Mathématiquement, il s'agit d'un terme de réaction qui accroît la densité des cellules tumorales. Les modélisations communes sont les suivantes :

- $r \times u$ (*Bubba et al.* 2019 [15]; *Kim et al.* 2009 [56]; *Harpold et al.* 2007 [43]; *Nargis et al.* 2018 [74])

- $r \times u(1 - \frac{u}{u_{\max}})$ (*Stein et al.* 2007 [103]; *Mallet and Pettet* 2006 [67]; *Wang et al.* 2009 [118]; *Banerjee et al.* 2015 [7]; *Hinow et al.* 2009 [44]; *Perumpanani and Byrne* 1999 [85]; *Kim and Friedman* 2010 [55]; *Gerisch and Chaplain* 2008 [38]; *Domschke et al.* 2014 [29]; *Papadogiorgaki et al.* 2013 [83]; *Eisenberg et al.* 2011 [31]; *Khajanchi* 2018 [52]; *Kolev and Zubik-Kowal* 2011 [58]; *Eftimie et al.* 2017 [30]; *Khajanchi and Banerjee* 2017 [53]; *Enderling et al.* 2010 [33]; *Jbabdi et al.* 2005 [48]; *Jiang et al.* 2014 [49]; *Painter et al.* 2010 [82]; *Matzavinos and Chaplain* 2004 [69])
- $r \times u^\delta(1 - \frac{u}{u_{\max}})$, $\delta \geq 1$ (*Xu et al.* 2017 [121])
- $r \times u(1 - \beta \log(u))$ (*Bratus et al.* 2014 [13])

Diffusion / Migration aléatoire des cellules

On décrit les différentes façons de modéliser la diffusion des cellules tumorales. Mathématiquement, il s'agit d'un terme de diffusion qui nécessite un opérateur différentiel d'ordre 2 en espace. Les modélisations communes sont les suivantes :

- $D\nabla^2 u$ (*Bubba et al.* 2019 [15]; *Kim et al.* 2009 [56]; *Stein et al.* 2007 [103]; *Perumpanani and Byrne* 1999 [85]; *Eisenberg et al.* 2011 [31]; *Kolev and Zubik-Kowal* 2011 [58]; *Enderling et al.* 2010 [33]; *Jiang et al.* 2014 [49]; *Matzavinos and Chaplain* 2004 [69]; *Armstrong et al.* 2006 [4]; *McDougall et al.* 2012 [70]; *Gallaher et al.* 2014 [37]; *Painter* 2009 [81]; *Knútsdóttir et al.* 2014 [57])
- $\nabla \cdot (D(x)\nabla u)$ (*Kim and Friedman* 2010 [55]; *Gerisch and Chaplain* 2008 [38]; *Domschke et al.* 2014 [29]; *Jbabdi et al.* 2005 [48]; *Harpold et al.* 2007 [43]; *Branco et al.* 2014 [12])
- $\nabla \cdot (D(x)(1 - u)\nabla u)$ (*Papadogiorgaki et al.* 2013 [83])
- $\nabla \cdot ((D_1(u - u_c)^+ + D_2)\nabla u)$ (*Hinow et al.* 2009 [44])
- $\nabla \cdot ((D_m(1 - \frac{1}{|\Omega|}\beta \int_\Omega u \, dx) + D_p)\nabla u)$ (*Wang et al.* 2009 [118])
- $\nabla \cdot (Du\nabla u)$ (*Mallet and Pettet* 2006 [67])
- $D\nabla \cdot (u\nabla \log(\frac{u}{r}))$ (*Levine et al.* 2000 [63])
- $\nabla \cdot (D(x)u^{2\alpha}\nabla u)$ (*Bratus et al.* 2014 [13])

Chimiotaxie

La chimiotaxie décrit le mouvement des cellules tumorales en réponse à un stimulus d'origine chimique. Mathématiquement, il s'agit d'un terme de convection qui nécessite

aussi un opérateur différentiel en espace. En revanche, il nécessite deux quantités d'intérêt, ici les cellules tumorales et les nutriments. Les modélisations communes sont les suivantes :

- $\chi \nabla \cdot (u(1 - \frac{u}{u_{\max}}) \nabla c)$ (*Bubba et al.* 2019 [15]; *Painter* 2009 [81])
- $\chi \nabla \cdot (u \exp^{-\frac{u}{u_{\max}}} \nabla c)$ (*Bubba et al.* 2019 [15])
- $\chi \nabla \cdot (\frac{u}{1+\xi c} \nabla c)$ (*McDougall et al.* 2012 [70])
- $\chi \nabla \cdot (\frac{u}{1+\lambda|\nabla c|^2} \nabla c)$ (*Kim et al.* 2009 [56]; *Kim and Friedman* 2010 [55]; *Eisenberg et al.* 2011 [31])
- $\chi \nabla \cdot (\frac{u}{\beta+u|\nabla c|} \nabla c)$ (*Delitala and Lorenzi* 2017 [27])
- $\chi \nabla \cdot (u \nabla c)$ (*Enderling et al.* 2010 [33]; *Jiang et al.* 2014 [49]; *Knútsdóttir et al.* 2014 [57])

Haptotaxie

Comme la chimiotaxie, l'haptotaxie décrit le mouvement des cellules tumorales en réponse à un stimulus. La différence est que le stimulus n'est pas d'origine chimique. Dans notre contexte, il s'agit en général d'un stimulus en réponse à la structure de la matrice extracellulaire. Par exemple, si les fibres de la matrice cellulaire sont orientées dans une direction précise, les cellules tumorales vont se déplacer le long de cet axe. Mathématiquement, il s'agit d'un terme de convection qui nécessite aussi un opérateur différentiel en espace et deux quantités d'intérêt, ici les cellules tumorales et la densité de la matrice extracellulaire (e). Les modélisations communes sont les suivantes :

- $\chi \nabla \cdot (u \nabla e)$ (*Hinow et al.* 2009 [44]; *Perumpanani and Byrne* 1999 [85]; *Kolev and Zubik-Kowal* 2011 [58]; *Jiang et al.* 2014 [49]; *McDougall et al.* 2012 [70])
- $\chi \nabla \cdot (\frac{u}{\sqrt{1+\lambda|\nabla e|^2}} \nabla e)$ (*Kim et al.* 2009 [56]; *Kim and Friedman* 2010 [55]; *Eisenberg et al.* 2011 [31])
- $\chi \nabla \cdot (u(1 - u) \nabla e)$ (*Gerisch and Chaplain* 2008 [38]; *Painter et al.* 2010 [82])

Interactions cellules-cellules

Des effets microscopiques peuvent être pris en compte dans un modèle continu. Ces effets sont regroupés sous les interactions cellules-cellules. Ces interactions sont très bien décrites dans un modèle discret avec une formulation Lagrangienne du problème. Malheureusement, ces descriptions ne se traduisent pas facilement avec une formulation Eulérienne. On utilise alors des termes non-locaux dans les opérateurs différentiels qui prennent

la forme d'intégrales sur des volumes de références (V). Les modélisations communes sont les suivantes :

- $\nabla \cdot (u \frac{\eta}{|V|} \int_V u(x+x_0) \frac{x_0-x}{|x_0-x|} dx_0)$ (*Jiang et al.* 2014 [49] ; *Armstrong et al.* 2006 [4])
- $\nabla \cdot (u \frac{\eta}{|V|} \int_V u(x+x_0) (1 - \frac{u(x+x_0)}{u_{\max}}) \frac{x_0-x}{|x_0-x|} dx_0)$ (*Armstrong et al.* 2006 [4])
- $\nabla \cdot (u \frac{\eta}{|V|} \int_V \lambda_a k_s \frac{u(x+x_0)}{u(x+x_0)+\delta} \frac{x_0-x}{|x_0-x|} dx_0)$ (*Kim et al.* 2009 [56])
- $\nabla \cdot (u \frac{\eta}{|V|} \int_V u(x+x_0) (1 - \frac{u(x+x_0)}{u_{\max}}) (1 - \frac{|x_0-x|}{R}) \frac{x_0-x}{|x_0-x|} dx_0)$ (*Gerisch and Chaplain* 2008 [38] ; *Domschke et al.* 2014 [29])

Equations temporelles du dioxygène et du glucose

Les nutriments des cellules tumorales sont, entre autres, le dioxygène et le glucose. Ces deux quantités sont variables en espace et dans le temps, comme le sont les cellules tumorales. On décrit alors leurs concentrations à l'aide de systèmes d'EDPs. On donne ici, l'allure globale de l'évolution temporelle de tels systèmes :

- $D\nabla^2 c + \alpha u - \beta c$ (*Bubba et al.* 2019 [15] ; *Painter* 2009 [81])
- $D\nabla^2 c - \mu c - \sigma c$ (*McDougall et al.* 2012 [70])
- $D\nabla^2 c + \alpha u_e (c_{\max} - c) - \beta u_{viable} c - \gamma c$ (*Kim et al.* 2009 [56] ; *Hinow et al.* 2009 [44])
- $D\nabla^2 c - \lambda \frac{c}{c+k}$ (*Kim et al.* 2009 [56] ; *Hinow et al.* 2009 [44])
- $\frac{\lambda c r_m}{1+\beta c} + c_r$ (*Levine et al.* 2000 [63])
- $\nabla \cdot (D\nabla c) - \Phi(u) (a + \frac{b}{G+c}) (\frac{c}{c+k})$ (*Chen and Zou* 2018 [20])
- $\nabla^2 c + e(t, x) M(t, x)$ (*Xu et al.* 2017 [121])
- $\alpha u_{viable} + \nabla^2 c - \beta c u_{viable}^2$ (*Delitala and Lorenzi* 2017 [27])
- $D\nabla^2 c + \theta(1-c)\lambda_s e(t, x) - \theta c \lambda_c u$ (*Popławski et al.* 2009 [87])
- $D\nabla^2 c + \alpha e - \gamma u_{viable} - \beta c$ (*Papadogiorgaki et al.* 2013 [83])
- $D\nabla^2 c \mathbb{1}_{x \in \text{tumeur}}$ (*Eisenberg et al.* 2011 [31] ; *Steinkamp et al.* 2013 [104])
- $D\nabla^2 c - \mu c G(t, x) - \sigma c$ (*Eisenberg et al.* 2011 [31] ; *Steinkamp et al.* 2013 [104])

Production et dégradation de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire ($e(t, x)$) est utilisée dans le processus de l'haptotaxie précédemment introduit. L'évolution temporelle de la matrice extracellulaire dépend de la densité des cellules tumorales et de la concentration des enzymes de dégradation de matrice

extracellulaire ($M(t, x)$). L'allure globale de l'évolution temporelle de la concentration en matrice extracellulaire est donnée par les systèmes suivants :

- $\beta u - \gamma Me$ (*McDougall et al.* 2012 [70])
- $\lambda e(1 - \frac{e}{e_{\max}}) - \gamma Me$ (*Kim et al.* 2009 [56]; *Eisenberg et al.* 2011 [31])
- $\lambda u(1 - \frac{u}{u_{\max}}) - \gamma Me$ (*Mallet and Pettet* 2006 [67])
- $-\gamma ue$ (*Hinow et al.* 2009 [44])
- $-\gamma Me$ (*Xu et al.* 2017 [121]; *Perumpanani and Byrne* 1999 [85]; *Papadogiorgaki et al.* 2013 [83]; *Jiang et al.* 2014 [49]; *Nargis et al.* 2018 [74]; *Popławski et al.* 2009 [87])
- $\lambda e(1 - \frac{e}{e_{\max}}) - \gamma Mu$ (*Kim and Friedman* 2010 [55])
- $-\gamma Me + \mu(1 - u - e)$ (*Gerisch and Chaplain* 2008 [38]; *Domschke et al.* 2014 [29]; *Kolev and Zubik-Kowal* 2011 [58])
- $-\gamma ue^2$ (*Painter et al.* 2010 [82])

Enzymes de dégradation de matrice

La matrice extracellulaire se dégrade naturellement, mais les cellules tumorales peuvent accélérer ce processus afin de remodeler la matrice extracellulaire dans leurs intérêts. L'évolution temporelle des enzymes de dégradation de matrice extracellulaire ($M(t, x)$) est donnée par les systèmes suivants :

- $\alpha u + \alpha_e u_e + D\nabla^2 M - \sigma M$ (*Xu et al.* 2017 [121]; *Perumpanani and Byrne* 1999 [85]; *McDougall et al.* 2012 [70])
- $D\nabla^2 M + \lambda u - \sigma M$ (*Kim et al.* 2009 [56]; *Kolev and Zubik-Kowal* 2011 [58]; *Jiang et al.* 2014 [49])
- $\frac{\lambda V_r}{1+zV}$ (*Kim and Friedman* 2010 [55]; *Levine et al.* 2000 [63])
- $D\nabla^2 M + k u e(t, x) - \sigma M$ (*Mallet and Pettet* 2006 [67]; *Eisenberg et al.* 2011 [31])
- $D\nabla^2 M + k u$ (*Popławski et al.* 2009 [87])
- $D\nabla^2 M + k u_{viable} - \sigma M$ (*Gerisch and Chaplain* 2008 [38]; *Domschke et al.* 2014 [29]; *Papadogiorgaki et al.* 2013 [83])
- $D\nabla^2 M + \lambda M(1 - \frac{M}{M_{\max}})$ (*Nargis et al.* 2018 [74])

Evolution temporelle des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sont produits par les cellules tumorales hypoxiques (en manque de dioxygène) pour accélérer les processus d'angiogenèse. Leurs concentrations ($V(t, x)$) dépendent de la location des cellules hypoxiques ($u_h(t, x)$), des cellules endothéliales ($u_e(t, x)$), de la concentration en dioxygène et des enzymes de dégradation de matrices. L'évolution temporelle de la concentration en VEGF est donnée par les systèmes suivants :

- $\alpha u_h + D\nabla^2 V - \eta u_e V - \sigma V$ (*McDougall et al.* 2012 [70])
- $\frac{\lambda c r_m}{1+z c} - \frac{\phi V_r}{1+sV} + V_r$ (*Levine et al.* 2000 [63])
- $\alpha u_h + D\nabla^2 V - \eta u_e V$ (*Hinow et al.* 2009 [44])
- $D\nabla^2 V + sMc - \gamma V$ (*Knútsdóttir et al.* 2014 [57])
- $D\nabla^2 V - \gamma V + \alpha \mathbb{1}_{x \in \text{tumeur}}$ (*Bratus et al.* 2014 [13])

Evolution temporelle des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales constituent la paroi des vaisseaux sanguins. On utilise cette quantité pour symboliser la production des nutriments. Leur densité ($u_e(t, x)$) dépend de la concentration en VEGF ($V(t, x)$) et de la matrice extracellulaire ($e(t, x)$). L'évolution temporelle de la densité en cellules endothéliales est donnée par les systèmes suivants :

- $D\nabla^2 u_e - \chi \nabla \cdot \left(\frac{u_e}{1+hV} \nabla V \right) - \rho \nabla \cdot (u_e \nabla e)$ (*McDougall et al.* 2012 [70])
- $D\nabla \cdot (u_e \nabla \log(\frac{u_e}{\tau}))$ (*Levine et al.* 2000 [63])
- $D\nabla^2 u_e - \nabla \cdot (u_e \chi \nabla V) + \alpha u_e V \Delta u$ (*Hinow et al.* 2009 [44])

1.3 Résumé non-exhaustif des coefficients utilisés dans la modélisation du GBM

Pour réaliser des simulations d'un système, il est nécessaire de donner des valeurs numériques à chaque paramètre d'un modèle. Pour certains systèmes théoriques, les coefficients sont choisis arbitrairement. Cependant, dans le cadre de simulation en biologie, chaque coefficient a une interprétation biologique. On ne peut donc pas choisir "au hasard" la valeur des coefficients.

Il est intuitif de penser que les coefficients d'un système biologique sont parfaitement connus, mais il n'en est rien. En effet, il y a de l'hétérogénéité entre les patients, et cette hétérogénéité se traduit par une variabilité dans les coefficients. Typiquement, chaque article scientifique peut donner des valeurs différentes pour un même coefficient. De plus, certains coefficients sont difficilement mesurables en pratique et ne sont donc pas connus.

Dans cette partie, on résume les différentes valeurs des coefficients qui ont pu nous intéresser dans nos travaux. Pour éviter d'avoir une bibliographie trop étendue, nous n'avons pas ajouté dans la bibliographie, les articles qui ne sont cités que dans cette partie.

Coefficients sur les cellules tumorales

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
taux de prolifération	0,000004	s^{-1}	(<i>Bubba et al.</i> 2019 [15])
	0,0000027	s^{-1}	(<i>Kim et al.</i> 2009 [56])
	0,3	day^{-1}	(<i>Stein et al.</i> 2007 [103])
	0,011	day^{-1}	(<i>Tracqui et al.</i> 1995 [112])
	0,012	day^{-1}	(<i>Woodward et al.</i> 1996 [120])
	0,00002	s^{-1}	Chaplain 2005
	23	h^{-1}	(<i>Gallaher et al.</i> 2014 [37])
	1	day^{-1}	(<i>Stein et al.</i> 2007 [103])
	1,79	day^{-1}	(<i>Lai and Friedman</i> 2020 [60])
	0,0025-0,04	day^{-1}	(<i>Basanta et al.</i> 2011 [8])
	0,0012	day^{-1}	(<i>Jbabdi et al.</i> 2005 [48])
	10-100	$year^{-1}$	(<i>Harpold et al.</i> 2007 [43])
	0,06	h^{-1}	Zhong 2006
0,67	day^{-1}	Macklin 2009	
diffusion	0,000000001	$cm^2 \cdot s^{-1}$	Bray 1992
	0,00000000017	$cm^2 \cdot s^{-1}$	Shreiber 2003
	$1,00 \cdot 10^{-10}$	$cm^2 \cdot s^{-1}$	(<i>Kim et al.</i> 2009 [56])
	$1,00 \cdot 10^{-3}$	$cm^2 \cdot day^{-1}$	(<i>Stein et al.</i> 2007 [103])

	1,25 10 ⁻⁷	cm ² . day ⁻¹	(Tracqui et al. 1995 [112])
	2,00 10 ⁻⁸	cm ² . s ⁻¹	(Woodward et al. 1996 [120])
	8,64 10 ⁻⁹	cm ² . s ⁻¹	(Vilanova et al. 2017 [115])
	5,00 10 ⁻³	μm. min ⁻¹	(Chen and Zou 2018 [20])
	3,50 10 ⁻¹⁰	cm ² . s ⁻¹	Bray 2011
	1,00 10 ⁻⁹	cm ² . s ⁻¹	Bray 1992
	7,30 10 ⁻⁹	cm ² . s ⁻¹	(Gallaher et al. 2014 [37])
	1,00 10 ⁻¹³	m ² . s ⁻¹	(Popławski et al. 2009 [87])
	12,96	mm ² . day ⁻¹	Li 1982
	6	μm. min ⁻¹	Goswani 2005
	8,64 10 ⁻⁷	cm ² . day ⁻¹	(Lai and Friedman 2020 [60])
	5,00 10 ⁻⁹	cm ² . s ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
	0,005-0,3	mm ² . day ⁻¹	(Basanta et al. 2011 [8])
	50	mm ² . year ⁻¹	(Harpold et al. 2007 [43])
	1,00 10 ⁻¹¹	cm ² . s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	1,00 10 ⁻²	mm ² . day ⁻¹	(Jbabdi et al. 2005 [48])
	2,00 10 ⁻³	mm ² . day ⁻¹	(Jbabdi et al. 2005 [48])
haptotaxie	2600	cm ² . s ⁻¹ . M ⁻¹	Anderson 2000
	2,0.(10 ⁻⁵ -10 ⁻³)	cm ⁵ . g ⁻¹ . s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	1,3	cm ^{d+2} . M ⁻¹ . s ⁻¹	Chaplain 2005
	2600	cm ² . s ⁻¹ . M ⁻¹	Anderson 1998
	2600	cm ² . s ⁻¹ . M ⁻¹	Anderson 2000
	2600	cm ² . s ⁻¹ . M ⁻¹	Macklin 2009
chimiotaxie	(1,8-4,2).10 ⁻⁴	cm ⁵ . g ⁻¹ . s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	0,504	mm. day ⁻¹	(Vilanova et al. 2017 [115])
	2600	cm ² . s ⁻¹ . M ⁻¹	Anderson 1998
	1,50 10 ⁻⁸	cm ² . s ⁻¹	(Gallaher et al. 2014 [37])
	1,00 10 ³	μm ² . min ⁻¹ . nM ⁻¹	(Kim and Friedman 2010 [55])
	2,76 10 ⁻⁴	cm ⁵ . g ⁻¹ . s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
apoptose	4,00 10 ⁻²	day ⁻¹	(Tracqui et al. 1995 [112])
	1,00 10 ⁻⁵	h ⁻¹	(Gallaher et al. 2014 [37])

	0,32	day ⁻¹	Frieboes 2007
	0,17	day ⁻¹	(Lai and Friedman 2020 [60])
nécrose	5	day ⁻¹	Tanaka 2009
mort par traitements	5,00 10 ⁻²	day ⁻¹	(Woodward et al. 1996 [120])

Coefficients sur les cellules endothéliales

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
diffusion	1,00 10 ⁻⁹	cm ² · s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	0,18	mm ² · year ⁻¹	(Basanta et al. 2011 [8])
prolifération	5,00 10 ⁻⁵	s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
haptotaxie	1,00 10 ⁻⁵	cm ⁵ · g ⁻¹ · s ⁻¹	(Perumpanani and Byrne 1999 [85])
chimiotaxie	1,00 10 ⁻³	cm ⁵ · g ⁻¹ · s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])

Coefficients sur la matrice extracellulaire

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
diffusion	1,00 10 ⁻⁹	cm ² · s ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
	1,70 10 ⁻⁹	cm ² · s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	3,09 10 ⁻⁹	cm ² · s ⁻¹	(Perumpanani and Byrne 1999 [85])
production	5,00 10 ⁻⁶	s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	1,26 10 ⁻⁶	s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
dégradation	3,00 10 ⁸	cm ³ · g ⁻¹ · s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	5,30 10 ⁹	cm ^d · mol ⁻¹ · s ⁻¹	Chaplain 2005
	1,00 10 ⁻¹³	cm ³ · cell ⁻¹ · s ⁻¹	(Hinow et al. 2009 [44])
	9,00 10 ⁵	cm ³ · g ⁻¹ · s ⁻¹	(Kim and Friedman 2010 [55])
	10	nM ⁻¹ · s ⁻¹	(Gerisch and Chaplain 2008 [38])

	2,24 10 ⁻³	mm ³ . mol ⁻¹ . day ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
	0,55	μm ² . min ⁻¹	Bauer 2009
	3,00 10 ⁸	cm ³ . g ⁻¹ . s ⁻¹	(Kim et al. 2009 [56])
	0,015	day ⁻¹	Macklin 2009
réagencement	1,90 10 ⁸	s ⁻¹	Sfakianakis 2017

Coefficients sur le dioxygène

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
diffusion	1,00 10 ⁻⁵	cm ² . s ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
	1,00 10 ⁴	μm ² . min ⁻¹	(Kim and Friedman 2010 [55])
	157,248	mm ² . day ⁻¹	Kiran 2009
	8,40 10 ⁴	μm ² . min ⁻¹	MacDougall 1967
consommation par les cellules tumorales	6,25 10 ⁻¹⁷	mol. cell ⁻¹ . s ⁻¹	Casciari 1992
	6,25 10 ⁻¹⁷	mol. cell ⁻¹ . s ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
	5,20 10 ⁻¹²	mol. cell ⁻¹ . day ⁻¹	Kiran 2009
	4,93	fmol. cell ⁻¹ . min ⁻¹	Freyer 1985
consommation par les cellules hypoglycémiques	2,60 10 ⁻¹¹	mol. cell ⁻¹ . day ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
consommation par les cellules hypoxiques	1,04 10 ⁻¹³	mol. cell ⁻¹ . day ⁻¹	Martinez-Gonzalez 2012
dégradation	0,0375	day ⁻¹	(Anderson 2005 [2])
production	0,5025	day ⁻¹	(Anderson 2005 [2])

Coefficients sur les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
diffusion	$1,00 \cdot 10^{-9}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Enderling 2006
	$5,00 \cdot 10^{-7}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Saffarian 2004
	$2,50 \cdot 10^{-9}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Chaplain 2005
	$1,00 \cdot 10^{-6}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	(Kim and Friedman 2010 [55])
	$1,00 \cdot 10^{-9}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	(Anderson 2005 [2])
	$8,64 \cdot 10^{-3}$	$\text{mm}^2 \cdot \text{day}^{-1}$	(Anderson 2005 [2])
	$8,00 \cdot 10^{-9}$	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Saffarian 2004
	$3,09 \cdot 10^{-9}$	$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Macklin 2009
production	$6,94 \cdot 10^{-8}$	s^{-1}	(Kim et al. 2009 [56])
	2,3	s^{-1}	Chaplain 2005
	22,9	s^{-1}	Sfakianakis 2017
	0,1	s^{-1}	(Gerisch and Chaplain 2008 [38])
	$6,00 \cdot 10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{cell}^{-1}$	(Papadogiorgaki et al. 2013 [83])
	150	day^{-1}	Macklin 2009
dégradation	$5,00 \cdot 10^{-6}$	s^{-1}	(Kim et al. 2009 [56])
	$1,00 \cdot 10^{-4}$	s^{-1}	Anderson 2000
	$5,00 \cdot 10^{-5}$	s^{-1}	(Kim and Friedman 2010 [55])
	0,432	day^{-1}	(Papadogiorgaki et al. 2013 [83])
	15	day^{-1}	Macklin 2009

Coefficients sur le glucose

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
diffusion	1,20 10 ⁻⁶	cm ² · s ⁻¹	Rong 2006
	2,50 10 ⁻¹¹	m ² · s ⁻¹	(<i>Popławski et al.</i> 2009 [87])
	9,504	mm ² · day ⁻¹	Kiran 2009
	1,30 10 ⁻⁶	cm ² · s ⁻¹	Rong 2006
consommation par les cellules tumoraux	2,56 10 ⁻⁸	s ⁻¹	Li 1982
	1,45 10 ⁻¹²	1/[n].mol · cell ⁻¹ · day ⁻¹	Kiran 2009
	2,56 10 ⁻⁸	1/[n].s ⁻¹	(<i>Kim et al.</i> 2009 [56])
consommation par les cellules hypoxiques	1,45 10 ⁻¹¹	mol · cell ⁻¹ · day ⁻¹	(<i>Anderson</i> 2005 [2])
consommation par les cellules hypoglycémiques	7,23 10 ⁻¹²	mol · cell ⁻¹ · day ⁻¹	(<i>Anderson</i> 2005 [2])
dégradation	0,11	day ⁻¹	Kiran 2009
production	1,1	day ⁻¹	(<i>Anderson</i> 2005 [2])

Coefficients sur le VEGF

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
production	14,42	h ⁻¹	(<i>Vilanova et al.</i> 2017 [115])
	0,78	h ⁻¹	Serini 2003
	1,70 10 ⁻²²	mol · cell ⁻¹ · s ⁻¹	(<i>Hinow et al.</i> 2009 [44])
	6,9	nM · μm ² · min ⁻¹ · cell ⁻¹	(<i>Knútsdóttir et al.</i> 2014 [57])
	5,22 10 ⁻¹⁰	μmol · cell ⁻¹ · year ⁻¹	(<i>Basanta et al.</i> 2011 [8])
dégradation	0,23	h ⁻¹	(<i>Vilanova et al.</i> 2017 [115])
	8,02 10 ⁻⁶	s ⁻¹	Kudlow 1986

	1,50 10 ⁻²	min ⁻¹	Sorkin 2010
	0,01083	min ⁻¹	Bauer 2009
diffusion	10	μm ² · s ⁻¹	Serini 2003
	2,90 10 ⁻⁷	cm ² · s ⁻¹	Anderson 1998
	1,66 10 ⁻⁶	cm ² · s ⁻¹	Therne 2004
	600	μm ² · min ⁻¹	Bauer 2009
	10	μm ² · s ⁻¹	Serini 2003
	3,15	mm ² · year ⁻¹	(<i>Basanta et al.</i> 2011 [8])

Autres sources de paramètres

Coefficients	Valeurs	Unités	Références
nutriment nécessaire pour la prolifération	0,75	nmol · mm ⁻³	Tanaka 2009
	19	mm Hg	Shirinifard 2009
nutriment nécessaire pour éviter la nécrose	0,5	nmol · mm ⁻³	Frieboes 2007
taux de consommation des métabolites	1786	nmol · mm ⁻³ · day ⁻¹	Tanaka 2009
capacité d'accueil des tissus	2,39 10 ⁵	cells · mm ⁻³	(<i>Basanta et al.</i> 2011 [8])
	2,39 10 ⁸	cells · cm ⁻³	(<i>Basanta et al.</i> 2011 [8])
seuil en VEGF pour l'angiogénèse	1,00 10 ⁻⁴	pg · cell ⁻¹ V	(<i>Steinkamp et al.</i> 2013 [104])

1.4 Perspectives des thérapies ciblées pour le GBM

Le modèle que nous allons énoncer dans le prochain chapitre se veut le plus fidèle possible à l'aspect clinique du cancer. Dans ce contexte, on a eu l'occasion d'aborder dans l'introduction les traitements usuels pour un patient atteint d'un GBM : la chirurgie et

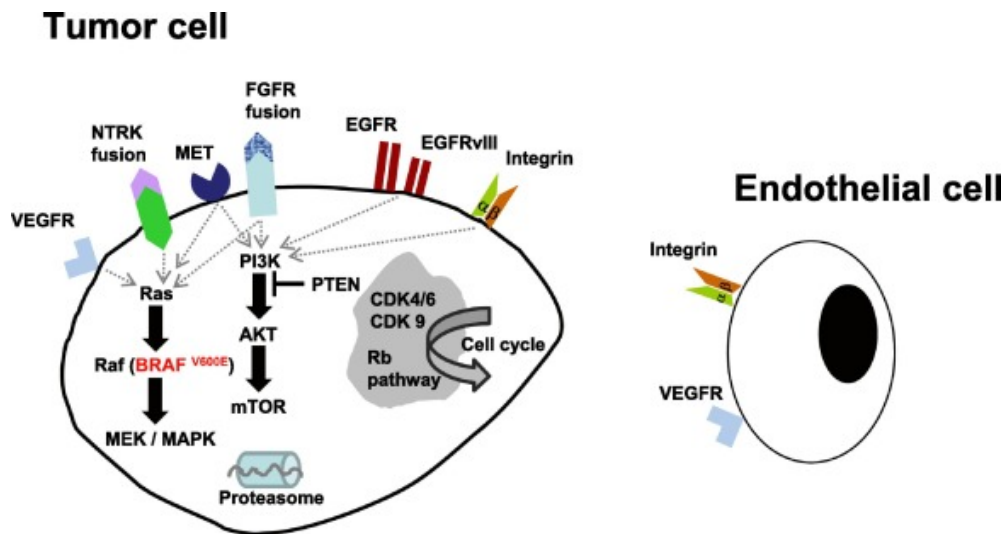


FIGURE 1.1 – Liste des cibles potentielles pour des thérapies ciblées dans les glioblastomes. Figure extraite de (Le Rhun et al. 2019 [61]).

la radiothérapie concomitante avec la chimiothérapie. Nous n'avons pas encore abordé la question des thérapies ciblées dans le cadre du GBM. La notion de thérapies ciblées est pourtant très importante ces dernières années grâce aux avancées majeures dans la caractérisation moléculaire des cancers et grâce aux progrès pharmacologiques avec le développement de thérapies moléculaires ciblées. Ces thérapies moléculaires ciblées sont plus efficaces et moins toxiques et ont déjà révolutionné le pronostic de plusieurs cancers systémiques, par exemple le mélanome ou encore le cancer bronchopulmonaire. Il est donc naturel de se demander si ces thérapies moléculaires ciblées peuvent fonctionner pour le GBM, ce qui explique les nombreux travaux de recherche sur ces thérapies ciblées. Un résumé des avancées est disponible ici (Idbaih et al. 2015 [46]), et une description exhaustive est disponible dans ces travaux (Touat et al. 2017 [111]; Le Rhun et al. 2019 [61]). Un résumé visuel des différentes cibles moléculaire est disponible dans la Figure 1.1.

Un premier type de thérapie ciblée est l'ensemble des thérapies anti-angiogéniques. Ces thérapies ont pour objectif de stopper le processus d'angiogenèse décrit dans l'introduction de ce manuscrit. Le médicament anti-angiogénique le plus avancé pour le GBM est le bevacizumab (aussi connu sous le nom commercial "Avastin"). Ce médicament a déjà montré son intérêt pour les patients atteints d'un cancer du côlon métastatique, mais il n'a pas été accepté par l'agence européenne du médicament pour des patients atteints de GBM (Chinot et al. 2014 [21]; Gilbert et al. 2014 [39]), faute de bénéfice thérapeutique. Un essai clinique de phase II avait démontré un possible intérêt d'utiliser le bevacizumab

avec la lomustine (*Taal et al.* 2014 [109]), mais il n'y a pas d'autres avancées pour les traitements anti-angiogénèse.

Un deuxième type de thérapies ciblées est l'ensemble des inhibiteurs de la voie des récepteurs à activité tyrosine kinase. En effet dans le contexte du GBM, il y a beaucoup de mécanismes génétiques qui utilisent la voie des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. En particulier, la classification actuelle des GBM tient compte de ces différentes altérations (*Chen et al.* 2017 [19]; *Pisapia* 2017 [86]). On peut citer l'amplification des gènes EGFR ou PDGFRA, les mutations ponctuelles sur les gènes PI3K (mutation gain de fonction) ou NF1 (mutation perte de fonction), et/ou les délétions homozygote des gènes PTEN ou NF1. Malheureusement, aucune thérapie concluante n'a été trouvée autour des gènes précédemment cités. Il ne faut pas oublier qu'un inhibiteur à activité tyrosine kinase est spécifique à un gène, c'est-à-dire que tous les patients atteints d'un GBM ne pourront pas être traités avec un inhibiteur "universel".

Le dernier type de thérapies ciblées est l'ensemble des immunothérapies. Il s'agit ici des thérapies qui permettent la réhabilitation du système immunitaire à éliminer les cellules tumorales. En effet, dans la plupart des cancers, les cellules tumorales échappent aux contrôles du système immunitaire et ne sont plus éliminées par celui-ci. De manière générale, on cherche à couper l'interaction entre les protéines PD1 (présentes sur les lymphocytes T) et les protéines PDL1 (présentes sur les cellules tumorales) qui empêche les lymphocytes de reconnaître les cellules tumorales comme des pathogènes pour l'organisme. Dans les GBM, plusieurs anticorps monoclonaux anti-PD-1, le pembrolizumab et le nivolumab par exemple, sont en cours d'évaluation. D'autres immunothérapies dont les approches vaccinales sont également en cours dans le traitement des GBM. On peut citer l'étude du rindopepimut qui cible une mutation spécifique des GBM (EGFR-vIII) (*Sampson et al.* 2010 [94]).

Les thérapies ciblées pour les GBM sont donc beaucoup étudiées, mais n'offrent pour l'instant aucune amélioration majeure dans les traitements.

MODÉLISATION DU COMPORTEMENT TUMORAL DU GLIOBLASTOME MULTIFORME

Dans cette partie, nous nous intéressons à la formulation mathématique d'un système d'EDPs vis-à-vis du comportement du GBM. L'objectif est ainsi de modéliser le phénomène d'angiogenèse induite par les cellules tumorales et les traitements utilisés contre le GBM. Plusieurs processus biologiques sont modélisés pour être en accord avec les connaissances en médecine, par exemple, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'hypoxie ou encore l'angiogenèse. Tout cela mène à un système d'EDPs non-linéaire avec quatre équations et quatre inconnus : la densité en cellule tumorale, la concentration en O_2 , la densité en cellules endothéliales et la concentration en VEGF.

Dans un second temps, ce modèle doit être utilisé pour faire des simulations réalistes du développement du GBM à partir de l'IRM de diagnostic d'un patient. Pour cette raison, nous traduisons le système précédent en format discret pour exhiber une solution numérique. Nous développons ainsi un schéma numérique dont nous démontrons la positivité des solutions et donnons les estimations d'énergies nécessaires pour prouver l'existence de la solution discrète. Ce schéma numérique utilise un schéma CVFE (Control Volume Finite Elements) non-linéaire en espace et est implicite en temps.

2.1 Modélisation de l'angiogenèse par construction d'un modèle anisotrope dégénéré non-linéaire

Dans cette thèse, on propose un nouveau modèle sur l'angiogenèse induite par la tumeur inspiré par les travaux de (*Enderling et al.* 2010 [33]) et (*Hinow et al.* 2009 [44]). Ces travaux utilisent des équations de réaction-advection-diffusion entre les cellules tumorales

et leurs nutriments. Pour pouvoir modéliser l'entièreté du processus de l'angiogenèse, deux autres quantités sont introduites dans notre modèle : les cellules endothéliales qui délivrent le dioxygène dans le cerveau et les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui sont produits par les cellules tumorales hypoxiques pour promouvoir la formation de nouvelles cellules endothéliales. Dans cette partie, nous allons décrire le modèle de l'angiogenèse induite par la tumeur et décrire les différents processus biologiques impliqués.

Soit Ω un sous espace de \mathbb{R}^2 connecté, ouvert et borné et soit $T_f > 0$ un temps final fixé. Ω représente l'espace délimité par le cerveau en 2D, car sur une coupe axiale d'un IRM, T_f représente le temps final lors des simulations en prenant par défaut $t_0 = 0$ comme instant initial. On note alors l'espace-temps $Q_{T_f} = \Omega \times]0, T_f[$ et son sous-ensemble sur le bord de Ω par $\Sigma_{T_f} = \partial\Omega \times]0, T_f[$. Si Ω représente la partie du cerveau où se développe la tumeur, $\partial\Omega$ est le bord de ce domaine. Cela comprend le crâne, mais aussi les ventricules s'ils apparaissent sur l'IRM (cela dépend d'où est située la tumeur). Le comportement des cellules tumorales pendant leur croissance et les différents traitements est décrit par l'ensemble de ces équations :

$$\partial_t u - \nabla \cdot (\Lambda_1(x)(a(u)\nabla u - \chi_1(u)\nabla c)) = \rho_1 h(c) f_{u_T}(u) - \beta_1 u - T_{treat}(t, u), \quad (1a)$$

$$\partial_t c - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = \alpha_2 u_e - \beta_2 c - \gamma_2 u c, \quad (1b)$$

$$\partial_t u_e - \nabla \cdot (\Lambda_3(x)(a(u_e)\nabla u_e - \chi_3(u_e)\nabla v)) = \rho_3 f_{u_T}(u_e) - \beta_3 u_e, \quad (1c)$$

$$\partial_t v - \nabla \cdot (D_4 \nabla v) = \alpha_4 g(c) u - \beta_4 v - \gamma_4 u_e v. \quad (1d)$$

On associe au système (1a)-(1d) des conditions de bord homogène de type Neumann :

$$(\Lambda_1(x)a(u)\nabla u - \Lambda_1(x)\chi_1(u)\nabla c) \cdot \vec{n} = 0, \quad (2a)$$

$$D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0, \quad (2b)$$

$$(\Lambda_3(x)a(u_e)\nabla u_e - \Lambda_3(x)\chi_3(u_e)\nabla v) \cdot \vec{n} = 0, \quad (2c)$$

$$D_4 \nabla v \cdot \vec{n} = 0. \quad (2d)$$

Ces conditions de flux modélisent le fait qu'il n'y a pas d'échange entre le cerveau et le reste du corps. C'est une hypothèse naturelle pour le GBM, car dans la pratique, les tumeurs primaires de GBM ne se diffusent pas en dehors du cerveau. Ce n'est évidemment pas le cas pour une tumeur cérébrale secondaire d'origine métastatique, mais il se trouve que ce type de tumeur se traite très bien en pratique par résection totale de la tumeur (uniquement

pour la partie tumorale dans le cerveau, la tumeur initiale peut poser beaucoup plus de problèmes à guérir).

On associe à chaque quantité une condition initiale en temps donnée par :

$$w(x, t = 0) = w_0(x), \forall x \in \Omega, w = u, c, u_e, v. \quad (3)$$

Dans le système (1a)-(1d), u est le ratio entre la densité en cellules tumorales (nombre de cellules par cm^2) et la capacité maximale du tissu u_{max} , c est la concentration en O_2 en $\mu mol \cdot cm^{-2}$, u_e est le ratio entre la densité en cellules endothéliales et la capacité maximale du tissu u_{max} et v est la concentration en VEGF en $\mu mol \cdot cm^{-2}$. La somme des deux populations cellulaires est notée $u_T = u + u_e$. Cette modélisation permet de normaliser les densités des populations cellulaires entre 0 et 1, c'est-à-dire que l'on a presque partout en temps et en espace $0 \leq u, u_e \leq 1$ (on démontre cette propriété plus loin dans ce manuscrit). Biologiquement, on s'attend à ce que ce soit la densité totale en population cellulaire qui soit majorée par la capacité totale du tissu : $0 \leq u + u_e \leq 1$ et non pas seulement chaque population cellulaire de façon indépendante. Nous ne sommes pas capables de montrer cette propriété à partir de nos choix de modélisation, mais nous montrerons dans nos simulations, qu'en pratique, cette propriété est bien obtenue.

Les fonctions $a(\cdot)$, $\chi(\cdot)$ et $f_{u_T}(\cdot)$ sont dépendantes des populations cellulaires et sont respectivement relatives à la diffusion, à la chimiotaxie et à la reproduction cellulaire. Plus spécifiquement, les fonctions $a(\cdot)$, $\chi(\cdot)$ et $f_{u_T}(\cdot)$ sont choisies à support dans $]0, 1[$. Cette hypothèse est cruciale pour démontrer la positivité des solutions numériques et la majoration des populations cellulaires. La fonction $g(\cdot)$ dépend de la concentration en O_2 et traduit la production de VEGF par les cellules tumorales en condition hypoxique. En effet, les cellules tumorales ne produisent des VEGF que si et seulement si les cellules tumorales sont dans une zone hypoxique. La fonction $h(\cdot)$ dépend de la concentration en O_2 et permet aux cellules tumorales normoxiques d'entrer en mitose car seules les cellules tumorales disposant d'assez de O_2 peuvent proliférer. $\Lambda_1(x)$ et $\Lambda_3(x)$ sont des tenseurs de diffusion pour les cellules tumorales et les cellules endothéliales respectivement. Ces tenseurs dépendent de leur position dans le cerveau. Plus précisément, la diffusion varie selon si les cellules sont dans la matière blanche, la matière grise ou dans la zone post-chirurgicale. D_2 et D_4 sont deux tenseurs de diffusion isotrope associés à l' O_2 et au VEGF, respectivement. ρ_1 est le taux de reproduction des cellules tumorales, α_2 est le taux de production de O_2 par les cellules endothéliales, ρ_3 est le taux de reproduction des cellules

endothéliales et α_4 est le taux de production en VEGF par les cellules tumorales. β_1 et β_3 sont les taux d'apoptose des cellules tumorales et des cellules endothéliales respectivement, β_2 et β_4 sont les taux de dégradation naturels en O_2 et VEGF respectivement. γ_2 est le taux de consommation en O_2 par les cellules tumorales et γ_4 est le taux de consommation du VEGF par les cellules endothéliales. La fonctionnelle $T_{treat}(\cdot, \cdot)$ représente les pertes en cellules tumorales causées par l'utilisation des traitements.

Nos choix de modélisation font apparaître beaucoup de paramètres, que nous avons précédemment décrits. Bien que certains paramètres peuvent être extraits de la littérature scientifique comme dans le premier chapitre, la plupart de ces paramètres doivent être vu comme propres à chaque patient. En effet, le GBM regroupe beaucoup de phénotypes tumoraux différents et donc beaucoup de comportements peuvent être observés selon le sous-type tumoral. Par conséquence, la plupart des paramètres doivent être calibrés pour chaque patient. Dans ce chapitre, on ne s'intéresse pas à cette problématique et nous partons du principe que les paramètres choisis sont adaptés au patient en question.

La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les traitements usuellement employés contre le GBM. Ils peuvent tous être inclus dans la modélisation du Système (1a)-(1d). La chirurgie est réalisée en urgence dès que le diagnostic du GBM est posé. Cependant, certains patients ne peuvent pas subir une intervention chirurgicale à cause de la non accessibilité de la tumeur. Dans ce cas, seule une biopsie est réalisée. Si la chirurgie est réalisée, le cœur tumoral est retiré et la résection est la plus large possible sans abîmer les tissus sains environnants.

Dans notre modèle, on suppose que la chirurgie se déroule à un instant t_{surg} qui peut arriver soit à l'instant initial, soit à un temps quelconque dans $]0, T_f[$. Numériquement, la chirurgie est réalisée en réinitialisant à 0 les quantités de u , c , u_e et v dans la zone chirurgicale juste après t_{surg} .

La chimiothérapie dans le cas du GBM est un médicament (Témodal) qui contient du Témazolomide (TMZ). Cette molécule est administrée quotidiennement avec un dosage de $75 \text{ mg}/m^2$ (*Stupp et al.* 2005 [105]). La partie de la chimiothérapie est modélisée dans notre système par

$$T_{chemo}(t, u) = k_c(t)D_{che}u, \quad (2.1)$$

où $k_c(t) = 1$ si et seulement si la chimiothérapie est effective au temps t et D_{che} est le taux de mort des cellules tumorales à cause de la chimiothérapie.

Le problème de la chimiothérapie est l'existence potentielle d'une résistance aux cellules tumorales qui permet à ces cellules de ne plus être impactées par le médicament. Ces cellules résistantes peuvent continuer de proliférer librement et peuvent causer la rechute du patient. Dans ce manuscrit, nous ne considérons pas d'hétérogénéité tumorale et considérons que toutes les cellules tumorales sont affectées équitablement par la chimiothérapie. Cette hypothèse est très forte car en pratique la moitié des patients traités au TMZ ne répondent pas du tout au TMZ (*Lee* 2016 [62]). Cependant, le TMZ n'est jamais utilisé seul comme alkylant, mais il est utilisé comme adjuvant à la radiothérapie. En effet, on sait que l'utilisation du TMZ augmente l'efficacité de la radiothérapie, car les alkylations de l'ADN provoquées par le TMZ et les coupures ADN provoquées par les radiations ont un effet cytotoxique synergique (*Stupp et al.* 2005 [105]).

La radiothérapie est couramment utilisée dans la majorité des cancers, car l'utilisation de la radiothérapie dépend surtout de la localisation de la tumeur et de sa propagation dans l'espace et non du type de cancer. En effet, la radiothérapie fonctionne en délivrant quotidiennement des faibles doses d'irradiation localisées sur le site tumoral, ces radiations créent des micro-coupures dans l'ADN des cellules irradiées. Les cellules saines peuvent réparer ces coupures dans l'ADN alors que les cellules tumorales ont beaucoup plus de mal et en meurent. En revanche, la radiothérapie peut créer des effets secondaires indésirables si les cellules saines sont trop affectées par les radiations. C'est pour cela que chaque type de cancer a ses propres recommandations sur l'intensité et le fractionnement des doses à administrer.

Dans le cadre du GBM, la radiothérapie est réalisée par l'administration de plusieurs radiations en petites fractions. Le nombre de fractions et la dose nominale dépendent des caractéristiques du patient, par exemple son âge ou sa position sur les échelles de performance, par exemple l'échelle de Karnofsky, (*ANOCEF* 2018 [3]). L'efficacité de la radiothérapie dépend de beaucoup de paramètres : le nombre de fractions par jour N_{frac} , la dose nominale D_{rad} , la durée d'une irradiation τ , le temps entre deux irradiations successives $\Delta\tau$, le taux de dommage à l'ADN μ et de paramètres de sensibilité α, β . En France, il est recommandé de réaliser une radiothérapie cinq jours par semaine pendant six semaines avec 30 fractions de $2G_\gamma$ par jour (*ANOCEF* 2018 [3]).

Comme plusieurs fractions sont administrées avec le GBM, nous modélisons la radiothérapie à partir des travaux de (*Nilsson et al.* 1990 [76])

$$T_{radio}(t, u) = k_{chemo}(t)k_r(t)R_{eff}u\mathbb{1}_{\{x \in \text{zone irradiée}\}}(x), \quad (2.2)$$

où $k_r(t) = 1$ si et seulement si la radiothérapie est effective à l'instant t et

$$\begin{aligned}
 R_{eff} &= \alpha N_{frac} D_{rad} + \beta N_{frac} D_{rad}^2 (g_{rad}(\mu\tau) + 2(\frac{\cosh(\mu\tau) - 1}{(\mu\tau)^2}) h_{N_{frac}}(\varphi)), \\
 g_{rad}(\mu\tau) &= 2(\frac{\mu\tau - 1 + \exp(-\mu\tau)}{(\mu\tau)^2}), \\
 \varphi &= \exp(-\mu(\tau + \Delta\tau)), \\
 h_N(\varphi) &= 2(\frac{N\varphi - N\varphi^2 - \varphi + \varphi^{N+1}}{N(1 - \varphi)^2}).
 \end{aligned}$$

Nous utilisons le terme $k_{chemo}(t)$ pour modéliser l'augmentation de l'efficacité de la radiothérapie si la chimiothérapie est concomitante avec la radiothérapie. Donc si la chimiothérapie n'est pas administrée à l'instant t , on impose que $k_{chemo}(t)$ prenne la valeur de 1 and si la radiothérapie et la chimiothérapie sont concomitantes alors $k_{chemo}(t) = \Upsilon > 1$, avec Υ le taux d'amélioration de la radiothérapie grâce à la chimiothérapie.

Nous donnons à présent les hypothèses principales du modèle (1a)-(3) à partir des descriptions précédentes :

- (A1) La fonction de diffusion $a : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ est une fonction continue telle que $a(y) > 0, \forall y \in]0, 1[$ et $a(y) = 0, \forall y \in \mathbb{R} \setminus]0, 1[$.
- (A2) La fonction de chimiotaxie $\chi_m : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+, m = 1, 3$ est continue et telle que $\chi_m(y) > 0, \forall y \in]0, 1[$ et $\chi_m(y) = 0, \forall y \in \mathbb{R} \setminus]0, 1[$. De plus, nous supposons qu'il existe une fonction $\mu_m \in \mathcal{C}(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+), m = 1, 3$, telle que $\mu_m(y) = \frac{a(y)}{\chi_m(y)}, \forall y \in]0, 1[$ et $\mu_m(y) = 0, \forall y \in \mathbb{R} \setminus]0, 1[$.
- (A3) Le tenseur de diffusion $\Lambda_m(y), m = 1, 3$ est un tenseur borné, défini uniformément positif sur Ω , ce qui se traduit par l'existence de $\Lambda_m^{down}, \Lambda_m^{up} > 0$ tels que

$$0 < \Lambda_m^{down} |y|^2 \leq (\Lambda_m(y) y |y) \leq \Lambda_m^{up} |y|^2, m = 1, 3, \forall y \in \mathbb{R}^2 \setminus \{0\}.$$

- (A4) Tous les coefficients du Système (1a)-(1d) sont positifs

$$\rho_1, \beta_1, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \rho_3, \beta_3, \alpha_4, \beta_4, \gamma_4 \geq 0.$$

- (A5) La fonction $f_{u_T}(y) \in \mathcal{C}(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+)$ est

$$f_{u_T}(y) = y(1 - u_T)^+ \mathbb{1}_{[0,1]}(y), \tag{2.3}$$

où $x^+ = \frac{x+|x|}{2}$.

(A6) Les fonctions initiales sont dans $L^2(\Omega)$ et suivent les inégalités

$$u_0, c_0, u_{e_0}, v_0 \geq 0, \text{ p.p. dans } \Omega \text{ et } u_0, u_{e_0} \leq 1, \text{ p.p. dans } \Omega.$$

(A7) $g(\cdot)$ est une fonction définie par morceaux qui permet la production de VEGF par les cellules tumorales si et seulement si les cellules tumorales sont dans un environnement hypoxique et la fonction $h(\cdot)$ est une fonction d'Heaviside autour du seuil d'hypoxie, c'est-à-dire

$$g(y) = \mathbb{1}_{[c_{necro}, c_{hypox}]}(y) \text{ et } h(y) = H_{c_{hypox}}(y) = \mathbb{1}_{[c_{hypox}, +\infty[}(y).$$

c_{necro} est le seuil en dessous duquel les cellules nécrosent et c_{hypox} est le seuil en dessous duquel les cellules manquent de O_2 pour fonctionner normalement.

(A8) La fonctionnelle $T_{treat} : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ est positive, définie par morceaux en espace et en temps. Dans ce travail, les différents traitements sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. La fonctionnelle $T_{treat}(\cdot, \cdot)$ modélise la chimiothérapie et la radiothérapie et peut être construite à partir de l'Equation (2.1) et (2.2) par $T_{treat}(t, y) = T_{chemo}(t, y) + T_{radio}(t, y)$. De plus, $\forall t \in \mathbb{R}^+, \forall y \in \mathbb{R}^- : T_{treat}(t, y) = 0$.

Pour pouvoir prouver la positivité des solutions discrètes au problème, on utilise les différentes fonctions suivantes définies sur \mathbb{R}

$$\eta(v) = \max(0, \min(1, v)), \quad p(v) = \int_1^v \frac{ds}{\eta(s)}, \quad (2.4)$$

$$\begin{aligned} \eta(v)p(v) &= 0, \forall v \leq 0, \\ \mathcal{A}(v) &= \int_0^v a(s)ds, \quad \xi(v) = \int_0^v \sqrt{a(s)}ds, \end{aligned} \quad (2.5)$$

pour les mêmes idées que dans les travaux de (*Cancès and Guichard* 2016 [17]; *Cancès et al.* 2017 [18]; *Foucher et al.* 2018 [36]).

On définit la formulation faible associée au Problème (1a)-(3).

Definition (Solution faible) : Sous les hypothèses (A1)-(A8), on dit qu'un ensemble de fonctions mesurables (u, c, u_e, v) est une solution faible du Problème (1a)-(3) si

$$0 \leq u(t, x), u_e(t, x) \leq 1, c(t, x), v(t, x) \geq 0, \text{ p.p. dans } Q_{T_f},$$

$$\xi(u) \in L^2([0, T_f]; H^1(\Omega)), \text{ et } \forall \varphi_i \in \mathcal{D}(\bar{\Omega} \times [0, T_f]), i = 1, \dots, 4) \text{ on a}$$

$$\begin{aligned} & - \iint_{Q_{T_f}} u \partial_t \varphi_1 dx dt - \int_{\Omega} u_0(x) \varphi_1^0 dx \\ & \quad + \iint_{Q_{T_f}} (\sqrt{a(u)} \Lambda_1(x) \nabla \xi(u) - \Lambda_1(x) \chi_1(u) \nabla c) \cdot \nabla \varphi_1 dx dt \\ & = \iint_{Q_{T_f}} (\rho_1 h(c) f_{u_T}(u) - \beta_1 u - T_{treat}(t, u)) \varphi_1 dx dt, \end{aligned} \quad (2.6)$$

$$\begin{aligned} & - \iint_{Q_{T_f}} c \partial_t \varphi_2 dx dt - \int_{\Omega} c_0(x) \varphi_2^0 dx + \iint_{Q_{T_f}} D_2 \nabla c \cdot \nabla \varphi_2 dx dt \\ & = \iint_{Q_{T_f}} (\alpha_2 u_e - \beta_2 c - \gamma_2 uc) \varphi_2 dx dt, \end{aligned} \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned} & - \iint_{Q_{T_f}} u_e \partial_t \varphi_3 dx dt - \int_{\Omega} u_{e0}(x) \varphi_3^0 dx \\ & \quad + \iint_{Q_{T_f}} (\sqrt{a(u_e)} \Lambda_3(x) \nabla \xi(u_e) - \Lambda_3(x) \chi_3(u_e) \nabla v) \cdot \nabla \varphi_3 dx dt \\ & = \iint_{Q_{T_f}} (\rho_3 f_{u_T}(u_e) - \beta_3 u_e) \varphi_3 dx dt, \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} & - \iint_{Q_{T_f}} v \partial_t \varphi_4 dx dt - \int_{\Omega} v_0(x) \varphi_4^0 dx + \iint_{Q_{T_f}} D_4 \nabla v \cdot \nabla \varphi_4 dx dt \\ & = \iint_{Q_{T_f}} (\alpha_4 g(c) u - \beta_4 v - \gamma_4 u_e v) \varphi_4 dx dt. \end{aligned} \quad (2.9)$$

On ne s'intéresse pas à la question de l'existence d'une solution faible dans ce travail, et nous ne donnons donc pas de preuve de cette existence. Cependant, il y a beaucoup de travaux autour des systèmes de type Keller-Segel. Comme notre modèle consiste en deux systèmes de type Keller-Segel couplés par les termes de réaction, on peut utiliser les travaux de (*Bendahmane et al.* 2007 [9]). Ces travaux ont prouvé l'existence et la régularité

de type Hölder des solutions faibles d'un système de type Keller-Segel.

2.2 Construction du système discret associé au Problème (1a)-(3)

Dans cette partie, nous discrétisons le modèle (1a)-(3) et donnons les approximations numériques nécessaires pour réaliser des simulations sur un maillage de cerveau, c'est-à-dire, un maillage sans contrainte qui est adaptée à l'anatomie d'un cerveau.

La discrétisation du Système (1a)-(1d) est réalisée à partir des travaux de (*Foucher et al.* 2018 [36]). On utilise deux types d'approximation : une approximation de type Elements Finis (FE) pour les termes de diffusion et un schéma décentré de type volumes finis (FV) pour les termes de convection, à savoir, les troisièmes termes dans l'Equation (1a) et (1c). Les approximations de type FE sont réalisées sur un maillage triangulaire primal tandis que les approximations de type FV sont réalisées sur le maillage dual barycentrique.

Soit \mathcal{T} , une triangulation conforme du domaine Ω , on définit l'ensemble ϑ recueillant les sommets de \mathcal{T} et on définit \mathcal{E} comme étant l'ensemble des arêtes dans \mathcal{T} . $h_{\mathcal{T}} = \max_{J \in \mathcal{T}} h_J$ est la taille de la triangulation \mathcal{T} , où h_J est le diamètre du $J^{\text{ème}}$ triangle. $\theta_{\mathcal{T}} = \max_{I \in \mathcal{T}} \frac{h_I}{\rho_I}$ est la régularité du maillage, où ρ_J est le diamètre du cercle inscrit dans le $J^{\text{ème}}$ triangle. Pour chaque sommet $K \in \vartheta$, on associe ses coordonnées à x_K . \mathcal{E}_K devient le sous-ensemble de \mathcal{E} contenant seulement les côtés ayant le sommet K comme extrémité et T_K l'ensemble des triangles avec K comme sommet. Si deux sommets K et L sont reliés entre eux par un côté du maillage, on note alors ce côté par σ_{KL} .

Pour chaque sommet $K \in \vartheta$, on associe son élément dual ω_K qui est obtenu en reliant les barycentres des triangles de l'ensemble T_K avec les barycentres des côtés de l'ensemble \mathcal{E}_K . La mesure de Lebesgue associée à ω_K est m_K . On note \mathcal{M} le maillage dual et $\mathcal{H}_{\mathcal{T}}$ l'ensemble des EF \mathbb{P}_1 sur Ω définis par

$$\mathcal{H}_{\mathcal{T}} = \{\phi \in \mathcal{C}^0(\bar{\Omega}) : \phi|_J \in \mathbb{P}_1(\mathbb{R}), \forall J \in \mathcal{T}\}.$$

On attribue à $\mathcal{H}_{\mathcal{T}}$ sa base canonique $(\Phi_K)_{K \in \vartheta}$ définie par

$$\Phi_K(x_L) = \delta_{KL}, \quad \forall K, L \in \vartheta.$$

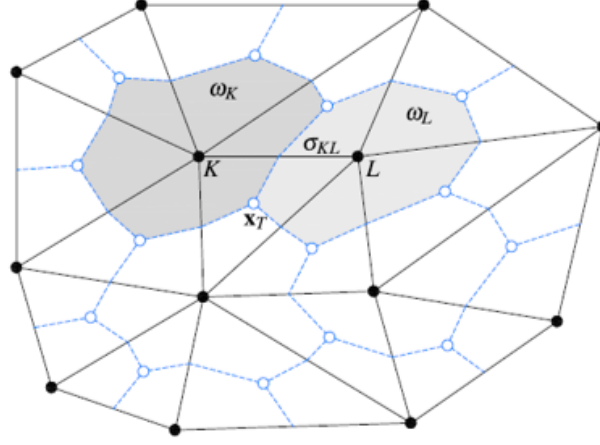


FIGURE 2.1 – Illustration d’un maillage primal \mathcal{T} (en noir) et son maillage dual \mathcal{M} (en bleu).

De plus, on considère l’espace discret des volumes de contrôle $\chi_{\mathcal{M}}$ sur Ω défini par

$$\chi_{\mathcal{M}} = \{\phi : \Omega \rightarrow \bar{\mathbb{R}} \text{ mesurable, } \phi|_{\omega_K} \text{ est constante, } \forall K \in \vartheta\}.$$

On illustre dans la Figure 2.1, l’exemple d’un maillage primal \mathcal{T} avec son maillage dual \mathcal{M} . Dans la suite, on considère avoir un pas de temps uniforme dans notre discrétisation $\delta t = \frac{T_f}{N+1}$, avec N un entier strictement positif et pour tout $n \in \llbracket 0, N+1 \rrbracket$ on note $t_n = n\delta t$.

Pour une donnée $(w_K^n)_{K \in \vartheta, n \in \llbracket 0, N+1 \rrbracket}$, il existe une unique reconstruction via les EFs $w_{\mathcal{T}, \delta t}$ et une unique reconstruction constante par morceau $w_{\mathcal{M}, \delta t}$ telles que

$$w_{\mathcal{T}, \delta t}(t, x) = w_{\mathcal{T}}^n := \sum_{K \in \vartheta} w_K^n \Phi_K(x), \quad \forall x \in \Omega, \forall t \in (t_{n-1}, t_n],$$

$$w_{\mathcal{M}, \delta t}(t, x) = w_K^n, \quad \forall x \in \omega_K, \forall t \in (t_{n-1}, t_n],$$

$$w = u, c, u_e, v.$$

Le schéma numérique CVFE (Control Volume Finite Element) non-linéaire utilisé pour la discrétisation du Système (1a)-(3) est donné par l’ensemble des équations suivantes :

$$w_K^0 = \frac{1}{m_K} \int_{\omega_K} w_0(y) dy, \forall K \in \vartheta, \text{ avec } w = u, c, u_e, v, \quad (2.10)$$

et $\forall K \in \mathcal{V}, \forall n \in \llbracket 0, N \rrbracket$

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} (u_K^{n+1} - u_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_K^{n+1} - u_L^{n+1}) \\ - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) = m_K \rho_1 h(c_K^{n+1}) f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_K^{n+1}) \\ - m_K \beta_1 u_K^{n+1} - m_K T_{treat}(t_{n+1}, u_K^{n+1}), \end{aligned} \quad (2.11)$$

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} (c_K^{n+1} - c_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{n+1} (p(c_K^{n+1}) - p(c_L^{n+1})) \\ = m_K \alpha_2 u_{e,K}^{n+1} - m_K \beta_2 c_K^{n+1} - \gamma_2 u_K^{n+1} c_K^{n+1}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} (u_{e,K}^{n+1} - u_{e,K}^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{n+1} (u_{e,K}^{n+1} - u_{e,L}^{n+1}) \\ - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{n+1} \tilde{\mu}_{KL}^{n+1} (v_K^{n+1} - v_L^{n+1}) \\ = m_K \rho_3 f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{e,K}^{n+1}) - m_K \beta_3 u_{e,K}^{n+1}, \end{aligned} \quad (2.13)$$

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} (v_K^{n+1} - v_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{n+1} (p(v_K^{n+1}) - p(v_L^{n+1})) \\ = m_K \alpha_4 g(c_K^{n+1}) u_K^{n+1} - m_K \beta_4 v_K^{n+1} - \gamma_4 u_{e,K}^{n+1} v_K^{n+1}. \end{aligned} \quad (2.14)$$

Dans le système précédent, nous avons utilisé une approximation EF pour les flux de diffusion où les coefficients de rigidité sont donnés par

$$\begin{cases} \Lambda_{KL}^{(m)} = - \int_{\Omega} \Lambda_m(x) \cdot \nabla \Phi_K(x) \cdot \nabla \Phi_L(x) dx & m = 1, 3, \\ D_{KL}^{(i)} = - \int_{\Omega} D_i \nabla \Phi_K(x) \cdot \nabla \Phi_L(x) dx, & i = 2, 4. \end{cases} \quad (2.15)$$

On définit les intervalles

$$\begin{aligned} \mathcal{I}_{KL}^{n+1} &= [\min(u_K^{n+1}, u_L^{n+1}), \max(u_K^{n+1}, u_L^{n+1})], & \mathbb{I}_{KL}^{n+1} &= [\min(u_{e,K}^{n+1}, u_{e,L}^{n+1}), \max(u_{e,K}^{n+1}, u_{e,L}^{n+1})], \\ \mathcal{J}_{KL}^{n+1} &= [\min(c_K^{n+1}, c_L^{n+1}), \max(c_K^{n+1}, c_L^{n+1})], & \mathbb{J}_{KL}^{n+1} &= [\min(v_K^{n+1}, v_L^{n+1}), \max(v_K^{n+1}, v_L^{n+1})], \end{aligned}$$

que l'on utilise pour construire nos approximations de type Godunov pour les quantités

a_{KL}^{n+1} , \tilde{a}_{KL}^{n+1} , η_{KL}^{n+1} et $\bar{\eta}_{KL}^{n+1}$:

$$a_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \max_{s \in \mathcal{I}_{KL}^{n+1}} a(s), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(1)} \geq 0, \\ \min_{s \in \mathcal{I}_{KL}^{n+1}} a(s), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(1)} < 0, \end{cases}, \tilde{a}_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \max_{s \in \mathbb{I}_{KL}^{n+1}} a(s), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(3)} \geq 0, \\ \min_{s \in \mathbb{I}_{KL}^{n+1}} a(s), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(3)} < 0, \end{cases} \quad (2.16)$$

$$\eta_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \max_{s \in \mathcal{J}_{KL}^{n+1}} \eta(s), & \text{si } D_{KL}^{(2)} \geq 0, \\ \min_{s \in \mathcal{J}_{KL}^{n+1}} \eta(s), & \text{si } D_{KL}^{(2)} < 0, \end{cases}, \bar{\eta}_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \max_{s \in \mathbb{J}_{KL}^{n+1}} \eta(s), & \text{si } D_{KL}^{(4)} \geq 0, \\ \min_{s \in \mathbb{J}_{KL}^{n+1}} \eta(s), & \text{si } D_{KL}^{(4)} < 0. \end{cases} \quad (2.17)$$

Ces termes sont utiles pour s'assurer de la positivité des solutions. Les fonctions μ_1 et μ_3 sont approximées avec un schéma amont :

$$\mu_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_K^{n+1}) + \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_L^{n+1}), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(1)}(c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) \geq 0, \\ \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_K^{n+1}) + \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_L^{n+1}), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(1)}(c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) < 0, \end{cases} \quad (2.18)$$

$$\tilde{\mu}_{KL}^{n+1} = \begin{cases} \mu_{\downarrow}^{(3)}(u_{e,K}^{n+1}) + \mu_{\uparrow}^{(3)}(u_{e,L}^{n+1}), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(3)}(v_K^{n+1} - v_L^{n+1}) \geq 0, \\ \mu_{\uparrow}^{(3)}(u_{e,K}^{n+1}) + \mu_{\downarrow}^{(3)}(u_{e,L}^{n+1}), & \text{si } \Lambda_{KL}^{(3)}(v_K^{n+1} - v_L^{n+1}) < 0, \end{cases} \quad (2.19)$$

où les fonctions $\mu_{\downarrow}^{(1)}$, $\mu_{\uparrow}^{(1)}$, $\mu_{\downarrow}^{(3)}$ et $\mu_{\uparrow}^{(3)}$ sont données par :

$$\mu_{\uparrow}^{(m)}(z) = \int_0^z (\mu'_m(y))^+ dy \quad \mu_{\downarrow}^{(m)}(z) = - \int_0^z (\mu'_m(y))^- dy, \quad m = 1, 3,$$

$$\forall x \in \mathbb{R}, \quad x = x^+ - x^-, \quad x^+ = \max(0, x) \text{ et } x^- = \max(0, -x).$$

La description de toutes les variables, coefficients, fonctions, espaces et composantes du maillage est résumée dans les tableaux 2.1 à 2.5 qui sont à la fin de ce chapitre.

2.3 Propriétés du système discret

Dans cette partie, on s'intéresse à démontrer les bonnes propriétés de notre résolution numérique du système discret (2.11)-(2.14). Dans un premier temps, nous montrons la positivité de toutes les quantités et la majoration des populations cellulaires. Ensuite,

nous introduisons l'algorithme itératif que nous avons construit pour résoudre en pratique le Système (2.11)-(2.14). Enfin, nous prouvons l'existence de la solution numérique en donnant les estimations d'énergies associées.

2.3.1 Positivité et majoration des solutions

Nous voulons montrer que le schéma numérique (2.11)-(2.14) est biologiquement cohérent. Ici, on prouve que les densités en cellules tumorales et endothéliales sont comprises entre 0 et 1 alors que les concentrations en O_2 et VEGF sont seulement positives. L'Equation (2.11) et l'Equation (2.13) ont des termes similaires, nous prouvons la positivité de leurs solutions dans la Proposition 1.

Proposition 1 (Positivité des densités en populations cellulaires). *Supposons que $u_K^0 \geq 0$ (resp. $u_{e,K}^0 \geq 0$) pour tout $K \in \vartheta$, alors pour tout $n \in \llbracket 1, N+1 \rrbracket$ la solution $(u_K^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.11) (resp. $(u_{e,K}^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.13)) est positive.*

Démonstration. Nous allons montrer le résultat seulement pour u^n car le raisonnement est parfaitement identique pour montrer la positivité de u_e^n . Cette preuve fonctionne par récurrence sur n , supposons alors que pour un $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$ on a $u_K^n \geq 0, \forall K \in \vartheta$.

On définit $u_{K_\star} = u_{K_\star}^{n+1} = \min_{M \in \vartheta} u_M^{n+1}$ et adoptons la notation $u_L = u_L^{n+1}, \forall L \in \vartheta$. Par la suite, en multipliant le terme de l'Equation (2.11) associé à K_\star par $-u_{K_\star}^-$, on obtient

$$\begin{aligned} & \frac{m_K}{\delta t} u_{K_\star}^{-2} + \frac{m_K}{\delta t} u_K^n u_{K_\star}^- - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K_\star} - u_L) u_{K_\star}^- \\ & + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) u_{K_\star}^- = -m_K \rho_1 h(c_K^{n+1}) f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{K_\star}) u_{K_\star}^- \\ & - m_K \beta_1 u_{K_\star}^{-2} + m_K T_{treat}(t_{n+1}, u_{K_\star}) u_{K_\star}^-. \end{aligned} \quad (2.20)$$

D'après les hypothèses (A5) et (A8), les fonctions $f_{u_T}(\cdot)$ et $T_{treat}(t, \cdot)$ sont prolongées par 0 en dehors de $[0, 1]$, ce qui implique que

$$f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{K_\star}) u_{K_\star}^- = 0 \text{ et } T_{treat}(t_{n+1}, u_{K_\star}) u_{K_\star}^- = 0.$$

Ensuite, si $\Lambda_{KL}^{(1)} < 0$, on a nécessairement $a_{KL}^{n+1} u_{K_\star}^- = 0$ grâce au fait que $a(\cdot)$ est prolongée

par 0 en dehors de $[0, 1]$, ce qui donne

$$- \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L) u_{K^*}^- = - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)+} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L) u_{K^*}^-.$$

$(u_{K^*} - u_L) \geq 0$ par définition de u_{K^*} et $\Lambda_{KL}^{(1)+} a_{KL}^{n+1} \geq 0$, donc on a la positivité du troisième terme de l'Equation (2.20), c'est-à-dire

$$- \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L) u_{K^*}^- \geq 0. \quad (2.21)$$

Pour le quatrième terme de l'Equation (2.20) on a

$$\begin{aligned} \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_L) &= \mu_1(u_{K^*}) - \mu_1(0) + \int_{u_{K^*}}^{u_L} (\mu_1'(s))^+ ds, \\ \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_L) &= \mu_1(u_{K^*}) - \mu_1(0) - \int_{u_{K^*}}^{u_L} (\mu_1'(s))^- ds, \end{aligned}$$

Donc, comme $u_{K^*} \leq u_L$, on en déduit que

$$\begin{aligned} (\mu_{\downarrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_L)) u_{K^*}^- &= +u_{K^*}^- \int_{u_{K^*}}^{u_L} (\mu_1'(s))^+ ds \geq 0, \\ (\mu_{\uparrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_L)) u_{K^*}^- &= -u_{K^*}^- \int_{u_{K^*}}^{u_L} (\mu_1'(s))^- ds \leq 0. \end{aligned}$$

D'après les définitions de a_{KL}^{n+1} dans l'Equation (2.16) et de μ_{KL}^{n+1} dans l'Equation (2.18), on a $\Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) u_{K^*}^- \geq 0$ peu importe le signe de $\Lambda_{KL}^{(1)} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1})$, ce qui nous donne la positivité du quatrième de l'Equation (2.20), c'est-à-dire

$$+ \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) u_{K^*}^- \geq 0. \quad (2.22)$$

Avec les inégalités (2.21) et (2.22), on peut alors conclure que le membre gauche de l'Equation (2.20) est positif. D'un autre côté

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} u_{K^*}^{-2} + \frac{m_K}{\delta t} u_K^n u_{K^*}^- - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L) u_{K^*}^- \\ + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) u_{K^*}^- = -m_K \beta_1 u_{K^*}^{-2} \leq 0, \end{aligned}$$

Donc tous les termes du membre gauche de la précédente inégalité sont nuls car ils étaient

positifs ou nuls. Ce qui implique en particulier que $\frac{m_K}{\delta t} u_{K^*}^{-2} = 0$, ce qui donne le résultat de la proposition. \square

Maintenant, nous souhaitons montrer que les densités en cellules tumorales et endothéliales sont majorées par 1. Cette majoration a un sens biologique, car les tissus ont une capacité d'accueil maximale. Comme pour la Proposition 1, cette majoration est démontrable, car notre modèle est dégénéré. La Proposition 2 résume cette propriété.

Proposition 2 (Majoration des populations cellulaires). *Supposons que $0 \leq u_K^0 \leq 1$ (resp. $0 \leq u_{e,K}^0 \leq 1$) pour tout $K \in \vartheta$, alors pour tout $n \in \llbracket 1, N+1 \rrbracket$ la solution $(u_K^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.11) (resp. $(u_{e,K}^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.13)) est majorée par 1.*

Démonstration. Nous allons seulement démontrer le résultat pour u^n mais les mêmes étapes sont nécessaires pour montrer que u_e^n est majoré par 1. Cette preuve fonctionne par récurrence sur n . Supposons que pour un $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$, on a $u_K^n \leq 1, \forall K \in \vartheta$.

On pose $u_{K^*} = u_K^{n+1} = \max_{H \in \vartheta} u_H^{n+1}$ et adoptons la notation $u_L = u_L^{n+1}, \forall L \in \vartheta$. Alors en multipliant le terme de l'Equation (2.11) associé à K^* par $(1 - u_{K^*})^-$, on obtient

$$\begin{aligned} & \frac{m_K}{\delta t} |(1 - u_{K^*})^-|^2 + \frac{m_K}{\delta t} (1 - u_K^n)(1 - u_{K^*})^- \\ & \quad + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L)(1 - u_{K^*})^- \\ & \quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1})(1 - u_{K^*})^- \\ & \quad = m_K \rho_1 h(c_K^{n+1}) f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{K^*})(1 - u_{K^*})^- \\ & \quad - m_K \beta_1 u_{K^*} (1 - u_{K^*})^- - m_K T_{treat}(t_{n+1}, u_{K^*})(1 - u_{K^*})^-. \end{aligned} \quad (2.23)$$

En utilisant le résultat de la Proposition 1, on obtient que $u_{K^*} \geq u_L \geq 0, \forall L \in \vartheta$. Si $\Lambda_{KL}^{(1)} < 0$, on a alors $a_{KL}^{n+1}(1 - u_{K^*})^- = 0$ comme la fonction $a(\cdot)$ est prolongée par 0 en dehors de $[0, 1]$. Sachant que $a_{KL}^{n+1} \geq 0$, on a

$$\Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (1 - u_{K^*})^- \geq 0,$$

puis en observant que $(u_{K^*} - u_L) \geq 0$, on en conclut que le troisième terme de l'Equation (2.23) est positif, c'est-à-dire

$$+ \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L)(1 - u_{K^*})^- \geq 0. \quad (2.24)$$

Comme la fonction $f_{u_T}(\cdot)$ est prolongée par 0 en dehors de $[0, 1]$, on a $f_{u_{T,K}^{n+1}}(u_{K^*})(1 - u_{K^*})^- = 0$. Comme $(u_L \leq u_{K^*})$ et

$$\begin{aligned}\mu_{\downarrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_L) &= \mu_1(u_{K^*}) - \mu_1(0) - \int_{u_L}^{u_{K^*}} (\mu_1'(s))^+ ds, \\ \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_L) &= \mu_1(u_{K^*}) - \mu_1(0) + \int_{u_L}^{u_{K^*}} (\mu_1'(s))^- ds,\end{aligned}$$

on a

$$\begin{aligned}(\mu_{\downarrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\uparrow}^{(1)}(u_L))(1 - u_{K^*})^- &= -(1 - u_{K^*})^- \int_{u_L}^{u_{K^*}} (\mu_1'(s))^+ ds \leq 0, \\ (\mu_{\uparrow}^{(1)}(u_{K^*}) + \mu_{\downarrow}^{(1)}(u_L))(1 - u_{K^*})^- &= +(1 - u_{K^*})^- \int_{u_L}^{u_{K^*}} (\mu_1'(s))^- ds \geq 0.\end{aligned}$$

Finalement, indépendamment du signe de $\Lambda_{KL}^{(1)}(c_K^{n+1} - c_L^{n+1})$

$$\Lambda_{KL}^{(1)}(c_K^{n+1} - c_L^{n+1})\mu_{KL}^{n+1}(1 - u_{K^*})^- \leq 0,$$

et, en ayant $a_{KL}^{n+1} \geq 0$, on en conclut que le quatrième terme de l'Equation (2.23) est positif, c'est-à-dire

$$- \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) (1 - u_{K^*})^- \geq 0. \quad (2.25)$$

Grâce à l'Equation (2.24) et (2.25) et à la positivité de la fonction $T_{treat}(\cdot, \cdot)$, on en déduit que

$$\begin{aligned}\frac{m_K}{\delta t} |(1 - u_{K^*})^-|^2 + \frac{m_K}{\delta t} (1 - u_K^n)(1 - u_{K^*})^- + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} (u_{K^*} - u_L)(1 - u_{K^*})^- \\ - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{n+1} \mu_{KL}^{n+1} (c_K^{n+1} - c_L^{n+1}) (1 - u_{K^*})^- \\ = -m_K \beta_1 u_{K^*} (1 - u_{K^*})^- - m_K T_{treat}(t_{n+1}, u_{K^*}) (1 - u_{K^*})^- \leq 0.\end{aligned}$$

Donc tous les termes du membre gauche de l'Equation (2.23) étant nécessairement non-négatifs, ils sont nuls. En particulier : $\frac{m_K}{\delta t} (1 - u_{K^*})^{-2} = 0$, donc $(1 - u_{K^*})^- = 0$, ce qui nous donne le résultat de la proposition. \square

A l'instar des populations cellulaires, les concentrations en O_2 et en VEGF sont très petites par rapport à la concentration maximale théorique dans un tissu. De plus, l'évo-

lution de la concentration en O_2 et en VEGF est trop faible devant la concentration maximale pour que des effets liés au manque de place opèrent : tout se passe comme si ces concentrations n'étaient pas majorée. Nous ne nous intéressons donc pas à la majoration des concentrations en O_2 et en VEGF pendant la résolution numérique. Cependant, il faut tout de même prouver la positivité de ces concentrations. L'Equation (2.12) et l'Equation (2.14) ne sont pas dégénérées, ce qui implique que les arguments donnés dans la Proposition 1 ne peuvent pas être utilisés pour la positivité en O_2 et en VEGF. Cela mène à la Proposition 3.

Proposition 3 (Positivité de la concentration en O_2 et en VEGF). *Supposons que $c_K^0 \geq 0$ (resp. $v_K^0 \geq 0$) pour tout $K \in \vartheta$, alors pour tout $n \in \llbracket 0, N + 1 \rrbracket$ la solution $(c_K^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.12) (resp. $(v_K^n)_{K \in \vartheta}$ de l'Equation (2.14)) est positive.*

Démonstration. Nous allons démontrer le résultat seulement pour c^n mais le même raisonnement peut être appliqué pour montrer la positivité de v^n . Cette preuve fonctionne par récurrence sur n , supposons alors qu'il existe $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$ telle que $c_K^n \geq 0, \forall K \in \vartheta$.

On pose $c_{K_\star} = c_K^{n+1} = \min_{H \in \vartheta} c_H^{n+1}$ et utilisons la notation $\forall L \in \vartheta, c_L = c_L^{n+1}$. En multipliant le terme de l'Equation (2.12) associé avec K_\star par $-c_{K_\star}^-$, on obtient

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t} c_{K_\star}^{-2} + \frac{m_K}{\delta t} c_{K_\star}^- c_K^n - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{n+1} (p(c_{K_\star}) - p(c_L)) c_{K_\star}^- \\ = -m_K \alpha_2 u_e^{n+1} c_{K_\star}^- - m_K \beta_2 c_{K_\star}^{-2} - \gamma_2 u_K^{n+1} c_{K_\star}^{-2}. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Grâce aux résultats de la Proposition 1 et de la Proposition 2, on sait que $u_e^{n+1}, u_K^{n+1} \geq 0$, ce qui induit que

$$-m_K \alpha_2 u_e^{n+1} c_{K_\star}^- \leq 0, \quad -m_K \beta_2 c_{K_\star}^{-2} \leq 0 \quad \text{et} \quad -\gamma_2 u_K^{n+1} c_{K_\star}^{-2} \leq 0.$$

Si $D_{KL}^{(2)} < 0$ alors $\eta_{KL}^{n+1} c_{K_\star}^- = 0$. En constatant que $\mu_{KL}^{n+1} \geq 0$ et que la fonction $p(\cdot)$ est croissante sur \mathbb{R} , on a nécessairement $(p(c_{K_\star}) - p(c_L)) \leq 0$, ce qui implique que

$$\begin{aligned} - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{n+1} (p(c_{K_\star}) - p(c_L)) c_{K_\star}^- \\ = - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} (D_{KL}^{(2)})^+ \eta_{KL}^{n+1} (p(c_{K_\star}) - p(c_L)) c_{K_\star}^- \geq 0. \end{aligned} \quad (2.27)$$

De plus

$$\begin{aligned} & \frac{m_K}{\delta t} c_{K^*}^{-2} + \frac{m_K}{\delta t} c_{K^*}^- c_K^n - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{n+1} (p(c_{K^*}) - p(c_L)) c_{K^*}^- \\ & = -m_K \alpha_2 u_e^{n+1} c_{K^*}^- - m_K \beta_2 c_{K^*}^{-2} - \gamma_2 u_K^{n+1} c_{K^*}^{-2} \leq 0. \end{aligned}$$

Les termes du membre gauche de l'Equation (2.26) étant non-négatifs, on en déduit qu'ils sont tous nuls. En particulier $c_{K^*}^{-2} = 0$, ce qui donne le résultat de cette proposition. \square

Quelque chose d'essentiel pour le reste du raisonnement, est d'observer que les Propositions 1, 2 et 3 restent vraies même si le Système (2.11)-(2.14) devient semi-implicite en temps plutôt qu'entièrement implicite. Autrement dit, on peut considérer un schéma semi-implicite en remplaçant c^{n+1} par c^n dans l'Equation (2.11), u^{n+1} par u^n dans l'Equation (2.12) et l'Equation (2.14), v^{n+1} par v^n dans l'Equation (2.13), u_e^{n+1} par u_e^n dans l'Equation (2.12) et l'Equation (2.14) et les Propositions 1, 2 et 3 resteraient vraies.

En connaissance de ce résultat, nous allons approximer la solution du schéma implicite (2.11)-(2.14) à l'aide d'un algorithme itératif se basant sur la version semi-implicite du système. De cette façon, les propriétés biologiques resteront vérifiées pendant la résolution numérique.

2.3.2 Description de l'algorithme utilisé pour résoudre le Système (2.11)-(2.14)

Dans cette partie, nous proposons un algorithme itératif qui nous permet d'approximer la solution du schéma implicite (2.11)-(2.14). L'idée principale de cet algorithme est de résoudre le système non-linéaire (2.11)-(2.14) avec une méthode itérative.

La résolution naturelle pour l'entièreté du système non-linéaire (2.11)-(2.14) est d'utiliser une méthode de type Newton ce qui impose de devoir trouver simultanément les quatre inconnues du système à chaque itération.

On préférerait résoudre les quatre systèmes non-linéaires correspondant à chacune des équations de (2.11) à (2.14), et en conséquence, réduire les besoins en mémoire. De plus, il est bien plus efficace de résoudre les quatre équations, de l'Equation (2.11) à l'Equation (2.14), plutôt que le système complet directement.

C'est pour cela que dans ce travail, nous développons une méthode itérative qui permet de découpler le Système (2.11)-(2.14), simplifiant la résolution numérique tout en

convergeant vers la solution du problème implicite.

On suppose que ∇c_0 et ∇v_0 appartiennent à $(L^2(\Omega))^2$ et on considère une solution $\Pi_{\mathcal{T}}^n = (u_K^n, c_K^n, u_{e,K}^n, v_K^n)_{K \in \vartheta}$ donnée pour un certain n .

On recherche alors la solution $\Pi_{\mathcal{T}}^{n+1}$ au temps t_{n+1} comme étant la limite du processus itératif décrit dans l'Algorithme 1.

Algorithme 1 Processus itératif pour calculer la solution du Système (2.11)-(2.14) au temps t_{n+1} connaissant la solution au temps t_n .

Entrée : La solution $(u_K^n, c_K^n, u_{e,K}^n, v_K^n)_{K \in \vartheta}$

Sortie : La solution $(u_K^{n+1}, c_K^{n+1}, u_{e,K}^{n+1}, v_K^{n+1})_{K \in \vartheta}$

On initialise le processus itératif avec les valeurs connues au temps t_n . Le processus itératif est indexé par m .

1: $w_K^{(0)} = w_K^n, \forall K \in \vartheta, w = u, c, u_e, v$

2: $m \leftarrow 0$ ▷ m est l'indice du nombre d'itérations du processus

3: **tant que** Le processus itératif n'a pas convergé **faire**

On calcule indépendamment $(u_K^{m+1})_{K \in \vartheta}, (c_K^{m+1})_{K \in \vartheta}, (u_{e,K}^{m+1})_{K \in \vartheta}$ et $(v_K^{m+1})_{K \in \vartheta}$.

4: *Calcul de $(u_K^{m+1})_{K \in \vartheta}$ en utilisant $(u_K^m)_{K \in \vartheta}, (u_K^{(0)})_{K \in \vartheta}, (c_K^m)_{K \in \vartheta}$ et $(u_{e,K}^m)_{K \in \vartheta}$:*

$$\begin{aligned} & \frac{m_K}{\delta t} (u_K^{m+1} - u_K^{(0)}) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} (u_K^{m+1} - u_L^{m+1}) \\ & \quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} \mu_{KL}^{m+1} (c_K^m - c_L^m) \\ & = m_K h(c_K^m) \rho_1 f_{u_{T,K}}^m(u_K^{m+1}) - m_K \beta_1 u_K^{m+1} - m_K T_{treat}(t_{m+1}, u_K^{m+1}). \end{aligned} \quad (2.28)$$

5: *Calcul de $(c_K^{m+1})_{K \in \vartheta}$ en utilisant $(c_K^{(0)})_{K \in \vartheta}$ et $(u_{e,K}^m)_{K \in \vartheta}$:*

$$\begin{aligned} & \frac{m_K}{\delta t} (c_K^{m+1} - c_K^{(0)}) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1})) \\ & = m_K \alpha_2 u_{e,K}^m - m_K \beta_2 c_K^{m+1} - \gamma_2 u_K^m c_K^{m+1}. \end{aligned} \quad (2.29)$$

6: *Calcul de $(u_{e,K}^{m+1})_{K \in \vartheta}$ en utilisant $(u_{e,K}^m)_{K \in \vartheta}, (u_{e,K}^{(0)})_{K \in \vartheta}, (u_K^m)_{K \in \vartheta}$ et $(v_K^m)_{K \in \vartheta}$:*

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t}(u_{e,K}^{m+1} - u_{e,K}^{(0)}) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} (u_{e,K}^{m+1} - u_{e,L}^{m+1}) \\ - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} \tilde{\mu}_{KL}^{m+1} (v_K^m - v_L^m) \\ = m_K \rho_3 f_{u_{F,K}^m} (u_{e,K}^{m+1}) - m_K \beta_3 u_{e,K}^{m+1}. \end{aligned} \quad (2.30)$$

7: Calcul de $(v_K^{m+1})_{K \in \vartheta}$ en utilisant $(v_K^{(0)})_{K \in \vartheta}$, $(u_K^m)_{K \in \vartheta}$, $(c_K^m)_{K \in \vartheta}$ et $(u_{e,K}^m)_{K \in \vartheta}$:

$$\begin{aligned} \frac{m_K}{\delta t}(v_K^{m+1} - v_K^{(0)}) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(v_K^{m+1}) - p(v_L^{m+1})) \\ = m_K \alpha_4 g(c_K^m) u_K^m - m_K \beta_4 v_K^{m+1} - \gamma_4 u_{e,K}^m v_K^{m+1}. \end{aligned} \quad (2.31)$$

8: $m \leftarrow m + 1$

9: **fin tant que**

On a $(u_K^{m+1}, c_K^{m+1}, u_{e,K}^{m+1}, v_K^{m+1})_{K \in \vartheta} \approx (u_K^m, c_K^m, u_{e,K}^m, v_K^m)_{K \in \vartheta}$

10: $(u_K^{n+1}, c_K^{n+1}, u_{e,K}^{n+1}, v_K^{n+1})_{K \in \vartheta} \leftarrow (u_K^m, c_K^m, u_{e,K}^m, v_K^m)_{K \in \vartheta}$

Observons qu'à chaque itération m , le Système (2.28)-(2.31) de l'Algorithme 1 est non-couplé.

Soit $\tau^{(n)} : \tilde{X} = (\tilde{u}, \tilde{c}, \tilde{u}_e, \tilde{v}) \mapsto X = (u, c, u_e, v)$ l'application qui pour tout vecteur $\tilde{X} = (\tilde{u}, \tilde{c}, \tilde{u}_e, \tilde{v}) \in (\mathbb{R}^{\#\vartheta})^4$ associe la solution $X = (u, c, u_e, v)$ du Système (2.28)-(2.31). En remplaçant \tilde{X} par (u^m, c^m, u_e^m, v^m) et X par $(u^{m+1}, c^{m+1}, u_e^{m+1}, v^{m+1})$, le processus itératif est équivalent à

$$\begin{cases} X_{m+1} &= \tau^{(n)}(X_m), \\ X_0 &\in E = \{(w, x, y, z) \in (\mathbb{R}^{\#\vartheta})^4 : 0 \leq w, y \leq 1 \text{ et } 0 \leq x, z\}. \end{cases} \quad (2.32)$$

Observons que le schéma numérique (2.28)-(2.31) est consistant, c'est-à-dire que si la suite $(X_m)_{m \geq 0}$ converge, alors $X_m \xrightarrow{m \rightarrow \infty} \Pi_T^{n+1}$.

On considère que $X_{m+1} = (u^{n+1}, c^{n+1}, u_e^{n+1}, v^{n+1})$ lorsque l'erreur relative vérifie

$$\frac{\|w^{m+1} - w^m\|_2}{\|w^m\|_2} < \epsilon_I, \text{ avec } w = u, c, u_e, v$$

où $\epsilon_I = 10^{-3}$ est un seuil numérique. Pour approximer X_{m+1} à partir de X_m on résoud (2.28)-(2.31) avec une méthode de Newton avec une erreur de convergence $\epsilon_N = 10^{-11}$. On remarque que choisir de résoudre le schéma semi-implicite (2.28)-(2.31) au lieu du système couplé (2.11)-(2.14) permet de résoudre quatre systèmes petits plutôt que de résoudre un seul système quatre fois plus grand.

Enfin, on utilise une méthode de gradient conjugué avec un critère d'arrêt ϵ_G de 10^{-13} pour résoudre chaque itération de la méthode de Newton.

Nous rappelons que $0 \leq u_K^n, u_{e,K}^n \leq 1$ et $c_K^n, v_K^n \geq 0$ pour tout $K \in \vartheta$ et $n \geq 0$, donc les solutions de notre méthode itérative vérifient $0 \leq u^m, u_e^m \leq 1$ et $c^m, v^m \geq 0$ pour $m \geq 0$ car les Propositions 1, 2 et 3 restent vraies.

Pour montrer l'existence de la solution du Système (2.28)-(2.31) et que l'application $\tau^{(n)}$ est bien définie, nous allons utiliser les estimations d'énergie suivantes.

Lemma 1. *Il existe $C_1(\Lambda_1, \theta_{\mathcal{T}}), C_2(D_2, \theta_{\mathcal{T}}) > 0$ tels que :*

$$\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} |\Lambda_{KL}^{(1)}| a_{KL}^{m+1} (u_K^{m+1} - u_L^{m+1})^2 \leq C_1 \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} (u_K^{m+1} - u_L^{m+1})^2, \quad (2.33)$$

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} |D_{KL}^{(2)}| \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))^2 \\ \leq C_2 \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))^2. \end{aligned} \quad (2.34)$$

Démonstration. Cela provient des Lemmes 3.1-3.3 dans (Cancès and Guichard 2016 [17]).

□

$(u_{e_K}^{m+1})_K$ (resp. $(v_K^{m+1})_K$) vérifie une inégalité similaire à celle de $(u_K^{m+1})_K$ (resp. $(c_K^{m+1})_K$) avec une constante $C_3(\Lambda_3, \theta_{\mathcal{T}})$ (resp. $C_4(D_4, \theta_{\mathcal{T}})$).

Lemma 2. *Il existe $C_5(D_2, \theta_{\mathcal{T}}), C_6(D_4, \theta_{\mathcal{T}})$ tels que*

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} |D_{KL}^{(2)}| \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1})) (c_K^{m+1} - c_L^{m+1}) \\ \leq C_5 \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1})) (c_K^{m+1} - c_L^{m+1}), \end{aligned} \quad (2.35)$$

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} |D_{KL}^{(4)}| \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(v_K^{m+1}) - p(v_L^{m+1})) (v_K^{m+1} - v_L^{m+1}) \\ \leq C_6 \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(v_K^{m+1}) - p(v_L^{m+1})) (v_K^{m+1} - v_L^{m+1}). \end{aligned} \quad (2.36)$$

Démonstration. La preuve repose sur le fait que

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} |D_{KL}^{(2)}| \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1})) (c_K^{m+1} - c_L^{m+1}) \\ = \sum_{\substack{\sigma_{KL} \in \mathcal{E} \\ p(c_K^{m+1}) \neq p(c_L^{m+1})}} |D_{KL}^{(2)}| \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))^2 \frac{(c_K^{m+1} - c_L^{m+1})}{(p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))}, \end{aligned}$$

et sur le fait que la quantité $\frac{(c_K^{m+1} - c_L^{m+1})}{(p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))}$ est non-négative car $p(\cdot)$ est croissante sur \mathbb{R} . On peut alors utiliser les mêmes arguments que ceux des lemmes 3.1-3.3 dans (*Cancès and Guichard* 2016 [17]) pour montrer que

$$\begin{aligned} \sum_{\substack{\sigma_{KL} \in \mathcal{E} \\ p(c_K^{m+1}) \neq p(c_L^{m+1})}} |D_{KL}^{(2)}| \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))^2 \frac{(c_K^{m+1} - c_L^{m+1})}{(p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))} \\ \leq C_5 \sum_{\substack{\sigma_{KL} \in \mathcal{E} \\ p(c_K^{m+1}) \neq p(c_L^{m+1})}} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))^2 \frac{(c_K^{m+1} - c_L^{m+1})}{(p(c_K^{m+1}) - p(c_L^{m+1}))}. \end{aligned}$$

Les mêmes étapes sont utilisées pour l'inégalité de v . □

Maintenant, nous voulons prouver l'existence de la solution du Système (2.28)-(2.31). La preuve est plutôt longue, utilise les estimations d'énergie et le théorème du point fixe de Brouwer. L'existence de la solution du Système (2.28)-(2.31) et les propriétés induites sont données dans la Proposition 4.

Proposition 4 (Existence de la solution numérique). *Pour tout $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$ et $\forall m \geq 0$ il existe une solution $(u^{m+1}, c^{m+1}, u_e^{m+1}, v^{m+1})$ des équations (2.28)-(2.31) vérifiant $0 \leq u^{m+1}, u_e^{m+1} \leq 1$ et $c^{m+1}, v^{m+1} \geq 0$*

Démonstration. La preuve fonctionne par récurrence sur m .

On considère l'application $\mathcal{W} = (\mathcal{W}_u, \mathcal{W}_c, \mathcal{W}_{u_e}, \mathcal{W}_v) : (\mathbb{R}^{\#\vartheta})^4 \rightarrow (\mathbb{R}^{\#\vartheta})^4$ où $\forall K \in \vartheta$,

pour tout $n \in \llbracket 0, N \rrbracket$ et $\forall m \geq 0$

$$\begin{aligned} \bullet (\mathcal{W}_u(y))_K &= m_K \frac{y_K - u_K^n}{\delta t} + \sum_{\sigma_{KL} \in \epsilon_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} (y_K - y_L) \\ &\quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \epsilon_K} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} \mu_{KL}^{m+1} (c_K^m - c_L^m) - m_K \rho_1 h(c_K^m) f_{u_{T,K}^m}(y_K) \\ &\quad + m_K \beta_1 y_K + m_K T_{treat}(t_{m+1}, y_K), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet (\mathcal{W}_c(y))_K &= \frac{m_K}{\delta t} (y_K - c_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(2)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) \\ &\quad - m_K \alpha_2 u_{e,K}^m + m_K \beta_2 y_K + \gamma_2 u_{K,K}^m y_K, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet (\mathcal{W}_{u_e}(y))_K &= \frac{m_K}{\delta t} (y_K - u_{e,K}^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} (y_K - y_L) \\ &\quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} \tilde{\mu}_{KL}^{m+1} (v_K^m - v_L^m) \\ &\quad - m_K \rho_3 f_{u_{T,K}^m}(y_K) + m_K \beta_3 y_K, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bullet (\mathcal{W}_v(y))_K &= \frac{m_K}{\delta t} (y_K - v_K^n) + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) \\ &\quad - m_K \alpha_4 g(c_K^m) u_K^m + m_K \beta_4 y_K + \gamma_4 u_{e,K}^m y_K. \end{aligned}$$

On observe que si $\mathcal{W}(u^{m+1}, c^{m+1}, u_e^{m+1}, v^{m+1}) = 0$ alors $(u^{m+1}, c^{m+1}, u_e^{m+1}, v^{m+1})$ est une solution de (2.28)-(2.31).

L'objectif de la première étape de la preuve est de démontrer qu'il existe $k \geq 0$ tel que $\forall \|y\|_2 > k : (\mathcal{W}(y), y) \geq 0$. Pour cela, on développe l'expression de $(\mathcal{W}(y), y) = (\mathcal{W}_u(y_u), y_u) + (\mathcal{W}_c(y_c), y_c) + (\mathcal{W}_{u_e}(y_{u_e}), y_{u_e}) + (\mathcal{W}_v(y_v), y_v)$, $y = (y_u, y_c, y_{u_e}, y_v)$ pour obtenir

des inégalités. On a

$$\begin{aligned}
 \bullet (\mathcal{W}_u(y), y) &= \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} y_K^2 - \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} u_K^n y_K + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} (y_K - y_L)^2 \\
 &\quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} \mu_{KL}^{m+1} (c_K^m - c_L^m) (y_K - y_L) - \sum_{K \in \vartheta} m_K \rho_1 h(c_K^m) f_{u_{T,K}}^m(y_K) y_K \\
 &\quad \quad \quad + \sum_{K \in \vartheta} m_K \beta_1 y_K^2 + \sum_{K \in \vartheta} m_K T_{treat}(t_{m+1}, y_K) y_K, \\
 \bullet (\mathcal{W}_c(y), y) &= \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} y_K^2 - \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} c_K^n y_K + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) (y_K - y_L) \\
 &\quad \quad \quad - \sum_{K \in \vartheta} m_K \alpha_2 u_{e,K}^m y_K + \sum_{K \in \vartheta} m_K \beta_2 y_K^2 + \sum_{K \in \vartheta} \gamma_2 u_K^m y_K^2, \\
 \bullet (\mathcal{W}_{u_e}(y), y) &= \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} y_K^2 - \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} u_{e,K}^n y_K + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} (y_K - y_L)^2 \\
 &\quad \quad \quad - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} \tilde{\mu}_{KL}^{n+1} (v_K^m - v_L^m) (y_K - y_L) \\
 &\quad \quad \quad \quad \quad \quad - \sum_{K \in \vartheta} m_K \rho_3 f_{u_{T,K}}^m(y_K) y_K + \sum_{K \in \vartheta} m_K \beta_3 y_K^2, \\
 \bullet (\mathcal{W}_v(y), y) &= \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} y_K^2 - \sum_{K \in \vartheta} \frac{m_K}{\delta t} v_K^n y_K + \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) (y_K - y_L) \\
 &\quad \quad \quad - \sum_{K \in \vartheta} m_K \alpha_4 g(c_K^m) u_K^m y_K + \sum_{K \in \vartheta} m_K \beta_4 y_K^2 + \sum_{K \in \vartheta} \gamma_4 u_{e,K}^m y_K^2.
 \end{aligned}$$

Avec le Lemme 1, on sait que $\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} (y_K - y_L)^2 \geq 0$, $\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} (y_K - y_L)^2 \geq 0$ et avec le Lemme 2 on a $\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(2)} \eta_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) (y_K - y_L) \geq 0$, $\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} D_{KL}^{(4)} \bar{\eta}_{KL}^{m+1} (p(y_K) - p(y_L)) (y_K - y_L) \geq 0$ car $p(\cdot)$ est croissante sur \mathbb{R} .

Puis, nous avons pour tout $\lambda > 0$

$$\begin{aligned}
 & - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(1)} a_{KL}^{m+1} \mu_{KL}^{m+1} (c_K^m - c_L^m) (y_K - y_L) \\
 & \geq -\frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL} a_{KL}^{m+1} \mu_{KL}^{m+1} (c_K^m - c_L^m))^2 - \frac{1}{2\lambda^2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (y_K - y_L)^2 \\
 & \quad - \frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL} a_{L^\infty(\mathbb{R})} \mu_{L^\infty(\mathbb{R})} (c_K^m - c_L^m))^2 - \frac{2}{\lambda^2} (\#\mathcal{E}) \|y\|_2^2,
 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
 & - \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} \Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} \tilde{\mu}_{KL}^{m+1} (v_K^m - v_L^m) (y_K - y_L) \\
 & \geq -\frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{KL}^{m+1} \tilde{\mu}_{KL}^{m+1} (v_K^m - v_L^m))^2 - \frac{1}{2\lambda^2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (y_K - y_L)^2 \\
 & \quad \geq -\frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{L^\infty(\mathbb{R})} \tilde{\mu}_{L^\infty(\mathbb{R})} (v_K^m - v_L^m))^2 - \frac{2}{\lambda^2} (\#\mathcal{E}) \|y\|_2^2.
 \end{aligned}$$

Donc, nous obtenons ces inégalités

$$(\mathcal{W}_u(y_u), y_u) \geq C_1^{(u)} \|y_u\|_2^2 - C_2^{(u)} \|y_u\|_2 - C_3^{(u)},$$

$$(\mathcal{W}_c(y_c), y_c) \geq C_1^{(c)} \|y_c\|_2^2 - C_2^{(c)} \|y_c\|_2,$$

$$(\mathcal{W}_{u_e}(y_{u_e}), y_{u_e}) \geq C_1^{(u_e)} \|y_{u_e}\|_2^2 - C_2^{(u_e)} \|y_{u_e}\|_2 - C_3^{(u_e)},$$

$$(\mathcal{W}_v(y_v), y_v) \geq C_1^{(v)} \|y_v\|_2^2 - C_2^{(v)} \|y_v\|_2,$$

avec l'expression des constantes suivantes, avec λ tel que $\lambda^2 > \frac{2(\#\mathcal{E})\delta t}{m_{\mathcal{M}}^{down}}$ et en notant $m_{\mathcal{M}}^{down} =$

$$\min_{K \in \vartheta} m_K \leq m_K \leq \max_{K \in \vartheta} m_K = m_{\mathcal{M}}^{up}$$

$$C_1^{(u)} = \frac{m_{\mathcal{M}}^{down}}{\delta t} - \frac{2(\#\mathcal{E})}{\lambda^2} > 0, \quad C_2^{(u)} = \frac{m_{\mathcal{M}}^{up}}{\delta t} (\#\vartheta) + m_{\mathcal{M}}^{up} \rho_1 f_{L^\infty(\mathbb{R})} (\#\vartheta) > 0,$$

$$C_3^{(u)} = \frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL}^{(1)} a_{L^\infty(\mathbb{R})} \mu_{L^\infty(\mathbb{R})} (c_K^m - c_L^m))^2 > 0,$$

$$\begin{aligned}
 C_1^{(c)} &= \frac{m_{\mathcal{M}}^{down}}{\delta t} > 0, & C_2^{(c)} &= m_{\mathcal{M}}^{up}(\#\vartheta) \left(\frac{\max_{K \in \vartheta}(c_K^m)}{\delta t} + \alpha_2 \right) > 0, \\
 C_1^{(u_e)} &= \frac{m_{\mathcal{M}}^{down}}{\delta t} - \frac{2(\#\mathcal{E})}{\lambda^2} > 0, & C_2^{(u_e)} &= \frac{m_{\mathcal{M}}^{up}}{\delta t}(\#\vartheta) + m_{\mathcal{M}}^{up} \rho_3 f_{L^\infty(\mathbb{R})}(\#\vartheta) > 0, \\
 C_3^{(u_e)} &= \frac{\lambda^2}{2} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}} (\Lambda_{KL}^{(3)} \tilde{a}_{L^\infty(\mathbb{R})} \tilde{\mu}_{L^\infty(\mathbb{R})} (v_K^m - v_L^m))^2 > 0, \\
 C_1^{(v)} &= \frac{m_{\mathcal{M}}^{down}}{\delta t} > 0, & C_2^{(v)} &= m_{\mathcal{M}}^{up}(\#\vartheta) \left(\frac{\max_{K \in \vartheta}(v_K^m)}{\delta t} + \alpha_4 \right) > 0.
 \end{aligned}$$

Cela implique que

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{W}(y), y) &\geq \overbrace{\min(C_1^{(u)}, C_1^{(c)}, C_1^{(u_e)}, C_1^{(v)})}^{>0} \|y\|_2^2 \\
 &\quad - \max(C_2^{(u)}, C_2^{(c)}, C_2^{(u_e)}, C_2^{(v)}) \|y\|_2 - C_3^{(u)} - C_3^{(u_e)}.
 \end{aligned}$$

Il existe donc $k > 0$ à partir duquel $\forall \|y\|_2 \geq k : (\mathcal{W}(y), y) > 0$.

Supposons qu'il n'existe pas $z \in \mathbb{R}^{4 \times \#\vartheta}$ qui vérifie $\mathcal{W}(z) = 0$, dans ce cas, on peut définir l'application $\mathcal{S} : y \in \mathcal{B}(0, k) \mapsto -k \frac{\mathcal{W}(y)}{\|\mathcal{W}(y)\|} \in \mathcal{B}(0, k)$. \mathcal{S} est continue par propriétés de la fonction \mathcal{W} , donc d'après le théorème du point fixe de Brouwer il existe un point fixe \tilde{y} de \mathcal{S} sur $\mathcal{B}(0, k)$ vérifiant

$$\tilde{y} = -k \frac{\mathcal{W}(\tilde{y})}{\|\mathcal{W}(\tilde{y})\|} \tag{2.37}$$

en prenant la norme de \tilde{y} à partir de l'Equation (2.37), on obtient $\|\tilde{y}\| = k > 0$ alors qu'en faisant le produit scalaire entre l'Equation (2.37) et \tilde{y} , on obtient : $\|\tilde{y}\|^2 = -k \frac{(\mathcal{W}(\tilde{y}), \tilde{y})}{\|\mathcal{W}(\tilde{y})\|} \leq 0$. Par l'absurde, il existe donc z tel que $\mathcal{W}(z) = 0$. Donc il existe une solution $(u^{m+1}, c^{m+1}, u_e^{m+1}, v^{m+1})$ au Système (2.28)-(2.31). \square

Pour résumer nous avons prouvé que la solution implicite du schéma numérique (2.11)-(2.14) était la limite du schéma numérique itératif (2.28)-(2.31). De plus, nous avons démontré que ce système itératif conservait les propriétés biologiques à chaque itération de l'Algorithme 1. Enfin, nous avons prouvé l'existence de la solution du Système (2.28)-(2.31) à chaque itération du processus.

2.4 Glossaire de toutes les notations introduites dans le chapitre 2 et utilisées dans le chapitre 3

Description de toutes les variables

Variables	Descriptions
u	ratio entre la densité en cellules tumorales et la capacité d'accueil maximale du tissu
c	concentration en O_2 en $\mu\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2}$
u_e	ratio entre la densité en cellules endothéliales et la capacité d'accueil maximale du tissu
v	concentration en VEGF en $\mu\text{mol} \cdot \text{cm}^{-2}$
u_T	densité totale en population cellulaire divisée par la capacité d'accueil maximale du tissu : somme de u et u_e
u_K^n	approximation numérique de u au sommet x_K et au temps t_n
c_K^n	approximation numérique de c au sommet x_K et au temps t_n
$u_{e,K}^n$	approximation numérique de u_e au sommet x_K et au temps t_n
v_K^n	approximation numérique de v au sommet x_K et au temps t_n
$u_{T,K}^n$	approximation numérique de u_T au sommet x_K et au temps t_n
$\Lambda_{KL}^{(1)}$	approximation numérique du flux de diffusion $\Lambda_1(x)\vec{n}$ sur le côté σ_{KL}
$\Lambda_{KL}^{(3)}$	approximation numérique du flux de diffusion $\Lambda_3(x)\vec{n}$ sur le côté σ_{KL}
$D_{KL}^{(2)}$	approximation numérique du flux de diffusion $D_2\vec{n}$ sur le côté σ_{KL}
$D_{KL}^{(4)}$	approximation numérique du flux de diffusion $D_4\vec{n}$ sur le côté σ_{KL}
a_{KL}^n	approximation numérique de la fonction de diffusion $a(\cdot)$ évaluée en u sur le côté σ_{KL}
μ_{KL}^n	approximation numérique de la fonction de chimiotaxie $\mu_1(\cdot)$ évaluée en u sur le côté σ_{KL}
η_{KL}^n	approximation numérique de la fonction $\eta(\cdot)$ évaluée en c sur le côté σ_{KL}
\tilde{a}_{KL}^n	approximation numérique de la fonction de diffusion $a(\cdot)$ évaluée en u_e sur le côté σ_{KL}
$\tilde{\mu}_{KL}^n$	approximation numérique de la fonction de chimiotaxie $\mu_3(\cdot)$ évaluée en u_e sur le côté σ_{KL}

$\bar{\eta}_{KL}^n$ approximation numérique de la fonction $\eta(\cdot)$ évaluée en v sur le côté
 σ_{KL}

Description de tous les coefficients

Coefs	Descriptions	Unités
T_f	Temps final des simulations	day
ρ_1	taux de reproduction des cellules tumorales	day ⁻¹
β_1	taux d'apoptose des cellules tumorales	day ⁻¹
α_2	taux de production en O_2 par les cellules endothéliales	$\mu \text{ mol} \cdot \text{day}^{-1}$
β_2	taux de dégradation naturel en O_2	day ⁻¹
γ_2	taux de consommation en O_2 par les cellules tumorales	day ⁻¹
ρ_3	taux de reproduction des cellules endothéliales	day ⁻¹
β_3	taux d'apoptose des cellules endothéliales	day ⁻¹
α_4	taux de production en VEGF par les cellules endothéliales	$\mu \text{ mol} \cdot \text{day}^{-1}$
β_4	taux de dégradation naturel en VEGF	day ⁻¹
γ_4	taux de consommation en VEGF par les cellules endothéliales	day ⁻¹
D_2	matrice de diffusion isotrope de l' O_2 dans le cerveau	$(\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1})^{2 \times 2}$
D_4	matrice de diffusion isotrope du VEGF dans le cerveau	$(\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1})^{2 \times 2}$
c_{hypo}	seuil en O_2 en dessous duquel les cellules deviennent hypoxiques	$\mu \text{mol} \cdot \text{cm}^{-2}$
c_{necro}	seuil en O_2 en dessous duquel les cellules deviennent nécrotiques	$\mu \text{mol} \cdot \text{cm}^{-2}$
u_{max}	capacité maximale du tissu	cells $\cdot \text{cm}^{-2}$
$h_{\mathcal{T}}$	taille de la triangulation \mathcal{T}	cm ²
$\theta_{\mathcal{T}}$	régularité de la triangulation \mathcal{T}	
δt	pas en temps utilisé dans les simulations	day
t_n	n-ième valeur discrète du temps	day
D_{che}	taux de mort cellulaire induit par la chimiothérapie	day ⁻¹
R_{eff}	taux de mort cellulaire induit par la radiothérapie	day ⁻¹
N_{frac}	nombre de fractions quotidiennes pour la radiothérapie	

D_{rad}	dose de radiation en une fraction	G_γ
τ	temps d'irradiation pour une fraction	min
$\Delta\tau$	temps entre deux irradiations consécutives	min
μ	taux de dommage à l'ADN	min^{-1}
α	paramètre de sensibilité	$\text{day}^{-1} \cdot G_\gamma^{-1}$
β	paramètre de sensibilité	$\text{day}^{-1} \cdot G_\gamma^{-2}$
d_{wm}	taux de diffusion des cellules dans la matière blanche	$\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1}$
d_{gm}	taux de diffusion des cellules dans la matière grise	$\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1}$
d_{ps}	taux de diffusion des cellules dans la zone post-chirurgicale	$\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1}$
d_p	taux de diffusion de l' O_2 et du VEGF dans le cerveau	$\text{cm}^2 \cdot \text{day}^{-1}$
ϵ_I	seuil numérique pour stopper le processus lié à $\tau^{(n)}(\cdot)$	
ϵ_N	seuil numérique pour stopper la méthode de Newton	
ϵ_G	seuil numérique pour stopper la méthode du gradient conjugué	
Υ	taux d'efficacité entre la radiothérapie seule et la combinaison radiothérapie et chimiothérapie	
λ_1	coefficient de chimiotaxie des cellules tumorales	$\text{cm}^2 \cdot \mu\text{mol}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$
λ_3	coefficient de chimiotaxie des cellules endothéliales	$\text{cm}^2 \cdot \mu\text{mol}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$

Description de toutes les fonctions

Fonctions	Descriptions
$\Lambda_1(\cdot)$	matrice de diffusion isotrope liée aux cellules tumorales
$\Lambda_3(\cdot)$	matrice de diffusion isotrope liée aux cellules endothéliales
$a(\cdot)$	fonction de diffusion des populations cellulaires
$\chi_1(\cdot)$	fonction de chimiotaxie des cellules tumorales
$\chi_3(\cdot)$	fonction de chimiotaxie des cellules endothéliales
$\mu_1(\cdot)$	fonction rationnelle entre $\chi_1(\cdot)$ et $a(\cdot)$
$\mu_3(\cdot)$	fonction rationnelle entre $\chi_3(\cdot)$ et $a(\cdot)$
$f(\cdot)$	fonction de reproduction des cellules tumorales et endothéliales
$T_{treat}(\cdot, \cdot)$	fonctionnelle relative aux traitements

$T_{chemo}(\cdot, \cdot)$	morts cellulaires induits par la chimiothérapie
$T_{radio}(\cdot, \cdot)$	morts cellulaires induits par la radiothérapie
$g(\cdot)$	production de VEGF en milieu hypoxique
$h(\cdot)$	reproduction des cellules tumorales en condition normoxique
\vec{n}	normale sortante d'un bord
u_0	densité initiale en cellules tumorales dans le cerveau
c_0	concentration initiale en O_2 dans le cerveau
u_{e_0}	densité initiale en cellules endothéliales dans le cerveau
v_0	concentration initiale en VEGF dans le cerveau
$\eta(\cdot)$	fonction utilisée pour s'assurer de la positivité des concentrations en O_2 et en VEGF
$p(\cdot)$	fonction utilisée pour s'assurer de la positivité des concentrations en O_2 et en VEGF
$\mathcal{A}(\cdot)$	primitive de la fonction $a(\cdot)$
$\xi(\cdot)$	primitive de la fonction $\sqrt{a(\cdot)}$
$(\Phi)_I$	base canonique de l'espace \mathcal{H}_T
μ_\uparrow	primitive de la fonction $(\mu'(\cdot))^+$
μ_\downarrow	primitive de la fonction $-(\mu'(\cdot))^-$
$\mathcal{W}(\cdot)$	fonctionnelle dont les antécédents de 0 sont solutions du système principal
$\tau^{(n)}(\cdot)$	suite de fonctions utilisée pour approximer la solution implicite du système à partir de schéma semi-implicite
$k_c(\cdot)$	fonction indicatrice relative à la période où la chimiothérapie est administrée
$k_r(\cdot)$	fonction indicatrice relative à la période où la radiothérapie est administrée
$k_{chemo}(\cdot)$	fonction égale à Υ quand la chimiothérapie et la radiothérapie sont utilisées simultanément
$grad(\cdot)$	fonction utilisée dans la modélisation de la réponse à la radiothérapie
$h_n(\cdot)$	fonction utilisée dans la modélisation de la réponse à la radiothérapie

Description de tous les espaces

Espaces	Descriptions
---------	--------------

Ω	espace de travail correspondant à la surface de cerveau disponible sur un IRM 2D délimité par le crâne
$\partial\Omega$	bord de Ω
\mathcal{T}	triangulation conforme de Ω
\mathcal{E}	ensemble des côtés de \mathcal{T}
v	ensemble des sommets de \mathcal{T}
\mathcal{E}_K	sous-ensemble de \mathcal{E} ayant K comme sommet
T_K	ensemble des triangles ayant K comme sommet
\mathcal{M}	maillage dual associé à \mathcal{T}
$\mathcal{H}_{\mathcal{T}}$	espace des éléments finis $\mathbb{P}_1(\mathbb{R})$
$\chi_{\mathcal{M}}$	espace discret des volumes de contrôle
\mathcal{I}_{KL}^{n+1}	intervalle des valeurs entre u_K^{n+1} et u_L^{n+1}
\mathbb{I}_{KL}^{n+1}	intervalle des valeurs entre c_K^{n+1} et c_L^{n+1}
\mathcal{J}_{KL}^{n+1}	intervalle des valeurs entre $u_{e,K}^{n+1}$ et $u_{e,L}^{n+1}$
\mathcal{J}_{KL}^{n+1}	intervalle des valeurs entre v_K^{n+1} et v_L^{n+1}
E	ensemble des vecteurs admissibles comme condition initiale

Description de toutes les composantes du maillage

Composantes	Descriptions
h_t	diamètre du triangle t
ρ_t	diamètre du cercle inscrit dans le triangle t
x_K	coordonnées du sommet K
σ_{KL}	côté délimité par les sommets K et L
ω_K	l'élément du maillage dual construit autour du sommet K
m_K	mesure de Lebesgue du domaine ω_K

SIMULATION DU COMPORTEMENT TUMORAL DU GLIOBLASTOME MULTIFORME

Dans cette partie, on réalise des simulations du modèle décrit dans le chapitre précédent. Le schéma numérique est non-linéaire avec un schéma de type CVFE en espace et un schéma implicite en temps. Les simulations qui ont été réalisées, diffèrent par la combinaison des traitements (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Ces différences permettent de comparer théoriquement l'intérêt de la combinaison des traitements par rapport aux connaissances empiriques de la médecine. On constate que notre modèle théorique produit des comportements réalistes.

3.1 Données pour les simulations

Nos simulations numériques sont basées sur les IRMs du patient C3L_16 dans la base de données (*CPTAC-GBM* 2020 [25]). Ce patient (60 ans, IMC : 28.81, SC : 2.07 m²) a été diagnostiqué d'un GBM de 4.3 cm dans son lobe pariétal, et en est décédé 77 jours après le diagnostic.

Il y a plusieurs types d'IRM de ce patient à partir desquels nous pouvons extraire des informations pertinentes pour notre modélisation. Dans la Figure 3.1, on observe qu'une séquence T1 met l'accent sur la différence entre matière blanche (en blanc) et matière grise (sombre), une séquence T1-Gado sépare correctement le cœur tumoral et l'œdème du cerveau et les séquences T2 et FLAIR affichent la zone en pleine croissance du GBM.

A partir de ces IRMs, nous avons construit un maillage triangulaire \mathcal{T} sur lequel nous réalisons nos simulations. En pratique nous avons utilisé le logiciel AutoCAD (version O.161.0.0 AutoCAD 2018.1.2 Update) pour construire le maillage. Pour cela, il suffit de mettre manuellement des sommets sur les bords des régions d'intérêts, ici, sur l'extérieur

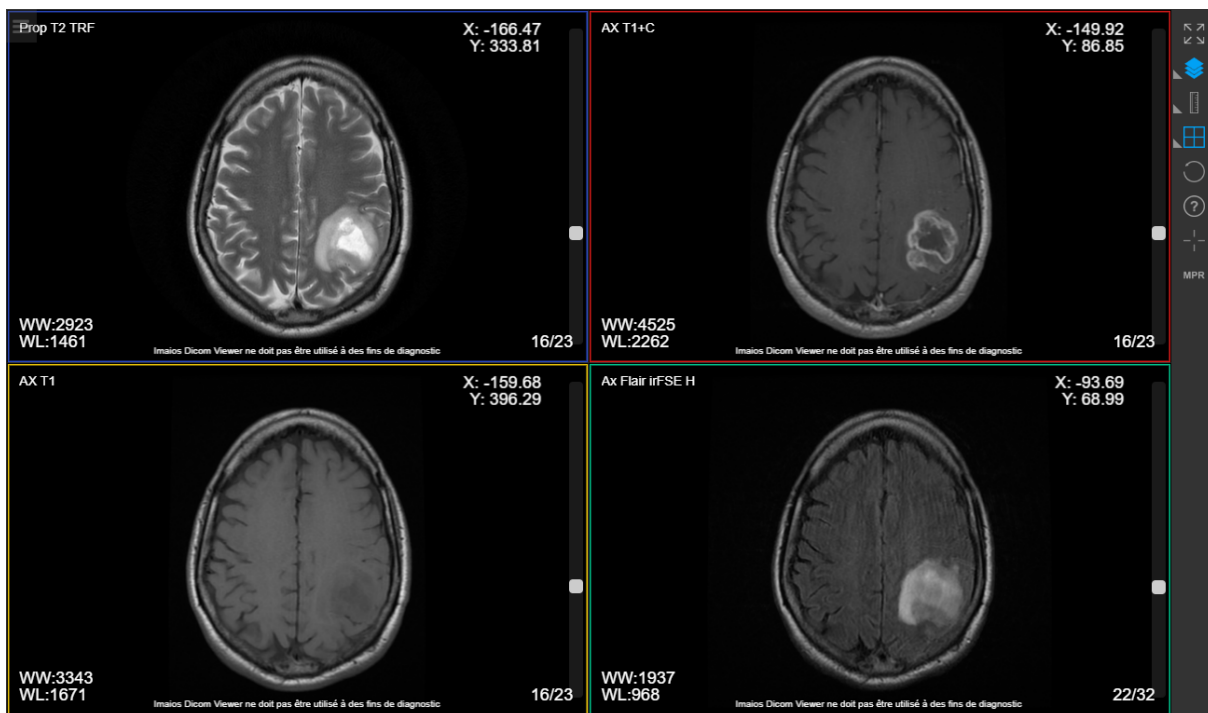


FIGURE 3.1 – Extrait de quatre IRMs, en coupe axiale, issus du patient C3L_16 de la base de données (*CPTAC-GBM* 2020 [25]). Ces IRMs représentent les quatre séquences IRM usuelles pour poser le diagnostic de GBM. Ces séquences sont : un T2 en haut à gauche, un T1 avec Gadolinium en haut à droite, un T1 en bas à gauche et un FLAIR en bas à droite.

TABLEAU 3.1 – Paramètres relatifs aux maillages primal et dual. Cela inclut le nombre de sommets, de triangles, de côtés, de sommets internes ainsi que la surface minimale et maximale de \mathcal{M} .

sommets	triangles	côtés	sommets intérieurs	$\min_{K \in \mathcal{T}} m_K$	$\max_{K \in \mathcal{T}} m_K$
1083	1963	3022	423	$6.47 \times 10^{-6} \text{ cm}^2$	$1.91 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$

du cerveau, du cœur tumoral, de l'œdème et de la zone de croissance tumorale. Une fois ces points placés, nous avons utilisé le logiciel Triangle (version 1.6) (*Shewchuk* 1996 [97]; *Shewchuk* 2002 [98]) pour obtenir automatiquement le reste de la triangulation et recueillir \mathcal{T} . Le maillage primal et dual obtenus sont donnés dans la Figure 3.2a. Les informations relatives au maillage primal \mathcal{T} sont données dans le Tableau 3.1.

A partir des informations lisibles sur les IRMs de la Figure 3.1, nous pouvons extraire manuellement des données dans le cerveau : la position de la matière blanche et de la matière grise, ainsi que la segmentation de la tumeur. La segmentation du cerveau obtenue est représentée dans la Figure 3.2b dans laquelle on observe : la matière grise en bleu foncé, la matière blanche en bleu clair, le cœur tumoral avec des cellules hypoxiques en vert, l'œdème en jaune et la zone de croissance tumorale en rouge. Par simplification, on suppose qu'avant la chirurgie la diffusion de la tumeur se comporte comme si la tumeur était dans de la matière blanche.

Pour résoudre le schéma numérique (2.11)-(2.14) on suit les mêmes indications que celles données dans le chapitre précédent avec l'Algorithme 1.

Nous choisissons de modéliser la diffusion et la chimiotaxie avec les fonctions suivantes en accord avec les hypothèses (A1) et (A2)

$$\begin{aligned}
 a(y) &= y(1-y)\mathbb{1}_{[0,1]}(y), \\
 \chi_1(y) &= \lambda_1(y(1-y))^2\mathbb{1}_{[0,1]}(y), \lambda_1 = 1.0 \text{ cm}^2 \cdot \text{day}^{-1} \cdot \mu\text{mol}^{-1} (\text{Anderson 2005 [2]}), \\
 \chi_3(y) &= \lambda_3(y(1-y))^2\mathbb{1}_{[0,1]}(y), \lambda_3 = 2.25 \times 10^4 \text{ cm}^2 \cdot \text{day}^{-1} \cdot \mu\text{mol}^{-1}.
 \end{aligned}$$

Même s'il existe des expressions plus détaillées pour modéliser la diffusion dans la matière blanche, par exemple (*Painter and Hillen* 2013 [80]), nous utilisons une version plus simple, mais qui permet de ne pas avoir à utiliser un IRM de type DTI (Diffusion Tensor Imaging) qui n'est pas obligatoire pour poser un diagnostic de GBM. On choisit ici que la diffusion dans la matière blanche est 5 fois plus rapide que dans la matière grise.

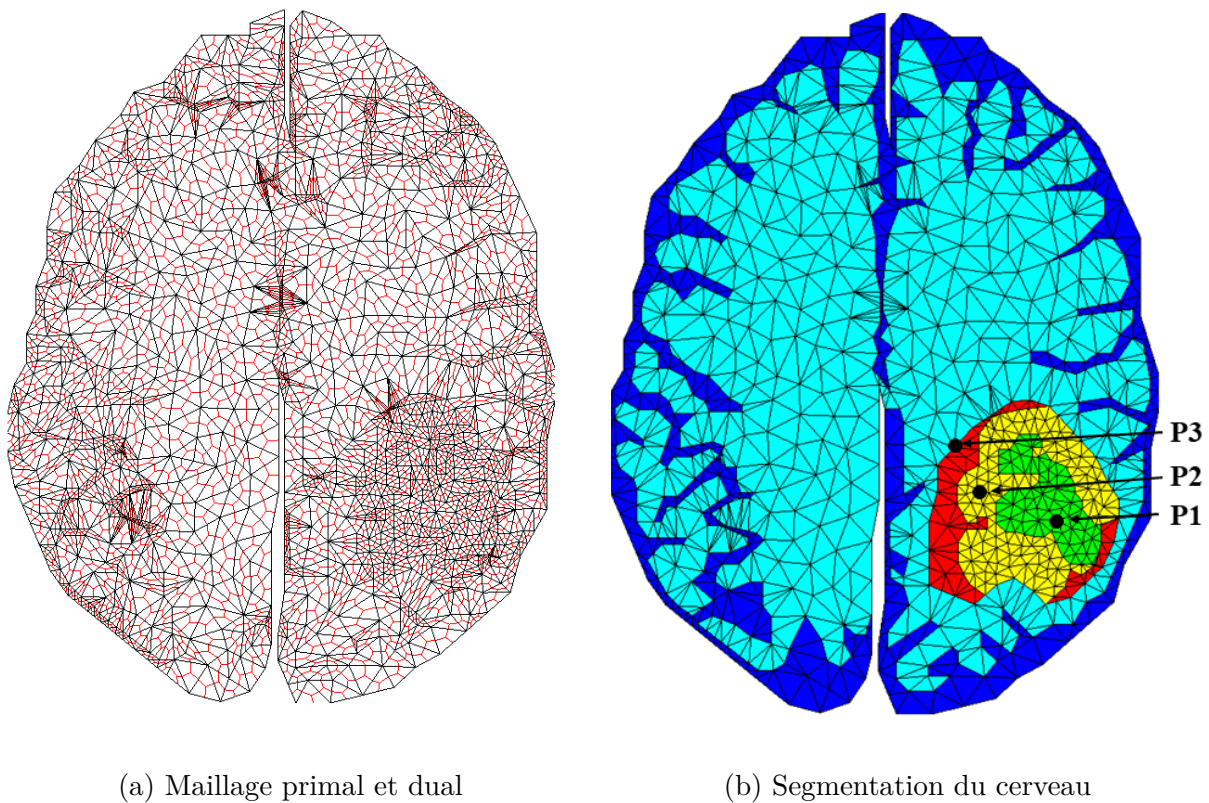


FIGURE 3.2 – (a) Maillage primal \mathcal{T} (en noir) et maillage dual \mathcal{M} (en rouge) associés aux IRMs de la Figure 3.1. (b) Segmentation du cerveau sur le maillage primal \mathcal{T} en accord à la Figure 3.1 : la matière grise en bleu foncé, la matière blanche en bleu clair, le cœur tumoral en vert, l'œdème en jaune et la zone croissante en rouge. $P1$, $P2$ et $P3$ sont trois points que l'on utilisera plus loin dans le chapitre pour observer le comportement local de la densité tumorale dans les différentes zones de la tumeur.

Ce ratio est multiplié par un facteur 10 pour la diffusion dans la zone post-chirurgicale. On a donc

$$\Lambda_1(x) = d_1(x) \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \text{ avec } d_1(x) \begin{cases} d_{wm} & \text{si } x \text{ est dans la matière blanche,} \\ d_{gm} & \text{si } x \text{ est dans la matière grise,} \\ d_{ps} & \text{si } x \text{ est dans la zone post-chirurgicale,} \end{cases}$$

$$D_2 = d_2 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix},$$

$$\Lambda_3(x) = 1.8 \times 10^{-2} \times \Lambda_1(x) \text{ comme proposé dans (Curtin et al. 2020 [26]),}$$

$$D_4 = d_4 \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Les différents coefficients du Système (1a)-(1d) suivants l'hypothèse (A4) sont donnés dans le Tableau 3.2.

TABLEAU 3.2 – Valeurs des coefficients utilisés dans le Système (1a)-(1d) qui sont identiques à toutes les simulations

Coefs	Valeurs	Unités	Descriptions	Références
ρ_1	2.7×10^{-1}	day^{-1}	taux de croissance des cellules tumorales	(Curtin et al. 2020 [26])
β_1	1.7×10^{-1}	day^{-1}	taux d'apoptose des cellules tumorales	(Lai and Friedman 2020 [60])
α_2	100	$\mu mol \cdot day^{-1}$	taux de production en O_2 par les cellules endothéliales	ce travail
β_2	3.75×10^{-2}	day^{-1}	taux de dégradation de l' O_2	(Anderson 2005 [2])
γ_2	6	day^{-1}	taux de consommation en O_2 par les cellules tumorales	ce travail
ρ_3	4.9×10^{-3}	day^{-1}	taux de croissance des cellules endothéliales	ce travail
β_3	3.1×10^{-3}	day^{-1}	taux d'apoptose des cellules endothéliales	ce travail

α_4	340	$\mu mol \cdot day^{-1}$	taux de production en VEGF pour les cellules tumorales	ce travail
β_4	15.6	day^{-1}	taux de dégradation du VEGF	(<i>Curtin et al.</i> 2020 [26])
γ_4	1.4	day^{-1}	taux de consommation du VEGF par les cellules endothéliales	(<i>Curtin et al.</i> 2020 [26])
u_{max}	2.39×10^8	$cells \cdot cm^{-2}$	capacité maximale des tissus	(<i>Curtin et al.</i> 2020 [26])
d_{gm}	2.7×10^{-4}	$cm^2 \cdot day^{-1}$	taux de diffusion des cellules dans la matière grise	(<i>Curtin et al.</i> 2020 [26])
d_{wm}	$5d_{gm}$	$cm^2 \cdot day^{-1}$	taux de diffusion des cellules dans la matière blanche	(<i>Jbabdi et al.</i> 2005 [48])
d_{ps}	$50d_{gm}$	$cm^2 \cdot day^{-1}$	taux de diffusion des cellules dans la zone post-chirurgicale	ce travail
d_2	8.6	$cm^2 \cdot day^{-1}$	taux de diffusion de l' O_2	ce travail
d_4	8.6×10^{-1}	$cm^2 \cdot day^{-1}$	taux de diffusion du VEGF	ce travail
c_{hypo}	75	$\mu mol \cdot cm^{-2}$	seuil en dessous duquel les cellules sont hypoxiques	ce travail
c_{necro}	50	$\mu mol \cdot cm^{-2}$	seuil en dessous duquel les cellules sont nécrotiques	ce travail

A partir de la chronologie d'un patient atteint d'un GBM (*ANOCEF* 2018 [3]), les traitements sont donnés en suivant ces règles :

- La chirurgie est réalisée au jour 1, c'est-à-dire 24 heures après le début de la simulation. La chirurgie retire toutes les cellules et protéines présentes dans les trois zones

tumorales segmentées à partir de la Figure 3.2b.

- La radiothérapie et la chimiothérapie commence simultanément le quatorzième jour et dure six semaines.
- La chimiothérapie est réalisée tous les jours de traitement donc en l'Equation (2.1) on a $k_c(t) = \mathbb{1}_{[14,56]}(t)$ et dans l'Equation (2.2) on a $k_{chemo}(t) = \Upsilon \cdot \mathbb{1}_{[14,56]}(t) + \mathbb{1}_{\mathbb{R} \setminus [14,56]}(t)$.
- La radiothérapie est réalisée périodiquement cinq jours consécutifs suivis de deux jours de repos. Donc dans l'Equation (2.2) on a

$$k_r(t) = \mathbb{1}_{[14,19] \cup [21,26] \cup [28,33] \cup [35,40] \cup [42,47] \cup [49,54]}(t).$$

- La radiothérapie est réalisée localement où la chirurgie a été réalisée mais aussi sur une bande de 3 cm autour de la zone tumorale. Cette région additionnelle est réalisée manuellement sur l'ordinateur.

Les expériences réalisées dans (*Stupp et al.* 2005 [105]) démontrent une amélioration de 33% dans la survie médiane des patients en comparant radiothérapie seule et radiothérapie concomitante avec la chimiothérapie au TMZ. Il n'y a pas d'étude où les patients ne reçoivent que la chimiothérapie car cela serait déontologiquement inacceptable (perte d'espérance de vie en absence de radiothérapie). On choisit alors arbitrairement de prendre $\frac{4}{3}$ pour la valeur de Υ même si cette valeur peut être surestimée.

Les valeurs de tous les paramètres propres aux traitements sont résumés dans le Tableau 3.3. La plupart d'entre eux viennent des travaux de (*Powathil et al.* 2007 [88]) avec les méthodes de traitement données dans le référentiel en France (*ANOCEF* 2018 [3]).

3.2 Simulations numériques

Six simulations du Système (1a)-(3) ont été réalisées selon la combinaison de traitement disponible : avec ou sans chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie seule (expérience 1 à 4), puis l'utilisation concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie avec ou sans la chirurgie (expérience 5 et 6). Le détail des simulations est donné dans le Tableau 3.4 avec les coefficients du Tableau 3.2 et du Tableau 3.3.

Pour les conditions initiales, on initialise les valeurs de u_0 et u_{e_0} à partir des IRMs du patient donnés dans la Figure 3.1. A partir de la localisation sur les IRMs du cœur tumoral et de l'œdème, on initialise u_0 à 12×10^4 cellules $\cdot cm^{-2}$ dans le cœur tumoral et à 5.5×10^7 cellules $\cdot cm^{-2}$ dans l'œdème. Dans la zone de croissance tumorale, on initialise

TABLEAU 3.3 – Paramètres relatifs aux traitements

Para- mètres	Valeurs	Unités	Descriptions	Références
α	$\frac{2.7}{30} \times 10^{-2}$	G_γ^{-1}	paramètre de sensibilité	(<i>Powathil et al.</i> 2007 [88]; <i>ANOCEF</i> 2018 [3])
β	$\frac{2.7}{30} \times 10^{-3}$	G_γ^{-2}	paramètre de sensibilité	(<i>Powathil et al.</i> 2007 [88]; <i>ANOCEF</i> 2018 [3])
N_{frac}	30		nombre de fractions par jour	(<i>ANOCEF</i> 2018 [3])
τ	5.8×10^{-5}	day^{-1}	temps d'irradiation	ce travail
$\Delta\tau$	2.9×10^{-4}	day^{-1}	durée entre les irradia- tions	ce travail
μ	11.04	day^{-1}	taux de dommage à l'ADN	(<i>Powathil et al.</i> 2007 [88])
Υ	$\frac{4}{3}$		taux d'efficacité de la radiothérapie avec le TMZ	(<i>Stupp et al.</i> 2005 [105])
D_{che}	1.96×10^{-2}	day^{-1}	taux de mort cellulaire par chimiothérapie	(<i>Powathil et al.</i> 2007 [88])
D_{rad}	2	G_γ	dosage d'une irradiation	(<i>ANOCEF</i> 2018 [3])

TABLEAU 3.4 – Résumé des traitements utilisés dans chaque simulation

Simulations	Chirurgie	Chimiothérapie (TMZ)	Radiothérapie
1	non	non	non
2	oui	non	non
3	non	oui	non
4	non	non	oui
5	non	oui	oui
6	oui	oui	oui

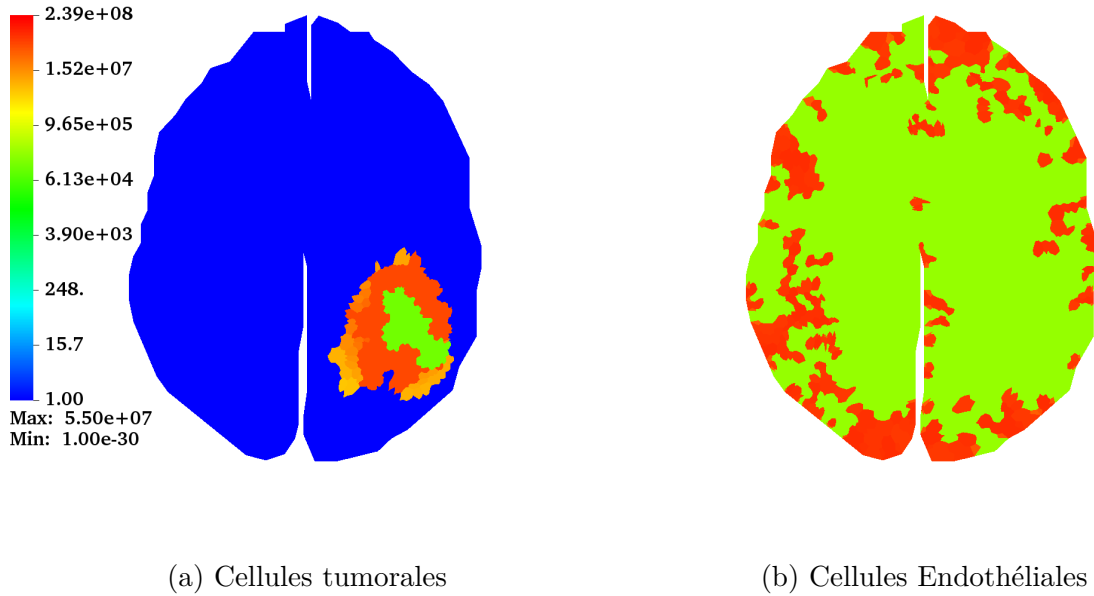


FIGURE 3.3 – (a) La densité initiale en cellules tumorales par cm^2 (u_0). (b) La densité initiale en cellules endothéliales par cm^2 (u_{e_0}).

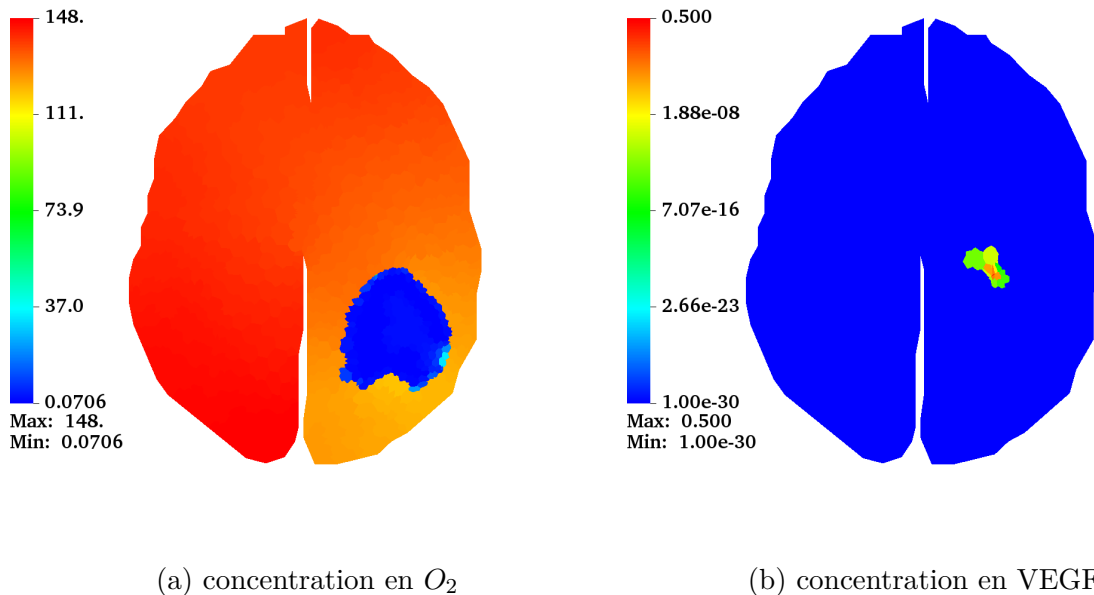


FIGURE 3.4 – (a) Concentration initiale en O_2 en $\mu mol.cm^{-2}$ (c_0). (b) Concentration initiale en $VEGF$ en $\mu mol.cm^{-2}$ (v_0).

la population en cellules tumorales à $u_0(x) = 1.4 \times 10^8 \exp(-\frac{4}{45}|x - x_c|)$ cellules $\cdot cm^{-2}$, avec x_c la position du centre de la tumeur. En dehors des précédentes zones, u_0 vaut 0. A partir de la localisation de la matière blanche et de la matière grise, on initialise u_{e_0} à 7.17×10^7 cellules $\cdot cm^{-2}$ dans la matière grise et à 2.39×10^5 cellules $\cdot cm^{-2}$ dans la matière blanche. Les distributions initiales en cellules tumorales et en cellules endothéliales sont disponibles en Figure 3.3.

Les concentrations en O_2 et VEGF ne sont pas visibles sur les IRMs standards utilisés pour diagnostiquer le GBM, comme ceux présentés en Figure 3.1. Nous avons estimé leurs concentrations initiales à partir des deux expressions précédentes de u_0 et u_{e_0} , en résolvant les équations stationnaires (sans le terme temporel) relatives à l'Equation (2.12) et l'Equation (2.14). Les conditions initiales obtenues sont données en Figure 3.4. On s'attendrait à obtenir une distribution plus lisse, c'est-à-dire quelque chose sans irrégularité, autour de la tumeur, heureusement, pendant les premiers temps de la simulation ces distributions se lissent convenablement.

En effet, pendant les simulations, la concentration en O_2 se stabilise entre 74 et 104 $\mu mol \cdot cm^{-2}$ et le VEGF est produit ponctuellement par les cellules hypoxiques. Sans utiliser de traitement, la tumeur continue de grandir dans le cerveau, agrandissant le cœur hypoxique, l'œdème et la zone de croissance tumorale. De plus, sans traitement, de nouvelles cellules endothéliales sont produites pour approvisionner les cellules hypoxiques en O_2 et leur permettre de continuer de proliférer.

Pour suivre l'impact des différents traitements sur le comportement global de la tumeur, nous montrons sur la Figure 3.5 le nombre total de cellules tumorales dans le cerveau et sur la Figure 3.6 la quantité totale de VEGF dans le cerveau.

Nous donnons aussi dans la Figure 3.7, 3.8 et 3.9 le nombre de cellules tumorales par cm^2 à trois points dans le cerveau, à savoir $P1$, $P2$ et $P3$. $P1$ est localisé dans le cœur tumoral, $P2$ dans l'œdème et $P3$ dans la zone de croissance tumorale comme décrit dans la Figure 3.2b. Avec ces figures, on analyse l'impact des traitements au niveau local.

On met à disposition une vidéo des six simulations détaillées dans le Tableau 3.4, il suffit de suivre ce lien <https://www.youtube.com/watch?v=vJkMJ5bNoWA>.

Le comportement de la tumeur dépend beaucoup des traitements utilisés, c'est-à-dire, de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Nous analysons l'impact de chaque traitement dans les paragraphes suivants.

Réaliser une chirurgie le premier jour permet de décroître drastiquement le nombre de cellules dans le cerveau tout en stoppant l'angiogenèse induite par la tumeur car il n'y a

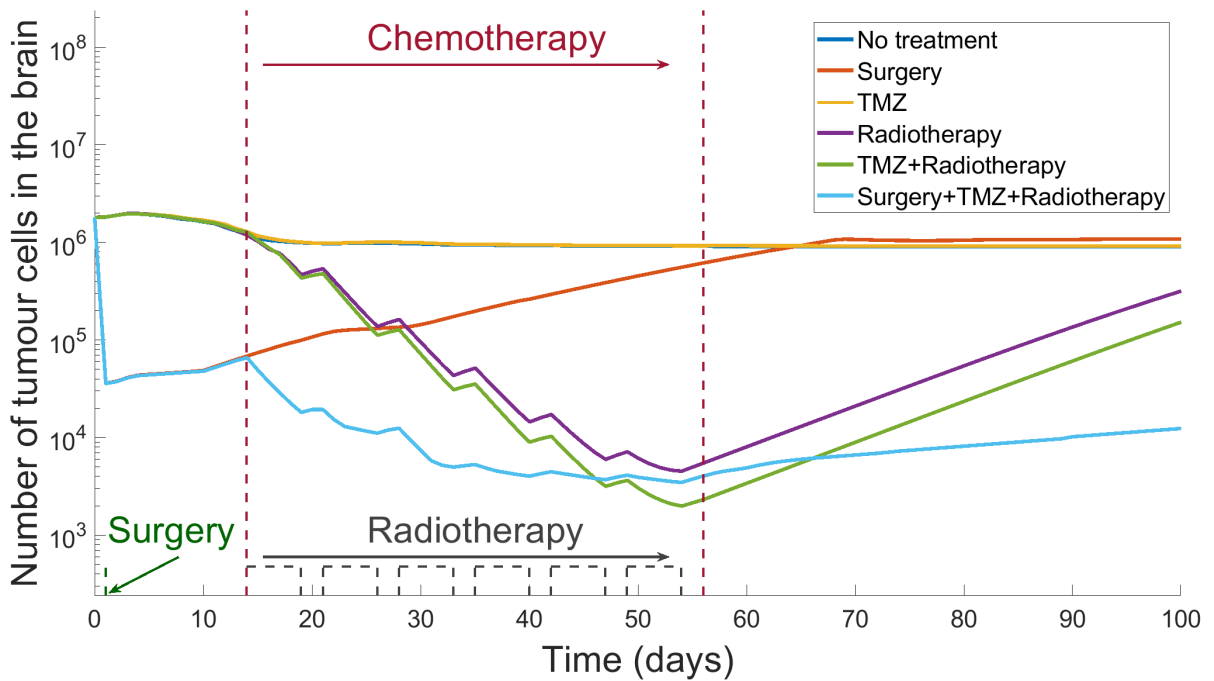


FIGURE 3.5 – Nombre total des cellules tumorales dans le cerveau au cours du temps selon le schéma thérapeutique. Si réalisée, la chirurgie est faite le premier jour, la chimiothérapie (TMZ) est administrée du quatorzième au cinquante-sixième jour et la radiothérapie est réalisée cinq jours sur sept du quatorzième au cinquante-sixième jour. Les courbes "No treatment" (sans traitement) et "TMZ" sont très proches et difficilement séparables à cette échelle.

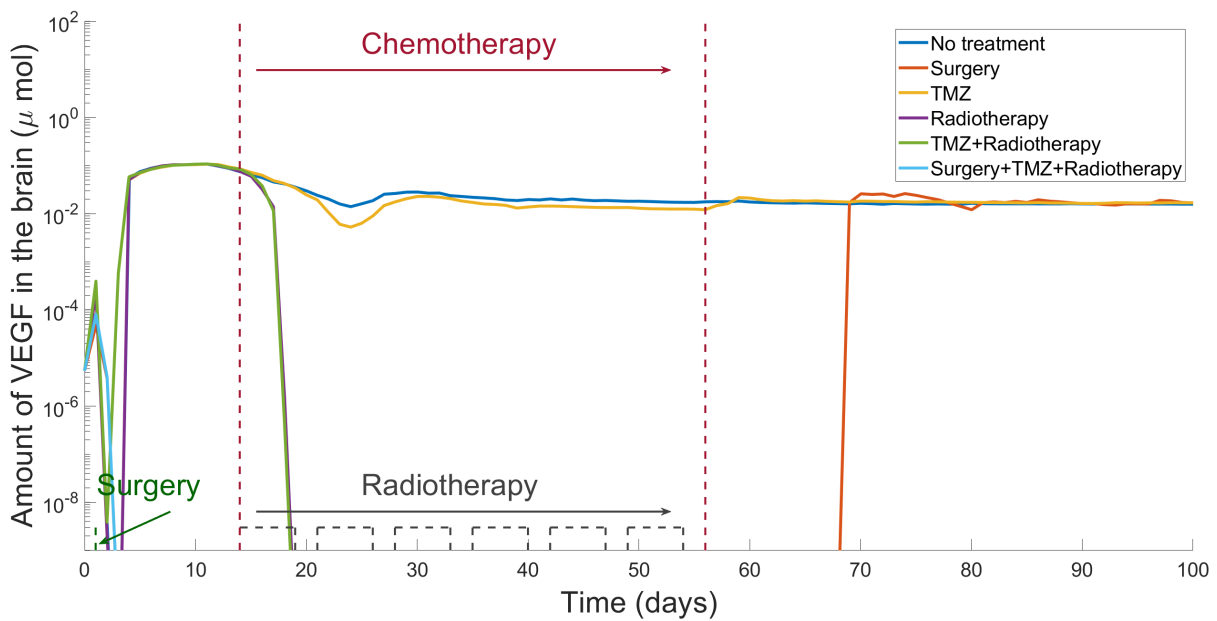


FIGURE 3.6 – Quantité totale en VEGF, en μmol , dans le cerveau dans le temps selon les différents schémas de traitement. Si réalisée, la chirurgie est faite le premier jour, la chimiothérapie (TMZ) est administrée du quatorzième au cinquante-sixième jour et la radiothérapie est réalisée cinq jours sur sept du quatorzième au cinquante-sixième jour. Les courbes "Radiotherapy" (radiothérapie) et "TMZ+Radiotherapy" (radiothérapie et TMZ) sont très proches et difficilement séparables à cette échelle. Les pics observables avant le cinquième jour sont dûs à la mauvaise connaissance des conditions initiales.

plus de cellules hypoxiques dans le cerveau. Il reste seulement les cellules tumorales dont la présence n'était pas révélée sur les IRMs. Cependant, les cellules restantes prolifèrent rapidement, car le cerveau n'est plus en manque d' O_2 , cela peut causer une rechute.

C'est pour ces raisons que dans la Figure 3.5, la trajectoire de la courbe "Surgery" (chirurgie seule) commence avec une forte chute le premier jour, puis revient au niveau de la courbe "No treatment" (sans traitement). On peut aussi voir dans la Figure 3.6 que les phénomènes d'angiogenèse induite par la tumeur reprennent au soixante-dixième jour.

En conclusion, la chirurgie n'est pas suffisante seule pour arrêter la croissance tumorale. Cependant, elle stoppe localement la prolifération des cellules : il n'y a aucune cellule restante aux points $P1$ et $P2$ après la chirurgie ce qui explique pourquoi dans la Figure 3.7 et dans la Figure 3.8, les courbes où la chirurgie est utilisée ne sont pas affichées. $P3$ est aussi dans la zone chirurgicale mais aussi sur la frontière avec la zone de croissance tumorale. Certaines cellules proches de $P3$ qui n'ont pas été touchées diffusent rapidement vers $P3$, ce qui explique pourquoi dans la Figure 3.9 il y a toujours des cellules tumorales à $P3$ après la chirurgie.

L'utilisation seule du Témazolomide (TMZ) n'a pas d'incidence à l'échelle globale sur la croissance de la tumeur. En effet, dans la Figure 3.5 les trajectoires de la courbe "TMZ" et "No treatment" (sans traitement) sont similaires. Cependant, le TMZ a un impact au niveau local sur la prolifération de la tumeur sur deux dynamiques. D'une part, le TMZ est un alkylant et provoque des cassures dans l'ADN des cellules tumorales. Ces cassures provoquent la mort de certaines cellules tumorales, mais le taux de mort reste très faible. D'autre part, la baisse en densité tumorale provoque un rétrécissement de la zone hypoxique. On peut observer ce rétrécissement sur la Figure 3.6 car moins de VEGF est produit pendant la chimiothérapie. Malheureusement, à cause de ce rétrécissement, plus de cellules tumorales peuvent se reproduire. En conclusion, il y a un équilibre entre la mort des cellules tumorales et le fait que plus de cellules tumorales peuvent se diviser ce qui, à l'échelle globale, n'impacte pas la masse tumorale totale. Localement, la densité en cellules tumorales peut légèrement augmenter (par rapport à sans traitement), c'est le cas en $P2$, ou alors légèrement diminuer comme en $P1$ et $P3$. Il est important de préciser que le TMZ est utilisé en pratique que concomitant avec la radiothérapie et qu'aucun patient ne peut éthiquement être soigné uniquement avec cette chimiothérapie dans le cadre du GBM.

En dernier lieu, la radiothérapie affecte beaucoup le comportement de la tumeur dans nos simulations. Son utilisation diminue drastiquement le nombre de cellules tumorales

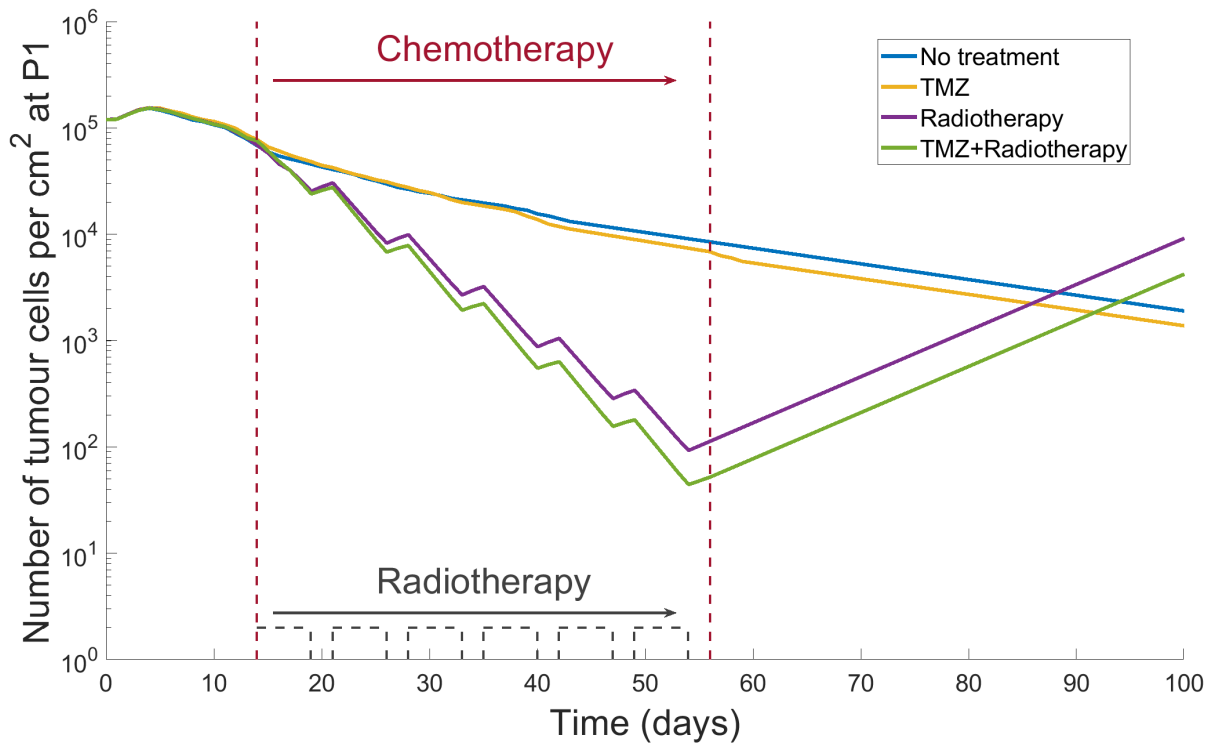


FIGURE 3.7 – Nombre de cellules tumorales par cm^2 à $P1$ au cours du temps selon les différents schémas de traitement. La position de $P1$ (dans le cœur tumoral) est montrée dans la Figure 3.2b. Si réalisée, la chirurgie est faite le premier jour, la chimiothérapie (TMZ) est administrée du quatorzième au cinquante-sixième jour et la radiothérapie est réalisée cinq jours sur sept du quatorzième au cinquante-sixième jour. Les traitements utilisant la chirurgie ne sont pas affichés, car aucune cellule tumorale n'est présente en $P1$ après la chirurgie.

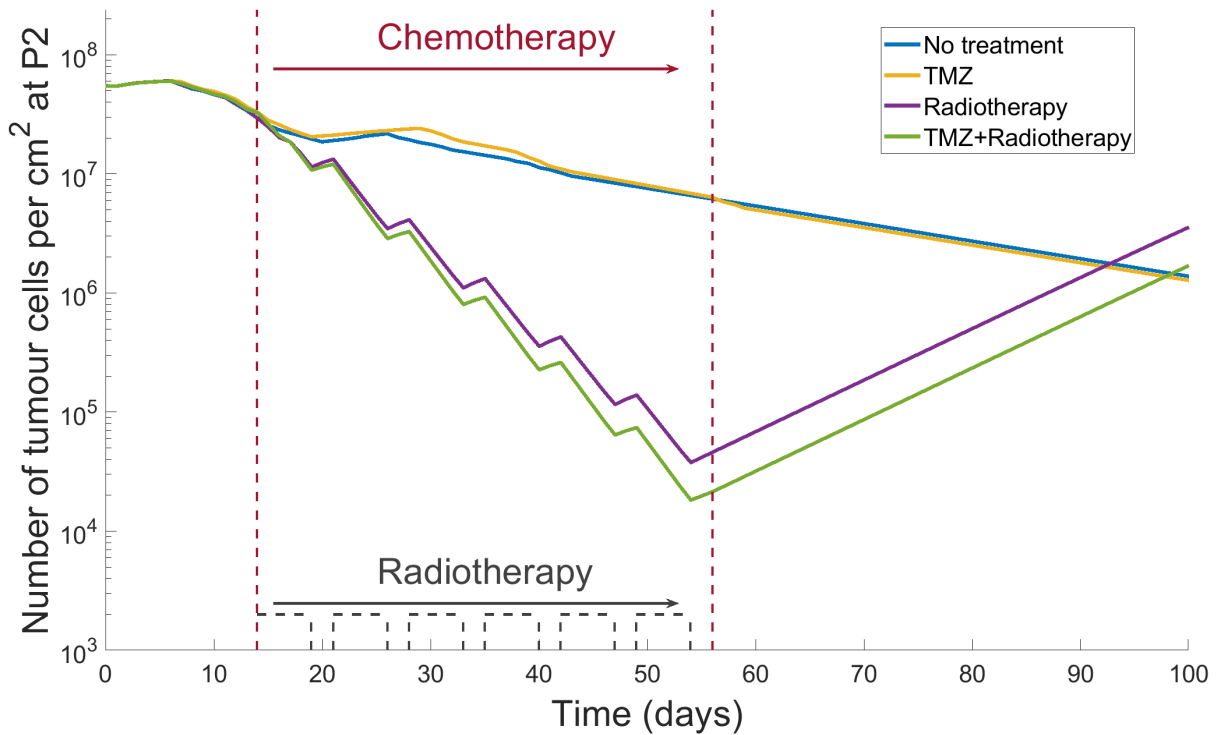


FIGURE 3.8 – Nombre de cellules tumorales par cm^2 à $P2$ au cours du temps selon les différents schémas de traitement. La position de $P2$ (dans l'œdème) est montrée dans la Figure 3.2b. Si réalisée, la chirurgie est faite le premier jour, la chimiothérapie (TMZ) est administrée du quatorzième au cinquante-sixième jour et la radiothérapie est réalisée cinq jours sur sept du quatorzième au cinquante-sixième jour. Les traitements utilisant la chirurgie ne sont pas affichés, car aucune cellule tumorale n'est présente en $P2$ après la chirurgie.

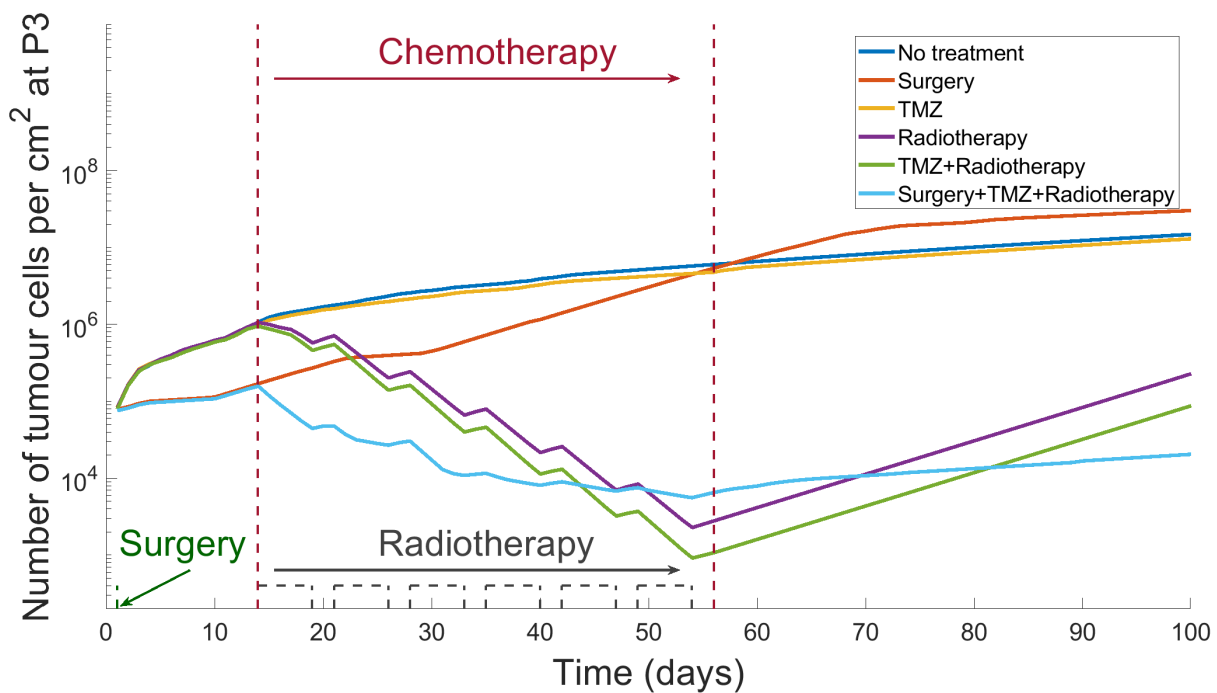


FIGURE 3.9 – Nombre de cellules tumorales par cm^2 à $P3$ au cours du temps selon les différents schémas de traitement. La position de $P3$ (dans la zone de croissance tumorale) est montrée dans la Figure 3.2b. Si réalisée, la chirurgie est faite le premier jour, la chimiothérapie (TMZ) est administrée du quatorzième au cinquante-sixième jour et la radiothérapie est réalisée cinq jours sur sept du quatorzième au cinquante-sixième jour.

dans les zones irradiées comme on peut le voir dans les figures 3.5-3.9. On retrouve aussi le fait que le taux de mort des cellules tumorales dû à la radiothérapie est augmenté en combinaison avec le TMZ, comme il a été observé dans (*Stupp et al.* 2005 [105]).

La Figure 3.7, la Figure 3.8 et la Figure 3.9 décrivent le comportement local de la densité en cellules tumorales selon les schémas de traitement. A cette échelle, le comportement de la tumeur peut beaucoup différer entre les traitements administrés et peut être contre-intuitif en connaissant le comportement global de la tumeur.

Par exemple, dans la Figure 3.7 et la Figure 3.8, la densité en cellules tumorales décroît lorsqu'aucun traitement n'est utilisé. Cela provient du processus de l'angiogenèse induite par la tumeur et, plus spécifiquement, de si les cellules tumorales sont dans une zone hypoxique ou non. En inspectant l'Equation (2.11), le terme de réaction a deux comportements :

- localement nous sommes dans une zone hypoxique ou nécrotique (P1 et P2 sans traitement). Cela implique que $h(c)f_{u_T}(u) = 0$ et donc que le terme de réaction est strictement négatif, c'est-à-dire que la densité tumorale décroît dans le temps.
- localement nous sommes dans une zone normoxique (P3 sans traitement). Cela implique que $h(c)f_{u_T}(u) \geq 0$ et donc que le terme de réaction est usuellement positif, c'est-à-dire que la densité tumorale augmente dans le temps.

Ce raisonnement explique aussi comment la densité en cellules tumorales peut être plus grande à P1 par rapport à P2 dans la Figure 3.7 et la Figure 3.8 avec la radiothérapie plutôt que sans.

Dans nos simulations, on peut observer par la Figure 3.5 que l'utilisation de la radiothérapie concomitante à la chimiothérapie donne le minimum en nombre de cellules tumorales autour du cinquantième jour plutôt que l'utilisation de la chirurgie avec la radiothérapie et la chimiothérapie. Cette observation peut s'expliquer par le fait que la chirurgie booste la prolifération des cellules survivantes puisqu'il n'y a plus d'hypoxie dans le cerveau. Ces cellules diffusent dans le cerveau et certaines se retrouvent en dehors des zones irradiées. Cependant, dans le long terme, il y a moins de cellules tumorales dans le cerveau en utilisant la chirurgie avec la radiothérapie et la chimiothérapie ce qui implique un plus long temps de survie global en utilisant tous les traitements.

Comme nous l'avons énoncé dans l'introduction du modèle, nous avons une contrainte biologique sur la capacité d'accueil maximale des tissus qui implique que $0 \leq u + u_e \leq 1$. Même si nos choix de modélisation ne nous permettent pas de démontrer cette propriété, nous l'obtenons en pratique dans nos simulations. On peut l'observer en suivant le lien

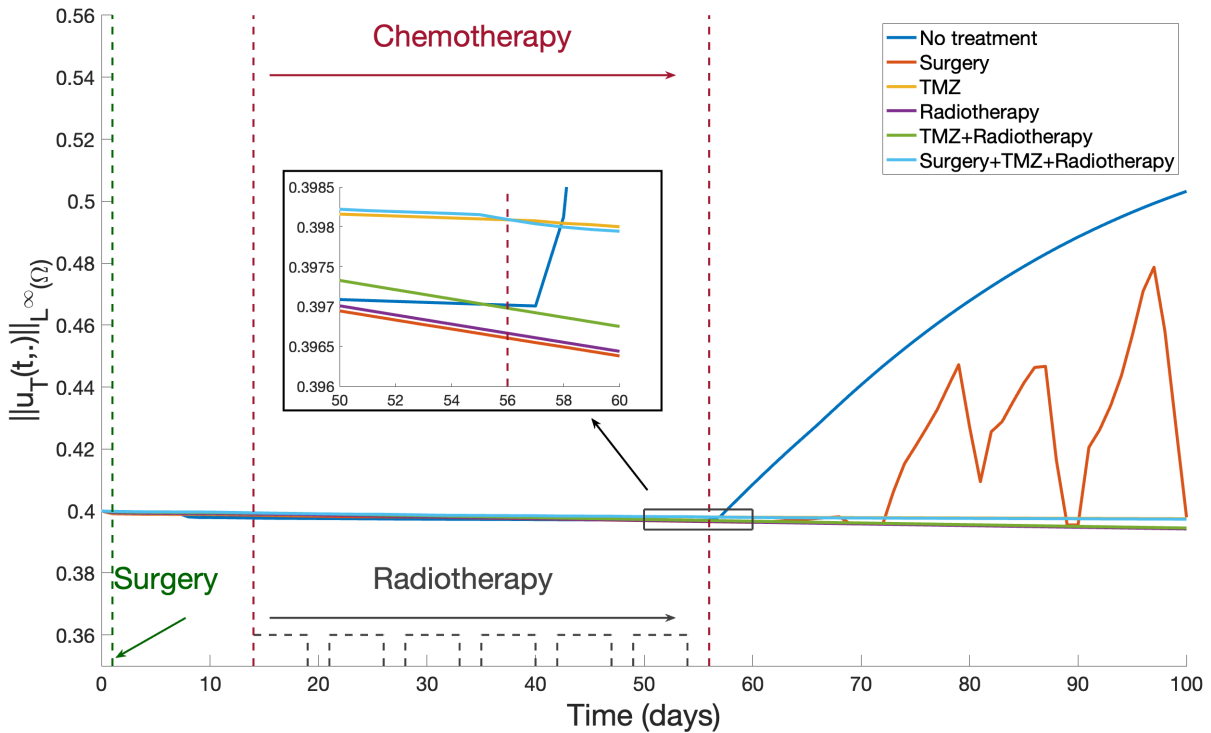


FIGURE 3.10 – Norme L^∞ de la densité cellulaire totale u_T normalisée entre 0 et 1 au cours du temps. La fonction $t \mapsto \|u_T(t, \cdot)\|_{L^\infty(\Omega)}$ est affichée pour chaque simulation. Une région zoomée est ajoutée pour pouvoir observer chaque trajectoire.

suivant : <https://youtu.be/dw4K8X5nLcg>. Ce lien mène à une vidéo qui montre la densité totale en population cellulaire pour toutes les simulations. La norme L^∞ de la densité cellulaire totale normalisée au cours du temps est aussi donnée dans la Figure 3.10.

3.3 Conclusions et perspectives pour le Chapitre 2 et 3

Il est important de rappeler que tous les résultats qui sont présentés dans le Chapitre 3 sont basés sur notre modèle théorique avec des traitements théoriques. En particulier, on ne compare pas nos simulations à des IRMs post-diagnostic (pour le moment). On ne peut donc pas poser de conclusion sur la combinaison de traitement la plus "optimale", on ne peut que constater ce que simule notre modèle.

Le modèle présenté est fortement adapté pour des patients atteints de GBM. En effet, la modélisation utilise les traitements spécifiques à ce cancer et les simulations numériques

sont réalisées à partir d'une géométrie de cerveau et d'une tumeur gliale. De plus, nous avons prouvé dans le Chapitre 2 l'existence de la solution numérique, et donc, nous avons démontré que la résolution numérique est réalisable en pratique. De manière remarquable, on retrouve aussi que le comportement de la tumeur pendant nos simulations, est en accord avec les connaissances empiriques de la médecine. Dans toutes les simulations, après l'administration de tous les traitements, la tumeur reprend sa prolifération jusqu'à être ralentie par le cœur tumoral hypoxique.

Même avec ces points forts, notre modélisation possède des faiblesses. Plus spécifiquement, notre modèle manque de complexité entre les traitements et la réponse des cellules tumorales. En effet dans notre modèle, si on voulait augmenter le taux de mort des cellules tumorales induit par la radiothérapie, on choisirait d'augmenter la dose d'irradiation. Cependant, une dose plus élevée impacterait les cellules saines du cerveau qui risquerait de ne pas pouvoir réparer correctement les coupures dans l'ADN comme avant. La chirurgie, dans notre modèle, semble être moteur de la prolifération des cellules tumorales rescapées. Il faudrait alors privilégier l'utilisation de la radiothérapie avec la chimiothérapie comme nous l'avons observé sur la Figure 3.5. Cependant, il ne semble pas correct de laisser une zone nécrotique dans le cerveau d'un patient puisque sa présence a des effets négatifs sur les tissus environnants. Par l'exemple, l'acheminement en O_2 sera amoindri pour les tissus sains pour tenter d'approvisionner les cellules tumorales hypoxiques.

Nous avons aussi décidé dans nos travaux de ne considérer qu'une seule population tumorale qui réagit uniformément aux traitements. L'introduction d'une hétérogénéité tumorale serait pertinente dans le cadre du GBM, car c'est un cancer "multiforme" où intervient beaucoup d'hétérogénéité inter-patient et intra-patient. Par exemple, l'hétérogénéité pourrait intervenir sur l'efficacité des traitements, le taux de diffusion ou le taux de migration de chaque phénotype. A terme, il serait nécessaire de considérer plusieurs sous-populations tumorales qui ne suivraient pas exactement la même équation que l'Equation (1a) selon l'origine de l'hétérogénéité.

Dans les précédents chapitres, modifier la valeur des coefficients du Système (1a)-(1d) est la seule façon de changer le comportement de la croissance tumorale, comme avoir une prolifération plus rapide, avoir une production de VEGF accrue ou avoir un taux de diffusion plus grand. Cette approche fonctionne très bien quand les coefficients du Système (1a)-(1d) sont connus et bien identifiés pour chaque patient. Il est vrai que de nos jours, beaucoup d'informations peuvent être extraites au moment du diagnostic : à partir d'algorithmes sur des données d'immunohistochimies (*Orzan et al.* 2020 [77]),

d'analyse du contenu des vésicules extracellulaire dans le micro-environnement du GBM (*Simon et al.* 2020 [100]) ou du sous-type du GBM en accord avec la description de l'OMS (*Louis et al.* 2016 [65]). Cependant, ces informations ne sont pas reliées explicitement aux différents coefficients, dans ce cas, il faut extrapoler la valeur des coefficients à partir des informations et les adapter vis-à-vis de la croissance de la tumeur.

Une solution pour trouver les coefficients d'un patient, est de considérer les coefficients comme des inconnues du système et d'écrire le Système (1a)-(3) comme un problème d'optimisation avec la connaissance de la solution à différents instants. La méthode telle quelle est compliquée à résoudre car il y a plus d'inconnues que d'équations ce qui nécessite d'avoir une grande quantité d'information au moment du diagnostic car sinon il n'y a pas de simulation ou prédiction possible après le diagnostic.

Notre première approche pour résoudre ce problème a été de suivre les travaux de (*Collin et al.* 2021 [24]). On identifie les coefficients à des fonctions temporelles et on utilise des filtres de Kalman et de Luenberger pour adapter le modèle à un patient au cours du temps. Cette méthode permet d'avoir un unique modèle qui s'adapte à chaque patient pendant les simulations en associant les simulations aux données.

Nous proposons cependant une nouvelle méthode de résolution de ce type de problème inverse. Cette méthode fait l'objet des deux prochains chapitres.

ESTIMATION ÉTATS-PARAMÈTRES POUR DES MODÈLES DE RÉACTION-DIFFUSION. APPLICATION À UN SYSTÈME DE KELLER-SEGEL ET À UN SYSTÈME DE FORMATION DE PATTERN.

Les problèmes inverses cherchent à trouver les causes d'un modèle à partir de l'observation de leurs conséquences. Cette approche permet de calibrer les paramètres d'un modèle pour correspondre à des données. Dans ce chapitre, on introduit une méthode qui permet de résoudre des problèmes inverses associés à des systèmes d'EDPs de type réaction-diffusion. Nous illustrons cette méthode sur deux modèles : un système de type Keller-Segel utilisé pour la chimiotaxie et un système de Turing qui produit des patterns. La méthode est définie comme un problème d'optimisation qui minimise trois sources d'erreurs possibles : au niveau des choix de modélisation, de l'estimation de la condition initiale et sur la confiance des données issues des mesures. La résolution de ce problème inverse provient de la réécriture de la forme variationnelle du problème et revient à résoudre deux systèmes d'EDPs avec une contrainte d'annulation d'une fonction vectorielle. La résolution numérique de ces problèmes inverses fait l'objet du chapitre 5.

4.1 Formulation du problème inverse

4.1.1 Description du problème

Dans cette thèse, on ne s'intéresse qu'à de l'estimation états-paramètres autour de système de type réaction-diffusion. On s'intéresse spécifiquement à un système de type

Keller-Segel, qui provient des chapitres précédents, et à un système de Turing.

Par simplification du temps de calcul pour les simulations, on ne s'intéresse qu'à des systèmes à deux espèces, mais tout ce travail peut se généraliser à des systèmes avec plus d'espèces. On introduit les deux systèmes qui nous intéressent ici.

Système de Keller-Segel

En biologie, les systèmes de type Keller-Segel sont largement utilisés pour modéliser des phénomènes de chimiotaxie, c'est-à-dire du mouvement des cellules en réponse à un signal chimique. Il y a une grande variété de systèmes de type Keller-Segel (*Arumugam and Tyagi* 2021 [5]), tout comme il y a une multitude d'applications de tels systèmes en biologie. Notre choix de système de type Keller-Segel provient de notre modèle sur le GBM introduit dans le Chapitre 2. Formellement, il s'agit d'un modèle de chimiotaxie entre une population cellulaire u et un signal chimique c ,

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) = g_1(u, c, \theta) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = g_2(u, c, \theta) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ u(t = 0, x) = u_0(x), \quad c(t = 0, x) = c_0(x) & , \forall x \in \Omega, \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, \quad D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega. \end{cases} \quad (4.1)$$

On identifie u à la densité de cellules tumorales, normalisée entre 0 et 1, et c à la concentration en O_2 . Plus spécifiquement, on modélise l'interaction entre les cellules tumorales et l' O_2 dans un espace Ω au cours d'un intervalle de temps I . Le modèle est donc une simplification du modèle que nous avons utilisé dans notre travail (*Alonzo et al.* 2022 [1]), et qui permet en pratique de modéliser le comportement du GBM. Les cellules tumorales diffusent naturellement avec une matrice de diffusion symétrique D_1 , sont attirées par le gradient en O_2 avec un coefficient de chimiotaxie χ . L' O_2 diffuse naturellement avec une matrice de diffusion symétrique D_2 . Nous avons aussi des termes de réaction pour chaque variable qui sont donnés par les fonctions g_1 et g_2

$$\begin{cases} g_1(u, c, \theta) = \rho u(1 - u) - \delta u \\ g_2(u, c, \theta) = \alpha u - \beta c - \gamma uc \end{cases}, \text{ avec } \theta = (\rho, \delta, \alpha, \beta, \gamma) > 0. \quad (4.2)$$

La fonction g_1 modélise une croissance logistique de taux de croissance ρ , avec un taux d'apoptose δ . La fonction g_2 modélise la production d' O_2 par les cellules tumorales avec

un taux α , une dégradation naturelle de taux β , ainsi qu'un terme de consommation par les cellules tumorales avec un taux γ .

On associe au Système (4.1) des conditions initiales u_0 et c_0 , respectivement pour u et c , et on ajoute des conditions aux bords homogènes de type Neumann.

Les coefficients de diffusion et de sensibilité D_1 , D_2 , et χ sont en général bien connus, alors que, les coefficients de réaction ρ , δ , α , β et γ , définis dans l'Equation (4.2), ne sont pas connus en pratique. Notre objectif pour ce problème est de calibrer $\theta = (\rho, \delta, \alpha, \beta, \gamma)$ à partir de mesures.

Système de Turing

Certains systèmes de type réaction-diffusion sont connus pour être capable de produire des patterns stables chez différents organismes pendant la morphogénèse (formation des organes), comme en témoigne le travail fondamental de (*Turing* 1953 [114]). Comme les patterns sont omniprésents dans les sciences du vivant, les études autour des systèmes de Turing surviennent dans beaucoup de disciplines. L'explication générale de la production de patterns stables dans l'espace ne sera pas donnée dans ce manuscrit, on se réfère au livre de (*Murray* 2003 [72]) pour avoir une explication détaillée du processus. Pour illustrer notre méthode, nous utilisons une formulation générale adimensionnelle d'un système entre un substrat et un inhibiteur issu de (*Murray* 2003 [72]) qui modélise un grand ensemble de formations de patterns. La forme générale d'un système est donnée par :

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A = \mu f_1(A, B) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B = \mu f_2(A, B) & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ A(t = 0, x) = A_0(x), \quad B(t = 0, x) = B_0(x) & , \forall x \in \Omega \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \quad \nabla B \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega \end{cases} \quad (4.3)$$

Ici A et B sont la concentration en substrat (oxygène) et en enzyme uricase respectivement. Le coefficient isotrope de diffusion de l'oxygène est normalisé à 1, alors que le coefficient isotrope de diffusion de l'uricase est donné par le coefficient $d > 1$. Les termes de réaction sont donnés par les fonctions f_1 et f_2 et ont la forme générale

$$\begin{cases} f_1(A, B) = k_1 - A - h(A, B), \\ f_2(A, B) = k_3(k_2 - B) - h(A, B), \end{cases} \quad \text{avec } h(A, B) = \frac{k_4 AB}{1 + A + k_5 A^2}, \quad (4.4)$$

pondérés par un coefficient $\mu > 0$. Les patterns obtenus avec le Système (4.3) dépendent des paramètres d , μ et $(k_i)_{1 \leq i \leq 5}$. Dans le Système (4.3), on suppose que les coefficients d et μ sont inconnus, et on cherche donc à calibrer

$$\vartheta = (d, \mu), \tag{4.5}$$

à partir de mesures. Cela implique que les coefficients $(k_i)_{1 \leq i \leq 5}$ sont supposés connus.

4.1.2 Définition d'une mesure

Dans notre travail, la notion de mesure est reliée à un temps d'acquisition t_i dans I , à un ensemble de m valeurs interprétées comme des données et un vecteur d'état Ψ , qui est le couple (u, c) pour le Système (4.1) et le couple (A, B) pour le Système (4.3).

Formellement, une mesure est un vecteur de $\mathbb{R}^{\text{size}(\Psi)m}$ qui donne la quantité mesurée de Ψ à l'instant t_i . Un ensemble de N_{mea} mesures est une matrice $D_{mea} \in \mathbb{R}^{N_{mea} \times \text{size}(\Psi)m}$ correspondant à un nombre N_{mea} de mesures de Ψ à des temps distincts $(t_1, t_2, \dots, t_{N_{mea}})$.

Definition 1 (Fonction de mesure \mathcal{H}). *La fonction \mathcal{H} est le lien entre le vecteur d'état et la quantité mesurée, c'est-à-dire que $\mathcal{H}(\Psi(t_i, \cdot))$ est la quantité mesurée avec le vecteur $\Psi(t_i, \cdot)$.*

Par exemple, si on considère qu'un vecteur état contient la taille (h) et le poids (w) d'un individu, mais que l'on mesure son IMC, alors la fonction de mesure est $\mathcal{H}(h, w) = \frac{w}{h^2}$. Dans ce cadre, deux mesures d'IMC obtenues à deux temps distincts t_1 et t_2 pourrait être $d_{t_1} = 26.7$ et $d_{t_2} = 25.3$. Dans le cadre du GBM, N_{mea} représente le nombre d'IRMs réalisés aux différents temps $t_1, t_2, \dots, t_{N_{mea}}$.

Dans ce manuscrit, on considère des mesures directes, c'est-à-dire que $\mathcal{H}(\Psi(t_i, \cdot)) \mapsto (\Psi(t_i, x_j))_{1 \leq j \leq m}$, ce qui est un vecteur de \mathbb{R}^{2m} car $\Psi(t_i, x_j) \in \mathbb{R}^2$. On pourrait cependant considérer d'autres fonctions de mesures. Nous avons juste besoin que cette fonction soit assez lisse pour pouvoir la manipuler comme on le fait plus loin dans ce chapitre.

4.1.3 Ecriture du problème d'optimisation

L'idée dans ce chapitre est d'identifier les valeurs des coefficients de θ pour le Système (4.1), et celles de ϑ pour le Système (4.3), lorsque l'on dispose d'un ensemble de mesures. De ce point de vue, on a besoin de définir un critère qui décrit à quel point une proposition de coefficients convient pour son système. En prenant en compte qu'en pratique, les erreurs proviennent de l'estimation de la condition initiale du modèle, de la fiabilité du modèle pour décrire le phénomène sous-jacent et de la différence entre les données réelles et la prédiction du modèle, on va tenter de minimiser ces trois sources d'erreurs.

Usuellement, une façon d'introduire des erreurs dans un modèle est d'ajouter du bruit stochastique dans les termes qui ont des erreurs. Dans notre cas, on ajoute un terme stochastique $q_{t,x} = \begin{bmatrix} q_{t,x}^{(1)} & q_{t,x}^{(2)} \end{bmatrix}^T$ qui suit un processus gaussien centré

$$\mathcal{N}(\mu_q, K_{qq}) \text{ avec } \begin{cases} \mu_q : (t, x) \in I \times \Omega & \mapsto \mathbb{E}(q_{t,x}) = 0_{\mathbb{R}^2}, \\ K_{qq} : (t, s, x, y) \in I^2 \times \Omega^2 & \mapsto \text{Cov}(q_{t,x}, q_{s,y}) \in \mathbb{R}^{2 \times 2}, \end{cases}$$

dans les équations différentielles, où \mathbb{E} représente l'espérance et Cov la matrice de covariance. Ensuite, on ajoute $a_x = \begin{bmatrix} a_x^{(1)} & a_x^{(2)} \end{bmatrix}^T$ qui suit un processus gaussien centré

$$\mathcal{N}(\mu_a, K_{aa}) \text{ avec } \begin{cases} \mu_a : x \in \Omega & \mapsto \mathbb{E}(a_x) = 0_{\mathbb{R}^2}, \\ K_{aa} : (x, y) \in \Omega^2 & \mapsto \text{Cov}(a_x, a_y) \in \mathbb{R}^{2 \times 2}, \end{cases}$$

dans les conditions initiales, et ϵ un vecteur gaussien centré de \mathbb{R}^{2m}

$$\mathcal{N}(\mu_\epsilon, \Sigma_{\epsilon\epsilon}) \text{ avec } \begin{cases} \mu_\epsilon = \mathbb{E}(\epsilon) = 0_{\mathbb{R}^{2m}}, \\ \Sigma_{\epsilon\epsilon} = \text{Cov}(\epsilon, \epsilon) \in \mathbb{R}^{2m \times 2m}, \end{cases}$$

dans le processus de mesure. Plus précisément, on considère avoir une erreur ϵ , indépendante du temps d'acquisition de la mesure $d_i \in \mathbb{R}^{2m}$ qui suit la relation

$$\mathcal{H}(\Psi(t_i, \cdot)) = d_i + \epsilon \tag{4.6}$$

Dans ce cas, le Système (4.1) devient

$$\left\{ \begin{array}{ll} \text{du} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) \, dt + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) \, dt = g_1(u, c, \theta) \, dt + q_{t,x}^{(1)} \, dt & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \text{dc} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) \, dt = g_2(u, c, \theta) \, dt + q_{t,x}^{(2)} \, dt & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ u(t=0, x) = u_0(x) + a_x^{(1)}, \quad c(t=0, x) = c_0(x) + a_x^{(2)} & , \forall x \in \Omega, \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, \quad D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega, \\ \mathcal{H}(u(t_i, \cdot), c(t_i, \cdot)) = d_i + \epsilon & , 1 \leq i \leq N_{mea}, \end{array} \right. \quad (4.7)$$

et pour les mêmes raisons le Système (4.3) devient

$$\left\{ \begin{array}{ll} \text{dA} - \nabla^2 A \, dt = \mu f_1(A, B) \, dt + q_{t,x}^{(1)} \, dt & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \text{dB} - d\nabla^2 B \, dt = \mu f_2(A, B) \, dt + q_{t,x}^{(2)} \, dt & , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ A(t=0, x) = A_0(x) + a_x^{(1)}, \quad B(t=0, x) = B_0(x) + a_x^{(2)} & , \forall x \in \Omega, \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \quad \nabla B \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega, \\ \mathcal{H}(A(t_i, \cdot), B(t_i, \cdot)) = d_i + \epsilon & , 1 \leq i \leq N_{mea}. \end{array} \right. \quad (4.8)$$

On peut définir l'inverse des matrices de covariance précédemment introduites qui seront utilisées plus loin dans ce chapitre. On définit W_{qq} l'inverse de la matrice de covariance K_{qq} par

$$\forall (t_1, t_2) \in I^2, \forall (x_1, x_2) \in \Omega^2 : \\ \int_I \int_{\Omega} W_{qq}(t_1, s, x_1, u) K_{qq}(s, t_2, u, x_2) \, du \, ds = \delta(x_1 - x_2) \delta(t_1 - t_2) \mathbb{1}_2, \quad (4.9)$$

où la fonction δ renvoie 1 en l'origine et 0 ailleurs. On définit W_{aa} l'inverse de la matrice de covariance K_{aa} par

$$\forall (x_1, x_2) \in \Omega^2 : \int_{\Omega} W_{aa}(x_1, u) K_{aa}(u, x_2) \, du = \delta(x_1 - x_2) \mathbb{1}_2, \quad (4.10)$$

et $M_{\epsilon\epsilon}$ l'inverse de la matrice de covariance $\Sigma_{\epsilon\epsilon}$ par la relation usuelle

$$M_{\epsilon\epsilon} \Sigma_{\epsilon\epsilon} = \Sigma_{\epsilon\epsilon} M_{\epsilon\epsilon} = \mathbb{1}_{2m}. \quad (4.11)$$

Sous les hypothèses gaussiennes, chercher un maximum de vraisemblance est équivalent

à minimiser l'erreur quadratique associée. On s'intéresse donc ici à minimiser

$$\mathcal{J}(\Psi, \eta) := e_1(\Psi, \eta) + e_2(\Psi, \eta) + e_3(\Psi, \eta), \quad (4.12)$$

où e_1 , e_2 et e_3 sont définis dans l'Equation (4.13), l'Equation (4.16) et l'Equation (4.17) respectivement. Dans l'Equation (4.12), Ψ est le vecteur d'état du système, c'est-à-dire que $\Psi = (\Psi_1, \Psi_2) = (u, c)$ pour le Système (4.1) et $\Psi = (\Psi_1, \Psi_2) = (A, B)$ pour le Système (4.3). Le vecteur η contient les coefficients inconnus associés, c'est-à-dire que $\eta = \theta$ pour le Système (4.1) et $\eta = \vartheta$ pour le Système (4.3). L'erreur quadratique associée avec les choix de modélisation est donnée par :

$$e_1(\Psi, \eta) := \frac{1}{2} \iiint_I \iiint_{\Omega} \mathcal{E}(\Psi, \eta)^T(t, x) W_{qq}(t, x, s, y) \mathcal{E}(\Psi, \eta)(s, y) dx dy dt ds. \quad (4.13)$$

L'opérateur \mathcal{E} renvoie l'erreur de modélisation, c'est-à-dire que pour le Système (4.7)

$$\mathcal{E}(\Psi, \eta)(t, x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) - g_1(u, c, \theta) \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) - g_2(u, c, \theta) \end{pmatrix} (t, x), \quad (4.14)$$

et que pour le Système (4.8)

$$\mathcal{E}(\Psi, \eta)(t, x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A - \mu f_1(A, B) \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B - \mu f_2(A, B) \end{pmatrix} (t, x). \quad (4.15)$$

L'erreur quadratique associée au choix de la condition initiale est :

$$e_2(\Psi, \eta) := \frac{1}{2} \iint_{\Omega} (\Psi_0 - \Phi_0)^T(x) W_{aa}(x, y) (\Psi_0 - \Phi_0)(y) dx dy. \quad (4.16)$$

La quantité Ψ_0 est $\Psi(t_0, \cdot)$ alors que Φ_0 est l'état initial supposé, c'est-à-dire que $\Phi_0 = (u_0, c_0)$ pour le Système (4.1) et que $\Phi_0 = (A_0, B_0)$ pour le Système (4.3). Enfin,

$$e_3(\Psi, \eta) := \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{mea}} (d_i - \mathcal{H}(\Psi(t_i, \cdot)))^T M_{ee} (d_i - \mathcal{H}(\Psi(t_i, \cdot))), \quad (4.17)$$

est l'erreur quadratique entre les mesures et les prédictions du modèle. \mathcal{H} étant la fonction de mesure définie dans la Définition 1.

On peut réécrire la somme de l'Equation (4.17) sous la forme d'un vecteur avec $d = (d_1 \ d_2 \ \dots \ d_{N_{mea}})^T$, $\mathcal{H}(\Psi) = (\mathcal{H}(\Psi(t_1, \cdot)) \ \mathcal{H}(\Psi(t_2, \cdot)) \ \dots \ \mathcal{H}(\Psi(t_{N_{mea}}, \cdot)))^T$ et en

posant $[M_{\epsilon\epsilon}]$ comme une matrice par blocs de $\mathcal{M}_{N_{mea} \times 2m}(\mathbb{R})$ contenant N_{mea} fois la matrice $M_{\epsilon\epsilon}$ sur la diagonale et rien ailleurs, c'est-à-dire

$$[M_{\epsilon\epsilon}] = \begin{bmatrix} M_{\epsilon\epsilon} & 0_{2m \times 2m} & \cdots & 0_{2m \times 2m} \\ 0_{2m \times 2m} & M_{\epsilon\epsilon} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0_{2m \times 2m} \\ 0_{2m \times 2m} & \cdots & 0_{2m \times 2m} & M_{\epsilon\epsilon} \end{bmatrix}.$$

Enfin, on définit les opérateurs $\circ := \int_I \int_{\Omega} \cdot dx dt$ et $\star := \int_{\Omega} \cdot dx$ pour simplifier les notations. Tout cela nous permet de réécrire la fonction \mathcal{J} de l'Equation (4.12) sous la forme :

$$\mathcal{J}(\Psi, \eta) = \underbrace{\frac{1}{2} \mathcal{E}^T \circ W_{qq} \circ \mathcal{E}}_{e_1(\Psi, \eta)} + \underbrace{\frac{1}{2} (\Psi_0 - \Phi_0)^T \star W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0)}_{e_2(\Psi, \eta)} + \underbrace{\frac{1}{2} (d - \mathcal{H}(\Psi))^T [M_{\epsilon\epsilon}] (d - \mathcal{H}(\Psi))}_{e_3(\Psi, \eta)}. \quad (4.18)$$

On conclut cette partie en disant que l'objectif de ce chapitre est de trouver le couple (Ψ, η) de chaque système qui minimise la fonction \mathcal{J} de l'Equation (4.18).

4.2 Résolution du problème inverse

Certaines méthodes existent déjà pour minimiser des fonctions comme \mathcal{J} de l'Equation (4.18). On peut citer la méthode du représentant de (*Eknes and Evensen* 1997 [32]) ou de manière plus générale, l'utilisation d'algorithme génétique (*Goldberg* 2013 [40]). Même si ces méthodes peuvent être utilisées pour notre problème, elles sont connues pour être très consommatrices en temps d'exécution et de manière générale, font l'hypothèse qu'il n'y a pas d'erreur ni dans les choix de modélisation, ni dans l'estimation de la condition initiale, c'est-à-dire qu'ils font l'hypothèse que $e_1 = e_2 = 0$. La méthode que l'on développe ici n'a pas besoin de ces hypothèses. Cette méthode est inspirée des travaux de (*Evensen et al.* 2009 [35]), où des systèmes similaires sont résolus, mais avec des modèles scalaires, c'est-à-dire sans variable d'espace.

4.2.1 Solution faible du problème inverse

Avant de pouvoir définir les formulations variationnelles du Système (4.7) et du Système (4.8), nous avons besoin de pouvoir faire face aux nouveaux termes stochastiques introduits. Pour cela, on définit la variable adjointe au vecteur d'état Ψ qui sera utilisée dans la suite de ce travail.

Definition 2 (Variable adjointe λ). *On définit la variable λ par*

$$\begin{aligned} \lambda : (t, x) \in I \times \Omega &\mapsto W_{qq}(t, \cdot, x, \cdot) \circ \mathcal{E}(\Psi, \eta) \\ &:= \begin{bmatrix} \lambda_1(t, x) \\ \lambda_2(t, x) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Dans ce contexte, λ_1 est la variable adjointe de Ψ_1 (u ou A) et λ_2 est la variable adjointe de Ψ_2 (c ou B).

Nous donnons à présent un autre lien qui permet de relier λ aux systèmes originels par l'intermédiaire de ce lemme :

Lemma 3 (Lien entre λ et Ψ). *On a pour tout $t \in I$ et $x \in \Omega$*

$$\begin{aligned} K_{qq}(t, \cdot, x, \cdot) \circ \lambda &:= \begin{bmatrix} (K_{qq}\lambda)_1 \\ (K_{qq}\lambda)_2 \end{bmatrix} \\ &= \int_I \int_{\Omega} K_{qq}(t, s, x, y) \lambda(s, y) \, dy \, ds, \\ &= \mathcal{E}(\Psi, \eta)(t, x). \end{aligned}$$

Démonstration. On a juste besoin de remplacer λ par son expression

$$\begin{aligned} K_{qq}(t, \cdot, x, \cdot) \circ \lambda &= \int_I \int_{\Omega} K_{qq}(t, s, x, y) \lambda(s, y) \, dy \, ds, \\ &= \int_I \int_{\Omega} K_{qq}(t, s, x, y) W_{qq}(s, \cdot, y, \cdot) \circ \mathcal{E}(\Psi, \eta) \, dy \, ds, \\ &= \int_I \int_{\Omega} \int_I \int_{\Omega} K_{qq}(t, s, x, y) W_{qq}(s, r, y, u) \mathcal{E}(\Psi, \eta)(r, u) \, du \, dr \, dy \, ds, \end{aligned}$$

et de réaliser l'intégration selon u et s pour utiliser la relation entre la matrice de cova-

riance K_{qq} et son inverse W_{qq} donné dans l'Equation (4.9),

$$\begin{aligned} K_{qq}(t, \cdot, x, \cdot) \circ \lambda &= \int_I \int_{\Omega} \delta(t-r) \delta(x-y) \mathbb{1}_2 \mathcal{E}(\Psi, \eta)(r, y) \, dy \, dr, \\ &= \mathcal{E}(\Psi, \eta)(t, x). \end{aligned}$$

□

Par conséquence, on peut réécrire le Système (4.7) par

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) = g_1(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_1 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = g_2(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_2 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ u(t=0, x) = u_0(x) + a_x^{(1)}, \quad c(t=0, x) = c_0(x) + a_x^{(2)} & , \forall x \in \Omega \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, \quad D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega \\ \mathcal{H}(u(t_i, \cdot), c(t_i, \cdot)) = d_i + \epsilon & , 1 \leq i \leq N_{mea}, \end{array} \right. \quad (4.19)$$

et le Système (4.8) par

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A = \mu f_1(A, B) + (K_{qq} \lambda)_1 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B = \mu f_2(A, B) + (K_{qq} \lambda)_2 & , \forall (t, x) \in I \times \Omega \\ A(t=0, x) = A_0(x) + a_x^{(1)}, \quad B(t=0, x) = B_0(x) + a_x^{(2)} & , \forall x \in \Omega \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \quad \nabla B \cdot \vec{n} = 0 & , \forall (t, x) \in I \times \partial\Omega \\ \mathcal{H}(A(t_i, \cdot), B(t_i, \cdot)) = d_i + \epsilon & , 1 \leq i \leq N_{mea}. \end{array} \right. \quad (4.20)$$

Avec la notation $\begin{bmatrix} (K_{qq} \lambda)_1 \\ (K_{qq} \lambda)_2 \end{bmatrix} := K_{qq}(t, \cdot, x, \cdot) \circ \lambda$ comme introduite dans le lemme précédent.

Il est important d'observer que le Système (4.19) et le Système (4.20) n'ont plus besoin d'utiliser le processus gaussien $q_{t,x}$. A cette étape, nous avons toujours besoin explicitement du processus gaussien a_x dans les conditions initiales, mais nous montrerons plus loin, dans la Proposition 6, que nous n'en aurons plus besoin au final.

Nous pouvons à présent définir la formulation variationnelle du Système (4.19) et du Système (4.20) avec la définition de λ du Lemme 3.

Definition 3 (Solution faible du Système (4.19)). *Etant donné λ tel que $\begin{bmatrix} (K_{qq} \lambda)_1 \\ (K_{qq} \lambda)_2 \end{bmatrix} \in (L^2(\Omega))^2$ et des trajectoires $a_x^{(1)}, a_x^{(2)}$ dans $L^2(\Omega)$, une solution faible associée au Système*

(4.19) correspond à trouver presque pour tout $t \in I$, $u(t, \cdot) \in H^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$ et $c(t, \cdot) \in H^1(\Omega)$, avec $g_1(u, c, \theta)$ et $g_2(u, c, \theta) \in L^2(\Omega)$ respectant la formulation variationnelle :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} uv \, dx + \int_{\Omega} D_1 \nabla u \cdot \nabla v \, dx - \int_{\Omega} \chi D_1 u \nabla c \cdot \nabla v \, dx = \\ \int_{\Omega} g_1(u, c, \theta) v \, dx + \int_{\Omega} (K_{qq} \lambda)_1 v \, dx \\ \frac{d}{dt} \int_{\Omega} cw \, dx + \int_{\Omega} D_2 \nabla c \cdot \nabla w \, dx = \\ \int_{\Omega} g_2(u, c, \theta) w \, dx + \int_{\Omega} (K_{qq} \lambda)_2 w \, dx \\ u(t=0) = u_0 + a_x^{(1)} \\ c(t=0) = c_0 + a_x^{(2)} \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} , \forall v \in H^1(\Omega) \\ \\ , \forall w \in H^1(\Omega) \\ \\ , \forall x \in \Omega \\ , \forall x \in \Omega \end{array} \quad (4.21)$$

L'objectif principal ici n'est ni de montrer l'existence des solutions faibles, ni de montrer que les espaces utilisés sont optimaux. Nous avons choisi ces espaces avant tout pour s'assurer que chaque terme dans la formulation variationnelle (4.21) est un sens. On se réfère à ces différents travaux (*Osaki et al.* 2002 [78]; *Bendahmane et al.* 2007 [9]; *Blanchet et al.* 2006 [11]) sur l'existence des solutions faibles pour ces systèmes de type Keller-Segel similaires au nôtre.

Definition 4 (Solution faible du Système (4.20)). *Etant donné λ tel que $\begin{bmatrix} (K_{qq} \lambda)_1 \\ (K_{qq} \lambda)_2 \end{bmatrix} \in (L^2(\Omega))^2$ et des trajectoires $a_x^{(1)}, a_x^{(2)}$ dans $L^2(\Omega)$, une solution faible associée au Système (4.20) correspond à trouver presque pour tout $t \in I$, $A(t, \cdot) \in H^1(\Omega)$ et $B(t, \cdot) \in H^1(\Omega)$, avec $f_1(A, B), f_2(A, B) \in L^2(\Omega)$, respectant la formulation variationnelle :*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} AV \, dx + \int_{\Omega} \nabla A \cdot \nabla V \, dx = \\ \int_{\Omega} \mu f_1(A, B) V \, dx + \int_{\Omega} (K_{qq} \lambda)_1 V \, dx \\ \frac{d}{dt} \int_{\Omega} BW \, dx + \int_{\Omega} d \nabla B \cdot \nabla W \, dx = \\ \int_{\Omega} \mu f_2(A, B) W \, dx + \int_{\Omega} (K_{qq} \lambda)_2 W \, dx \\ A(t=0) = A_0 + a_x^{(1)} \\ B(t=0) = B_0 + a_x^{(2)} \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} , \forall V \in H^1(\Omega), \\ \\ , \forall W \in H^1(\Omega), \\ \\ , \forall x \in \Omega, \\ , \forall x \in \Omega. \end{array} \quad (4.22)$$

4.2.2 Minimisation de \mathcal{J}

Nous rappelons que nous souhaitons de minimiser la fonction $(\Psi, \eta) \mapsto \mathcal{J}(\Psi, \eta)$ donnée par :

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\Psi, \eta) = \frac{1}{2} \mathcal{E}^T \circ W_{qq} \circ \mathcal{E} + \frac{1}{2} (\Psi_0 - \Phi_0)^T \star W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0) \\ + \frac{1}{2} (d - \mathcal{H}(\Psi))^T [M_{\epsilon\epsilon}] (d - \mathcal{H}(\Psi)), \end{aligned}$$

définie sur l'espace $E := (H^1(\Omega))^2 \times (\mathbb{R}^+)^{\#\eta}$. Ce problème d'optimisation a de bonnes propriétés par la structure de la fonction \mathcal{J} : c'est une somme de fonctions quadratiques. Nous savons donc que la fonction \mathcal{J} aura un minimum global sur E , le problème est qu'il n'a aucune raison d'être unique à cause de la non-linéarité du modèle et \mathcal{J} peut aussi avoir des minimums locaux. Un minimum (Ψ^*, η^*) de \mathcal{J} sur E respecte

$$d\mathcal{J}(\Psi^*, \eta^*) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) = 0, \text{ pour toute direction } (\delta\Psi, \delta\eta) \in E. \quad (4.23)$$

Pour caractériser ce minimum, nous avons besoin de calculer la différentielle de \mathcal{J} . On rappelle que la différentielle d'une fonction h de variables Ψ et η pour les directions $\delta\Psi$ et $\delta\eta$ est donnée par

$$dh(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) = \frac{\partial h}{\partial \Psi}(\Psi, \eta) \cdot \delta\Psi + \frac{\partial h}{\partial \eta}(\Psi, \eta) \cdot \delta\eta \quad (4.24)$$

En utilisant la règle de la chaîne pour la différentielle des fonctions de réaction de l'Equation (4.2), on obtient :

$$dg_1(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) = \begin{bmatrix} -2\rho u + \rho - \delta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta c \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} u - u^2 & -u & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \delta \theta, \quad (4.25)$$

$$dg_2(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) = \begin{bmatrix} \alpha - \gamma c & -\beta - \gamma u \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta c \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & u & -c & -uc \end{bmatrix} \delta \theta, \quad (4.26)$$

pour le Système (4.7), et pour celles de l'Equation (4.4), on obtient :

$$df_1(A, B) \cdot (\delta A, \delta B) = - \left[\left(1 + \frac{\partial h}{\partial A}(A, B) \right) \quad \frac{\partial h}{\partial B}(A, B) \right] \begin{bmatrix} \delta A \\ \delta B \end{bmatrix}, \quad (4.27)$$

$$df_2(A, B) \cdot (\delta A, \delta B) = - \left[\frac{\partial h}{\partial A}(A, B) \quad (k_3 + \frac{\partial h}{\partial B}(A, B)) \right] \begin{bmatrix} \delta A \\ \delta B \end{bmatrix}, \quad (4.28)$$

pour le Système (4.8).

L'opérateur \mathcal{E} , défini dans l'Equation (4.14), est quadratique pour le système de Keller-Segel. La différentielle de \mathcal{E} est donc

$$d\mathcal{E}(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) = \left(\begin{array}{c} \frac{\partial \delta u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \delta u) + \nabla \cdot (D_1 \chi \delta u \nabla c) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \delta c) - dg_1(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) \\ \frac{\partial \delta c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \delta c) - dg_2(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) \end{array} \right), \quad (4.29)$$

pour le Système (4.7). Pour le problème sur la formation de pattern, la linéarité de l'opérateur de diffusion nous donne :

$$d\mathcal{E}(A, B, \vartheta) \cdot (\delta A, \delta B, \delta \vartheta) = \left(\begin{array}{c} \frac{\partial \delta A}{\partial t} - \nabla^2 \delta A - \mu df_1(A, B) \cdot (\delta A, \delta B) - \delta \mu f_1(A, B) \\ \frac{\partial \delta B}{\partial t} - d \nabla^2 \delta B - \delta d \nabla^2 B - \mu df_2(A, B) \cdot (\delta A, \delta B) - \delta \mu f_2(A, B) \end{array} \right). \quad (4.30)$$

Si la mesure est directe, c'est-à-dire que la fonction \mathcal{H} est $\mathcal{H}(\Psi(t, \cdot)) = (\Psi(t, x_j))_{1 \leq j \leq m}$, alors la différentielle de \mathcal{H} peut s'écrire sous la forme d'une intégrale :

$$\begin{aligned} d\mathcal{H}(\Psi) \cdot (\delta \Psi(t, \cdot)) &= (\delta \Psi(t, x_j))_{1 \leq j \leq m}, \\ &= \int_I \int_{\Omega} \delta \Psi(s, u) \times \underbrace{(\delta(t-s) \delta(x_j - y))_{1 \leq j \leq m}}_{:= \mathcal{H}(\delta_t)} ds dy, \end{aligned}$$

où \times représente le produit cartésien usuel. La différentielle de \mathcal{H} est donc bien réécrite sous forme intégrale, on utilisera d'ailleurs la notation

$$\delta \Psi \circ \mathcal{H}(\delta_t) := \int_I \int_{\Omega} \delta \Psi(s, u) \times \mathcal{H}(\delta_t)(s, u) ds du. \quad (4.31)$$

L'Equation (4.31) est très importante dans notre travail, car notre méthode pour résoudre les problèmes inverses repose sous la reformulation de la différentielle de \mathcal{J} sous forme intégrale.

Proposition 5 (Expression de la différentielle de \mathcal{J}). *La différentielle de \mathcal{J} est*

$$d\mathcal{J}(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) = d\mathcal{E}(\Psi, \eta)^T \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) \circ \lambda + \delta\Psi^T(t=0) \star W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0) - \delta\Psi^T \circ \mathcal{H}(\delta_t)[M_{\epsilon\epsilon}](d - \mathcal{H}(\Psi)), \quad (4.32)$$

où λ est associée à Ψ et η selon la Définition 2.

Démonstration. Grâce à l'Equation (4.18), la différentielle de \mathcal{J} est la somme des différentielles de e_1 , e_2 et e_3 ,

$$d\mathcal{J}(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) = de_1(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) + de_2(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) + de_3(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta).$$

Les fonctions e_1 , e_2 et e_3 sont quadratiques, donc la différentielle de la somme de $e_1(\Psi, \eta)$, $e_2(\Psi, \eta)$ et $e_3(\Psi, \eta)$ est donnée par

$$\underbrace{d\mathcal{E}(\Psi, \eta)^T \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) \circ W_{qq} \circ \mathcal{E}(\Psi, \eta)}_{de_1(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta)} + \underbrace{\delta\Psi_0^T \star W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0)}_{de_2(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta)} - \underbrace{d\mathcal{H}(\Psi)^T \cdot (\delta\Psi)[M_{\epsilon\epsilon}](d - \mathcal{H}(\Psi))}_{de_3(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta)}.$$

On définit λ à partir de la Définition 2 avec Ψ et η associé. Alors la différentielle de e_1 peut se reformuler, en utilisant le Lemme 3, par

$$de_1(\Psi, \eta) \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) = d\mathcal{E}(\Psi, \eta)^T \cdot (\delta\Psi, \delta\eta) \circ \lambda.$$

Enfin, on utilise la notation introduite dans l'Equation (4.31) pour la différentielle de e_3 pour conclure la preuve de cette proposition. \square

Avec l'introduction de la variable adjointe λ , on voit très bien que son expression apparaît explicitement pour trouver un minimum de \mathcal{J} sur E . Le problème est que son expression n'est donnée que par l'intermédiaire de Ψ . Cependant, si l'on considère (Ψ^*, η^*) un minimum global de \mathcal{J} sur E . Alors la variable adjointe λ^* associée à (Ψ^*, η^*) , selon la Définition 2, peut être vue comme la solution d'un système d'EDPs. L'idée à présent est d'expliciter le système d'EDPs suivi par λ^* pour en obtenir une meilleure expression.

Définition 5 (Solution faible λ associé au Système (4.19)). *Etant donné $\nabla c \in (L^2(\Omega))^d$, $u \in L^\infty(\Omega)$, $\frac{\partial}{\partial u}g_1(u, c, \theta)$, $\frac{\partial}{\partial c}g_1(u, c, \theta)$, $\frac{\partial}{\partial u}g_2(u, c, \theta)$, $\frac{\partial}{\partial c}g_2(u, c, \theta)$ dans $L^\infty(\Omega)$ et $\mathcal{C}(u, c) = \begin{bmatrix} \mathcal{C}(u, c)_1 \\ \mathcal{C}(u, c)_2 \end{bmatrix} := \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \circ \mathcal{H}(\delta)[M_{c\epsilon}](d - \mathcal{H}(u, c)) \in (L^2(\Omega))^2$. On définit le problème variationnel suivant : trouver presque pour tout $t \in I$ $\lambda(t, \cdot) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t, \cdot) \\ \lambda_2(t, \cdot) \end{bmatrix} \in (H^1(\Omega))^2$ tels que $\forall v \in H^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$ et $\forall w \in H^1(\Omega)$*

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \lambda_1 v \, dx + \int_{\Omega} D_1 \nabla \lambda_1 \cdot \nabla v \, dx - \int_{\Omega} D_1 \chi \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 v \, dx \\ \qquad \qquad \qquad = - \int_{\Omega} \frac{\partial g_1}{\partial u} \lambda_1 v \, dx - \int_{\Omega} \frac{\partial g_1}{\partial c} \lambda_2 v \, dx - \int_{\Omega} \mathcal{C}(u, c)_1 v \, dx \\ \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \lambda_2 w \, dx + \int_{\Omega} D_2 \nabla \lambda_2 \cdot \nabla w \, dx - \int_{\Omega} D_1 \chi u \nabla \lambda_1 \cdot \nabla w \, dx \\ \qquad \qquad \qquad = - \int_{\Omega} \frac{\partial g_2}{\partial u} \lambda_1 w \, dx - \int_{\Omega} \frac{\partial g_2}{\partial c} \lambda_2 w \, dx - \int_{\Omega} \mathcal{C}(u, c)_2 w \, dx \\ \lambda_1(t = t_f, x) = 0, \quad \lambda_2(t = t_f, x) = 0, \quad \forall x \in \Omega \end{array} \right.$$

Comme nous l'avons déjà abordé dans la Définition 3, les espaces utilisés dans la Définition 5 ne sont pas optimaux. On donne juste des espaces qui permettent formellement de donner un sens pour tous les termes de la formulation variationnelle.

Si $\lambda(t, \cdot) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t, \cdot) \\ \lambda_2(t, \cdot) \end{bmatrix}$ est une solution faible associée au Système (4.19), d'après la Définition 5, alors on a :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \lambda_1) - D_1 \chi \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 = - \frac{\partial g_1}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_1}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_1 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \lambda_2) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \lambda_1) = - \frac{\partial g_2}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_2}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_2 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \Omega \\ \lambda_1(t = t_f, x) = \lambda_2(t = t_f, x) = 0 \quad , p.p.(x) \in \Omega \\ (D_1 \nabla \lambda_1 - D_1 \chi \lambda_1 \nabla c) \cdot \vec{n} = (D_2 \nabla \lambda_2 - D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \cdot \vec{n} = 0 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega \end{array} \right. \quad (4.33)$$

Définition 6 (solution faible de λ associée au Système (4.20)). *Etant donné $\frac{\partial}{\partial A}f_1(A, B) \in L^\infty(\Omega)$, $\frac{\partial}{\partial B}f_1(A, B) \in L^\infty(\Omega)$, $\frac{\partial}{\partial A}f_2(A, B) \in L^\infty(\Omega)$, $\frac{\partial}{\partial B}f_2(A, B) \in L^\infty(\Omega)$ et $\mathcal{C}(A, B) = \begin{bmatrix} \mathcal{C}(A, B)_1 \\ \mathcal{C}(A, B)_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \circ \mathcal{H}(\delta)[M_{c\epsilon}](d - \mathcal{H}(A, B)) \in (L^2(\Omega))^2$. On définit le problème varia-*

tionnel suivant : trouver presque pour tout $t \in I$ $\lambda(t, \cdot) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t, \cdot) \\ \lambda_2(t, \cdot) \end{bmatrix} \in (H^1(\Omega))^2$ tels que $\forall V, W \in H^1(\Omega)$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \lambda_1 V \, dx + \int_{\Omega} \nabla \lambda_1 \cdot \nabla V \, dx \\ \qquad \qquad \qquad = - \int_{\Omega} \mu \frac{\partial f_1}{\partial A} \lambda_1 V \, dx - \int_{\Omega} \mu \frac{\partial f_1}{\partial B} \lambda_2 V \, dx - \int_{\Omega} \mathcal{C}(A, B)_1 V \, dx \\ \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \lambda_2 W \, dx + \int_{\Omega} d \nabla \lambda_2 \cdot \nabla W \, dx \\ \qquad \qquad \qquad = - \int_{\Omega} \mu \frac{\partial f_2}{\partial A} \lambda_1 W \, dx - \int_{\Omega} \mu \frac{\partial f_2}{\partial B} \lambda_2 W \, dx - \int_{\Omega} \mathcal{C}(A, B)_2 W \, dx \\ \lambda_1(t = t_f, x) = 0, \quad \lambda_2(t = t_f, x) = 0, \quad \forall x \in \Omega \end{array} \right.$$

Si $\lambda(t, \cdot) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t, \cdot) \\ \lambda_2(t, \cdot) \end{bmatrix}$ est une solution faible associée au Système (4.20), d'après la Définition 6, alors on a :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla^2 \lambda_1 = -\mu \frac{\partial f_1}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_1}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_1 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - d \nabla^2 \lambda_2 = -\mu \frac{\partial f_2}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_2}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_2 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega \\ \lambda_1(t = t_f, x) = \lambda_2(t = t_f, x) = 0 & , p.p.(x) \in \Omega \\ \nabla \lambda_1 \cdot \vec{n} = \nabla \lambda_2 \cdot \vec{n} = 0 & , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega \end{array} \right. \quad (4.34)$$

Proposition 6 (Solution du problème inverse). *Soit (Ψ^*, η^*) , une solution du Système (4.19) (resp. du Système (4.20)), être un minimum de \mathcal{J} auquel on associe λ^* à partir de la Définition 2. Alors λ^* est une solution faible associée à (Ψ^*, η^*) d'après la Définition 5 (resp. Définition 6), et le triplet $(\eta^*, \Psi^*, \lambda^*)$ annule une fonction vectorielle $\mathcal{G}(\eta^*, \Psi^*, \lambda^*)$ définie dans l'Equation (KS 3) (resp. $\mathcal{F}(\eta^*, \Psi^*, \lambda^*)$ définie dans l'Equation (PF 3)). Tout cela se résume en disant que $(u^*, c^* \lambda^*, \theta^*)$ est une solution du système couplé (KS 1)-*

(KS 2)-(KS 3) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla u) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla c) = g_1(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_1 \quad , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla c) = g_2(u, c, \theta) + (K_{qq} \lambda)_2 \quad , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ u(t = 0, x) = u_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_1 \quad , \forall x \in \Omega, \\ c(t = 0, x) = c_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_2 \quad , \forall x \in \Omega, \\ D_1 \nabla u \cdot \vec{n} - D_1 \chi u \nabla c \cdot \vec{n} = 0, D_2 \nabla c \cdot \vec{n} = 0 \quad , \forall (t, x) \in I \times \partial \Omega. \end{array} \right. \quad (\text{KS 1})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \lambda_1) - D_1 \chi \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 \\ \quad \quad \quad = -\frac{\partial g_1}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_1}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{L}(u, c)_1 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \lambda_2) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \\ \quad \quad \quad = -\frac{\partial g_2}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_2}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{L}(u, c)_2 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \lambda(t = t_f, x) = 0 \quad , p.p.x \in \Omega, \\ (D_1 \nabla \lambda_1 - D_1 \chi \lambda_1 \nabla c) \cdot \vec{n} = 0 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega, \\ (D_2 \nabla \lambda_2 - D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \cdot \vec{n} = 0 \quad , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega. \end{array} \right. \quad (\text{KS 2})$$

$$\mathcal{G}(\theta, u, c, \lambda) = \int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial p} & \frac{\partial g_1}{\partial \delta} & \frac{\partial g_1}{\partial \alpha} & \frac{\partial g_1}{\partial \beta} & \frac{\partial g_1}{\partial \gamma} \\ \frac{\partial g_2}{\partial p} & \frac{\partial g_2}{\partial \delta} & \frac{\partial g_2}{\partial \alpha} & \frac{\partial g_2}{\partial \beta} & \frac{\partial g_2}{\partial \gamma} \end{bmatrix}^T \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} dt dx = 0_{\mathbb{R}^5}. \quad (\text{KS 3})$$

Et que $(A^*, B^* \lambda^*, \vartheta^*)$ est une solution du système couplé (PF 1)-(PF 2)-(PF 3) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial A}{\partial t} - \nabla^2 A = \mu f_1(A, B) + (K_{qq} \lambda)_1 \quad , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial B}{\partial t} - d \nabla^2 B = \mu f_2(A, B) + (K_{qq} \lambda)_2 \quad , \forall (t, x) \in I \times \Omega, \\ A(t = 0, x) = A_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_1 \quad , \forall x \in \Omega, \\ B(t = 0, x) = B_0(x) + (K_{aa} \lambda^0)_2 \quad , \forall x \in \Omega, \\ \nabla A \cdot \vec{n} = 0, \nabla B \cdot \vec{n} = 0 \quad , \forall (t, x) \in I \times \partial \Omega. \end{array} \right. \quad (\text{PF 1})$$

$$\begin{cases} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla^2 \lambda_1 = -\mu \frac{\partial f_1}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_1}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_1 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - d \nabla^2 \lambda_2 = -\mu \frac{\partial f_2}{\partial A} \lambda_1 - \mu \frac{\partial f_2}{\partial B} \lambda_2 - \mathcal{C}(A, B)_2 & , p.p.(t, x) \in I \times \Omega, \\ \lambda_1(t = t_f, x) = \lambda_2(t = t_f, x) = 0 & , p.p.(x) \in \Omega, \\ \nabla \lambda_1 \cdot \vec{n} = \nabla \lambda_2 \cdot \vec{n} = 0 & , p.p.(t, x) \in I \times \partial \Omega. \end{cases} \quad (\text{PF } 2)$$

$$\mathcal{F}(\vartheta, A, B, \lambda) = \int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} 0 & f_1(A, B) \\ \nabla^2 B & f_2(A, B) \end{bmatrix}^T \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} dt dx = 0_{\mathbb{R}^2}. \quad (\text{PF } 3)$$

$$\text{Où } \begin{bmatrix} (K_{aa} \lambda^0)_1 \\ (K_{aa} \lambda^0)_2 \end{bmatrix} := K_{aa}(x, \cdot) \star \lambda(t_0, \cdot).$$

Démonstration. Nous allons montrer le résultat de la proposition pour le système de Keller-Segel, mais le même raisonnement est utilisé pour le système de Turing.

Le résultat provient de l'écriture de la condition de l'Equation (4.23) avec l'expression de la différentielle de \mathcal{J} donnée dans l'Equation (4.32), ce qui nous donne pour tout $(\delta \Psi, \eta) \in E$

$$\underbrace{d\mathcal{E}^T(\Psi^*, \eta^*) \cdot (\delta \Psi, \delta \eta) \circ \lambda^*}_A + \underbrace{\delta \Psi_0^{*T} \star W_{aa} \star (\Psi_0^* - \Phi_0)}_B - \underbrace{\delta \Psi^{*T} \circ \mathcal{H}(\delta) M_{\epsilon\epsilon}(d - \mathcal{H}(\Psi^*))}_C = 0$$

On développe les intégrales sur le temps et l'espace, ce qui nous donne pour $A = \begin{bmatrix} A_1 \\ A_2 \end{bmatrix}$, en enlevant les astérisques pour la lisibilité,

$$\begin{aligned} A_1 &= \int_I \int_{\Omega} \left(\frac{\partial \delta u}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \delta u) + \nabla \cdot (D_1 \chi \delta u \nabla c) \right. \\ &\quad \left. + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \delta c) - dg_1(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) \right) \lambda_1 dx dt, \\ A_2 &= \int_I \int_{\Omega} \left(\frac{\partial \delta c}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \delta c) - dg_2(u, c, \theta) \cdot (\delta u, \delta c, \delta \theta) \right) \lambda_2 dx dt. \end{aligned}$$

Ensuite, on obtient

$$B = \int_{\Omega} \delta \Psi_0^T (W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0)) dx,$$

et

$$C = \int_I \int_{\Omega} \delta \Psi(t, x) \times \mathcal{H}(\delta_t)[M_{\epsilon\epsilon}](d - \mathcal{H}(\Psi)) dt dx.$$

L'idée à présent, est de mettre en facteur $\delta \Psi$ ou $\delta \eta$ pour tous les termes, et d'enlever

tous les termes différentiels portant sur $\delta\Psi$ et $\delta\eta$. Ceci est réalisé avec des intégrations par parties en temps et en espace quand nécessaire, et d'utiliser les formulations variationnelles pour enlever les termes qui ne nous intéressent pas. Cela nous donne des conditions indépendantes qui construisent le système suivi par λ . On a

$$\begin{aligned}
A_1 = & \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \frac{\partial \delta u}{\partial t} \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^1} - \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \nabla \delta u) \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^2} \\
& + \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \chi \delta u \nabla c) \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^3} + \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \delta c) \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^4} \\
& - \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} -2\rho u + \rho - \delta & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta c \end{bmatrix} \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^5} - \underbrace{\int_I \int_{\Omega} \begin{bmatrix} u(1-u) & -u & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \delta \theta \lambda_1 \, dx \, dt}_{A_1^6}.
\end{aligned}$$

Les termes A_1^5 et A_1^6 sont déjà sous la bonne forme intégrale, on a besoin de modifier tous les autres, car il y a des dérivées sur δu ou δc .

On réalise une intégration par parties en temps pour s'occuper du terme A_1^1 ce qui nous donne

$$A_1^1 = \int_{\Omega} \delta u(t_f) \lambda_1(t_f) \, dx - \int_{\Omega} \delta u(t_0) \lambda_1(t_0) \, dx - \int_I \int_{\Omega} \frac{\partial \lambda_1}{\partial t} \delta u \, dx \, dt.$$

Finalement, on intègre deux fois en espace les termes A_1^2 , A_1^3 et A_1^4

$$\begin{aligned}
A_1^2 &= \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \nabla \delta u \lambda_1) \, dx \, dt - \int_I \int_{\Omega} D_1 \nabla \delta u \cdot \nabla \lambda_1 \, dx \, dt, \\
&= \int_I \int_{\partial \Omega} D_1 \nabla \delta u \cdot \vec{n} \lambda_1 \, dx \, dt + \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \nabla \lambda_1) \delta u \, dx \, dt - \int_I \int_{\partial \Omega} D_1 \nabla \lambda_1 \cdot \vec{n} \delta u \, dx \, dt, \\
A_1^3 &= \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \chi \delta u \nabla c \lambda_1) \, dx \, dt - \int_I \int_{\Omega} D_1 \chi \delta u \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 \, dx \, dt, \\
&= \int_I \int_{\partial \Omega} D_1 \chi \nabla c \cdot \vec{n} \lambda_1 \delta u \, dx \, dt - \int_I \int_{\Omega} D_1 \chi \delta u \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 \, dx \, dt, \\
A_1^4 &= \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \delta c \lambda_1) \, dx \, dt - \int_I \int_{\Omega} D_1 \chi u \nabla \delta c \cdot \nabla \lambda_1 \, dx \, dt, \\
&= \int_I \int_{\partial \Omega} D_1 \chi u \lambda_1 \nabla \delta c \cdot \vec{n} \, dx \, dt + \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \delta c \, dx \, dt \\
&\quad - \int_I \int_{\partial \Omega} D_1 \chi u \nabla \lambda_1 \cdot \vec{n} \delta c \, dx \, dt.
\end{aligned}$$

Grâce à la formulation variationnelle du système de Keller-Segel de l'Equation (4.21), on

obtient

$$\int_I \int_{\partial\Omega} D_1 \nabla \delta u \cdot \vec{n} \lambda_1 \, dx \, dt - \int_I \int_{\partial\Omega} D_1 \chi u \lambda_1 \nabla \delta c \cdot \vec{n} \, dx \, dt = 0, \quad (4.35)$$

ce qui implique que chaque terme dans A_1 est correctement factorisé. Avec le même raisonnement, on peut montrer que

$$\begin{aligned} A_2 = & \int_{\Omega} \delta c(t_f) \lambda_2(t_f) \, dx - \int_{\Omega} \delta c(t_0) \lambda_2(t_0) \, dx - \int_I \int_{\Omega} \frac{\partial \lambda_2}{\partial t} \delta c \, dx \, dt \\ & - \int_I \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_2 \nabla \lambda_2) \delta c \, dx \, dt + \int_I \int_{\partial\Omega} D_2 \nabla \lambda_2 \cdot \vec{n} \delta c \, dx \, dt \\ & - \int_I \int_{\Omega} [\alpha - \gamma c \quad -\beta - \gamma u] \begin{bmatrix} \delta u \\ \delta c \end{bmatrix} \lambda_2 \, dx \, dt - \int_I \int_{\Omega} [0 \quad 0 \quad u \quad -c \quad -uc] \delta \theta \lambda_2 \, dx \, dt. \end{aligned}$$

Au final, on peut regrouper tous les termes précédents selon leur factorisation. Pour chaque équation sur λ_1 et λ_2 , on a la factorisation sur la solution spatiale au temps t_f dans l'Equation (4.36) et sur la solution spatiale au temps t_0 dans l'Equation (4.37)

$$\int_{\Omega} \delta \Psi(t_f)^T \lambda^*(t_f) \, dx = 0, \quad \forall \delta \Psi(t_f), \quad (4.36)$$

$$\int_{\Omega} \delta \Psi(t_0)^T (W_{aa} \star (\Psi_0^* - \Phi_0) - \lambda^*(t_0)) \, dx = 0, \quad \forall \delta \Psi(t_0). \quad (4.37)$$

Maintenant, nous avons les conditions aux bords au cours du temps,

$$\int_{\partial\Omega} \int_I \delta u ((D_1 \nabla \lambda_1 - D_1 \chi \lambda_1 \nabla c) \cdot \vec{n}) \, dt \, dx = 0, \quad \forall \delta u \text{ sur } I \times \partial\Omega, \quad (4.38)$$

$$\int_{\partial\Omega} \int_I \delta c ((D_2 \nabla \lambda_2 - D_1 \chi u \nabla \lambda_1) \cdot \vec{n}) \, dt \, dx = 0, \quad \forall \delta c \text{ sur } I \times \partial\Omega, \quad (4.39)$$

le système d'EDPs en temps et en espace suivi par λ_1 et $\lambda_2 \, \forall \delta u, \delta c$ sur $I \times \Omega$

$$\delta u \circ \left(\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} - \nabla \cdot (D_1 \nabla \lambda_1) - D_1 \chi \nabla c \cdot \nabla \lambda_1 - \frac{\partial g_1}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_1}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_1 \right) = 0, \quad (4.40)$$

$$\delta c \circ \left(\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} - \nabla \cdot (D_2 \nabla \lambda_2) + \nabla \cdot (D_1 \chi u \nabla \lambda_1) - \frac{\partial g_2}{\partial u} \lambda_1 - \frac{\partial g_2}{\partial c} \lambda_2 - \mathcal{C}(u, c)_2 \right) = 0. \quad (4.41)$$

Enfin, nous avons la factorisation par $\delta \theta$

$$\int_I \int_{\Omega} (\lambda_1 \frac{\partial g_1}{\partial \theta} + \lambda_2 \frac{\partial g_2}{\partial \theta})^T \, dx \, dt \, \delta \theta = 0, \forall \delta \theta. \quad (4.42)$$

Comme les équations (4.36), (4.38), (4.39), (4.40) et (4.41) doivent être vérifiées pour

tout δu et δc sur leur ensemble, on conclut que λ_1 et λ_2 sont solutions du Système (KS 2).

L'Equation (4.37) mène à

$$W_{aa} \star (\Psi_0 - \Phi_0) - \lambda(t_0) = 0, \text{ sur } \Omega,$$

ce qui nous donne, en multipliant l'expression précédente par $K_{aa} \star$, l'expression équivalente

$$\Psi_0 = \Phi_0 + K_{aa} \star \lambda(t_0), \text{ sur } \Omega.$$

Cela nous donne le fait que Ψ est une solution de (KS 1).

L'Equation (4.42) mène à

$$\int_I \int_{\Omega} (\lambda_1 \frac{\partial g_1}{\partial \theta} + \lambda_2 \frac{\partial g_2}{\partial \theta})^T dx dt = 0,$$

c'est-à-dire que (Ψ, θ, λ) est solution de l'Equation (KS 3). □

On conclut ce chapitre en disant que la solution de notre problème inverse est de trouver une solution du Système (KS 1)-(KS 3), pour le problème de Keller-Segel, et le Système (PF 1)-(PF 3) pour le problème sur la formation de patterns. L'idée du prochain chapitre est de montrer que ces systèmes peuvent être résolus numériquement en pratique.

RÉSOLUTION NUMÉRIQUE DES PROBLÈMES INVERSES

Notre objectif, dans ce chapitre, est de résoudre numériquement les deux problèmes inverses précédemment établis. On cherche donc à faire une estimation numérique états-paramètres avec des données éparses en temps. On va présenter dans un premier temps notre méthode numérique que nous avons créée pour résoudre les systèmes sous-jacents. En effet nous développons un schéma numérique qui résout de façon plus efficace les systèmes couplés par rapport à un algorithme classique de Newton. Puis, nous illustrerons sur les deux exemples de système que la résolution numérique fonctionne avec des données synthétiques et nous donnerons une première ébauche d'étude des hyperparamètres de la méthode.

5.1 Les schémas numériques

On souhaite résoudre numériquement le Système (KS 1)-(KS 3) et le Système (PF 1)-(PF 3). Ces systèmes sont non-linéaires et chaque inconnue apparaît de façon explicite ou implicite dans chaque équation. Dans ce cadre, utiliser directement une méthode de résolution classique comme l'algorithme de Newton semble invraisemblable pour résoudre le Système (KS 1)-(KS 3) ou le Système (PF 1)-(PF 3).

Dans ce travail, on développe une stratégie numérique beaucoup plus efficace pour résoudre ces systèmes. L'idée générale est de découpler les inconnues et d'utiliser une méthode itérative pour reconstruire la solution des systèmes. Concrètement, on se fixe une valeur de η . On calcule alors les valeurs de $\Psi(\eta)$ et $\lambda(\eta)$, associés avec cette valeur de η , avec une méthode itérative selon l'Algorithme 2.

Une fois que l'on obtient le triplet $(\Psi(\eta), \lambda(\eta), \eta)$, on cherche à obtenir une meilleure estimation de η . On effectue cette calibration de η en suivant une méthode de Newton-Raphson projetée, appliquée à la fonction \mathcal{G} pour le Système (KS 1)-(KS 3) ou à la fonc-

Algorithme 2 Méthode itérative pour obtenir les valeurs de Ψ et λ associées avec les valeurs de η .

Entrée : $\eta \leftarrow$ un ensemble de coefficients

Sortie : $\Psi, \lambda \leftarrow$ Approximation numérique de Ψ et λ associées à η

Initialisation

- 1: Ψ^0 résoud le Système (4.1) ou le Système (4.3)
 - 2: $m \leftarrow 0$ ▷ m est le nombre d'itérations du processus
 On découple Ψ et λ du Système (KS 1)-(KS 3) ou du Système (PF 1)-(PF 3)
 - 3: **tant que** $(\Psi^m)_{m \geq 0}$ et $(\lambda^m)_{m \geq 0}$ n'ont pas convergé **faire**
 - 4: λ^m résoud (KS 2) ou (PF 2) avec $\Psi = \Psi^m$ ▷ Algorithmes (4) et (5)
 - 5: Ψ^{m+1} résoud (KS 1) ou (PF 1) avec $\lambda = \lambda^m$ ▷ Algorithmes (6) et (7)
 - 6: $m \leftarrow m + 1$
 - 7: **fin tant que**
 - 8: $(\Psi, \lambda) \leftarrow (\Psi^m, \lambda^m)$
-

tion \mathcal{F} pour le Système (PF 1)-(PF 3). Avec cette nouvelle estimation de η , on répète alors le processus précédent jusqu'à ce que η soit correctement calibré comme décrit dans l'Algorithme 3.

Dans l'Algorithme 2, les itérations de Ψ^m et λ^m sont réalisées numériquement avec un schéma de type différences finies. La résolution est détaillée dans l'Algorithme (4), (5), (6), et (7). La convergence des suites $(\Psi^{(m)}, \lambda^{(m)})_{m \geq 0}$, même si on ne la démontre pas dans ce manuscrit, est observée en pratique.

Pour aider la recherche des coefficients dans η , on fait l'hypothèse de pouvoir chercher η dans un espace plus restreint que \mathbb{R}^+ . En effet, il est courant d'avoir des connaissances en amont de la résolution sur les valeurs vraisemblables des coefficients, typiquement leur ordre de grandeur. On suppose ici, qu'il existe une limite inférieur et supérieur possible pour chaque coefficient, c'est-à-dire qu'il existe $l_b > 0 \in \mathbb{R}^{\#\eta}$ et $u_b > 0 \in \mathbb{R}^{\#\eta}$ tels que $l_b \leq \eta \leq u_b$. On suppose aussi avoir un nombre $N_c \geq 0$ de contrainte en inégalité linéaire, c'est-à-dire qu'il existe $A \in \mathbb{R}^{N_c \times \#\eta}$ et $b \in \mathbb{R}^{N_c}$ tels que $A \times \eta \leq b$.

On peut alors définir l'espace des contraintes $K = \{\eta \in \mathbb{R}^{\#\eta} : l_b \leq \eta \leq u_b \text{ et } A\eta \leq b\}$, et son projeté orthogonal associé p_K . Ils sont utilisés dans l'Algorithme 3 pour la partie "projetée" de la méthode.

Dans les Algorithmes (4), (5), (6), et (7), correspondants respectivement à la résolution du Système (KS 2), (PF 2), (KS 1), et (PF 1), la résolution numérique se passe en deux temps. En effet on calcule, dans un premier temps, un état intermédiaire de la solution obtenu en ne gardant que les termes qui ne possèdent pas de dérivées en espace. On se

Algorithme 3 Méthode de Newton-Raphson projetée pour calibrer les coefficients de η .

Données : l_b, u_b, A, b , la fonction \mathcal{F} (resp. \mathcal{G}), $0 < h \ll 1$

Entrée : η^0 \triangleright Une première estimation de η

Sortie : L'estimation finale de η , qui minimise \mathcal{J} et résout l'Equation (KS 3) ou (PF 3)

Vérifier que $\eta^0 \in K = \{x \in \mathbb{R}^{\#n} : l_b \leq x \leq u_b \text{ et } Ax \leq b\}$ \triangleright espace des contraintes

1: $k \leftarrow 0$

2: **tant que** $(\eta^k)_{k \geq 0}$ n'a pas convergé **faire**

Approximation de la jacobienne de \mathcal{F} au point η^k

3: **pour** $i, j \leftarrow 1 : \#n$ **faire**

4: $\tilde{Jac}[i, j] \leftarrow e_i^T \left(\frac{\mathcal{F}(\eta^k + h \times e_j) - \mathcal{F}(\eta^k)}{h} \right)$ $\triangleright e_i = [\delta_{ij}]_{1 \leq j \leq \#n}$

$\mathcal{F}(\eta)$ est calculé à partir de l'Algorithme 2 pour obtenir $\Psi(\eta)$ et $\lambda(\eta)$

5: **fin pour**

Méthode de Newton Raphson projetée

6: $\tilde{\eta}^{k+1}$ résout $\tilde{Jac} \times (\tilde{\eta}^{k+1} - \eta^k) = -\mathcal{F}(\eta^k)$ \triangleright méthode de Newton Raphson

7: $\eta^{k+1} \leftarrow p_K(\tilde{\eta}^{k+1})$ \triangleright projection de $\tilde{\eta}^{k+1}$ sur K

8: $k \leftarrow k + 1$

9: **fin tant que**

10: $\eta \leftarrow \eta^k$

retrouve alors avec un système d'équations aux dérivées ordinaires (il n'y a que la variable du temps) que l'on résout avec une méthode numérique de type Runge-Kutta d'ordre 4. Dans un second temps, on résout alors le reste du système à partir de la solution intermédiaire et des termes de dérivées temporelles. Selon la facilité pour appliquer un schéma numérique en espace, on a "juste" à résoudre une équation différentielle sans terme de réaction.

Algorithme 4 Résolution numérique du Système (KS 2)

Données : $N, \Delta t, P = \frac{t_f - t_0}{\Delta t} + 1$

Entrée : Une estimation $(\rho, \delta, \alpha, \beta, \gamma)$ de θ et une approximation de $(u, c) \in \mathcal{M}_{N,P}(\mathbb{R})$ qui résout le Système (KS 1)

Sortie : Une approximation de $(\lambda_1, \lambda_2) \in \mathcal{M}_{N,P}$ qui résout le Système (KS 2)

$$1: G = \frac{D_1 \Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

$$2: H = \frac{D_2 \Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

$$3: \lambda^P \leftarrow 0$$

$$4: m \leftarrow P - 1$$

5: **tant que** $m \geq 1$ **faire**

Schéma numérique de Runge-Kutta 4

$$6: \quad \text{On définit } h^m : (\lambda_1, \lambda_2) \in (\mathbb{R}^N)^2 \mapsto \begin{bmatrix} \text{diag}(\partial_u g_1(u^m, c^m)) & \text{diag}(\partial_c g_1(u^m, c^m)) \\ \text{diag}(\partial_u g_2(u^m, c^m)) & \text{diag}(\partial_c g_2(u^m, c^m)) \end{bmatrix}.$$

$$7: \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix}$$

$$k_1 = h^m(u^m, c^m)$$

$$8: k_2 = h^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2} k_1)$$

$$9: k_3 = h^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2} k_2)$$

$$10: k_4 = h^m((u^m, c^m) + \Delta t k_3)$$

$$11: \begin{bmatrix} \lambda_1^{m+\frac{1}{2}} \\ \lambda_2^{m+\frac{1}{2}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_1^{m+1} \\ \lambda_2^{m+1} \end{bmatrix} - \frac{\Delta t}{6} (k_1 + k_2 + k_3 + k_4)$$

Résolution de λ_1

$$12: M_v = \begin{bmatrix} -1 & 1 & & & 0 \\ -1 & 0 & 1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 0 & 1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix}; \quad V^m = \frac{1}{2h} M_v c^m; \quad M_{conv} = \frac{D_1 \chi \Delta t}{2h} \text{diag}(V^m) M_v$$

$$13: \lambda_1^m \text{ résout } (-G + M_{conv}) \lambda_1^m = -\lambda_1^{m+\frac{1}{2}} \overbrace{-\Delta t \mathcal{C}(u^m, c^m)_1}^{\text{si une mesure est disponible}}$$

Résolution de λ_2 à partir de λ_1^m

Schéma amont pour le terme convectif

$$14: N_{conv}^m = \frac{D_1 \chi \Delta t}{h^2} (\Lambda_g + \Lambda_d) \quad \triangleright \Lambda_g \text{ et } \Lambda_d \text{ définis dans (5.1) et (5.2)}$$

$$15: \lambda_2^m \text{ résout } -H \lambda_2^m = -\lambda_2^{m+\frac{1}{2}} - N_{conv}^m \cdot u^m \overbrace{-\Delta t \mathcal{C}(u^m, c^m)_2}^{\text{si une mesure est disponible}}$$

$$16: m \leftarrow m - 1$$

17: **fin tant que**

$$18: \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} \leftarrow \begin{bmatrix} \lambda_1^1 & \lambda_1^2 & \dots & \lambda_1^P \\ \lambda_2^1 & \lambda_2^2 & \dots & \lambda_2^P \end{bmatrix}$$

On définit deux matrices que nous utilisons dans l'Algorithme (4) :

$$\Lambda_g = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ (\lambda_1(2) - \lambda_1(1))^+ & -(\lambda_1(2) - \lambda_1(1))^- & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots \\ 0 & (\lambda_1(N) - \lambda_1(N-1))^+ & -(\lambda_1(N) - \lambda_1(N-1))^- \end{bmatrix} \quad (5.1)$$

$$\Lambda_d = \begin{bmatrix} -(\lambda_1(1) - \lambda_1(2))^- & (\lambda_1(1) - \lambda_1(2))^+ & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots \\ 0 & -(\lambda_1(N-1) - \lambda_1(N))^- & (\lambda_1(N-1) - \lambda_1(N))^+ \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (5.2)$$

Algorithme 5 Résolution numérique du Système (PF 2)

Données : $N, \Delta t, P = \frac{t_f - t_0}{\Delta t} + 1$

Entrée : Une estimation (d, μ) de ϑ et une approximation de $(A, B) \in \mathcal{M}_{N,P}(\mathbb{R})$ qui résout le Système (PF 1)

Sortie : Une approximation de $(\lambda_1, \lambda_2) \in \mathcal{M}_{N,P}$ qui résout le Système (PF 2)

$$1: G = \frac{\Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & \\ & \ddots & \ddots & \ddots \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

$$2: H = d \frac{\Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & \\ & \ddots & \ddots & \ddots \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

3: $\lambda^P \leftarrow 0$

4: $m \leftarrow P - 1$

5: **tant que** $m \geq 1$ **faire**

6: $Mat_{11} = \mu \Delta t \text{diag}(-\partial_A f_1(A^m, B^m))$

7: $Mat_{12} = \mu \Delta t \text{diag}(-\partial_B f_1(A^m, B^m))$

```

8:   Mat21 = μΔt diag(-∂Af2(Am, Bm))
9:   Mat22 = μΔt diag(-∂Bf2(Am, Bm))
10:  si une mesure est disponible alors
11:      λm résout  $\begin{bmatrix} -G - Mat_{11} & -Mat_{12} \\ -Mat_{21} & -H - Mat_{22} \end{bmatrix} \lambda^m = \lambda^{m+1} - \Delta t \begin{bmatrix} \mathcal{C}(A^m, B^m)_1 \\ \mathcal{C}(A^m, B^m)_2 \end{bmatrix}$ 
12:  sinon
13:      λm résout  $\begin{bmatrix} -G - Mat_{11} & -Mat_{12} \\ -Mat_{21} & -H - Mat_{22} \end{bmatrix} \lambda^m = \lambda^{m+1}$ 
14:  fin si
15:  m ← m - 1
16:  fin tant que
17:   $\begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{bmatrix} \leftarrow \begin{bmatrix} \lambda_1^1 & \lambda_1^2 & \dots & \lambda_1^P \\ \lambda_2^1 & \lambda_2^2 & \dots & \lambda_2^P \end{bmatrix}$ 

```

Algorithme 6 Résolution numérique du Système (KS 1)

Données : $N, \Delta t, P = \frac{t_f - t_0}{\Delta t} + 1$

Entrée : Une estimation $(\rho, \delta, \alpha, \beta, \gamma)$ de θ et une approximation de $(\lambda_1, \lambda_2) \in \mathcal{M}_{N,P}(\mathbb{R})$ qui résout le Système (KS 2)

Sortie : Une approximation de $(u, c) \in \mathcal{M}_{N,P}$ qui résout le Système (KS 1)

$$1: G = \frac{D_1 \Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

$$2: H = \frac{D_2 \Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$$

$$3: u^1 \leftarrow u_0 + (K_{aa} \lambda^1)_1; \quad c^1 \leftarrow c_0 + (K_{aa} \lambda^1)_2$$

▷ conditions initiales

$$4: m \leftarrow 2$$

5: **tant que** $m + 1 \leq P$ **faire**

Schéma numérique de Runge-Kutta 4

$$6: k_1 = \begin{bmatrix} g_1^m(u^m, c^m) \\ g_2^m(u^m, c^m) \end{bmatrix}$$

$$7: \quad k_2 = \begin{bmatrix} g_1^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2}k_1) \\ g_2^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2}k_1) \end{bmatrix}$$

$$8: \quad k_3 = \begin{bmatrix} g_1^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2}k_2) \\ g_2^m((u^m, c^m) + \frac{\Delta t}{2}k_2) \end{bmatrix}$$

$$9: \quad k_4 = \begin{bmatrix} g_1^m((u^m, c^m) + \Delta t k_3) \\ g_2^m((u^m, c^m) + \Delta t k_3) \end{bmatrix}$$

$$10: \quad \begin{bmatrix} u^{m+\frac{1}{2}} \\ c^{m+\frac{1}{2}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u^m \\ c^m \end{bmatrix} + \frac{\Delta t}{6}(k_1 + k_2 + k_3 + k_4)$$

Différences finies pour obtenir c^{m+1}

$$11: \quad c^{m+1} \text{ résout } Hc^{m+1} = (c^{m+\frac{1}{2}} + \Delta t(K_{qq}\lambda^{m+1})_2)$$

Obtention de u^{m+1} à partir de c^{m+1}

Schéma amont pour le terme convectif de c^{m+1}

$$12: \quad N_{conv}^{m+1} = \frac{D_1 \chi \Delta t}{h^2}(C_g + C_d) \quad \triangleright C_g \text{ et } C_d \text{ définis dans (5.3) et (5.4)}$$

Différences finies pour obtenir u^{m+1}

$$13: \quad u^{m+1} \text{ résout } (G - N_{conv}^{m+1})u^{m+1} = (u^{m+\frac{1}{2}} + \Delta t(K_{qq}\lambda^{m+1})_1)$$

$$14: \quad m \leftarrow m + 1$$

15: **fin tant que**

$$16: \quad \begin{bmatrix} u \\ c \end{bmatrix} \leftarrow \begin{bmatrix} u^1 & u^2 & \dots & u^P \\ c^1 & c^2 & \dots & c^P \end{bmatrix}$$

On définit deux matrices que nous utilisons dans l'Algorithme (6) :

$$C_g = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ (c(2) - c(1))^+ & -(c(2) - c(1))^- & \\ \ddots & \ddots & \ddots \\ 0 & (c(N) - c(N-1))^+ & -(c(N) - c(N-1))^- \end{bmatrix} \quad (5.3)$$

$$C_d = \begin{bmatrix} -(c(1) - c(2))^- & (c(1) - c(2))^+ & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots \\ & -(c(N-1) - c(N))^- & (c(N-1) - c(N))^+ \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (5.4)$$

Algorithme 7 Résolution numérique du Système (PF 1)

Données : $N, \Delta t, P = \frac{t_f - t_0}{\Delta t} + 1$

Entrée : Une estimation (d, μ) de ϑ et une approximation de $(\lambda_1, \lambda_2) \in \mathcal{M}_{N,P}(\mathbb{R})$ qui résout le Système (PF 2)

Sortie : Une approximation de $(A, B) \in \mathcal{M}_{N,P}$ qui résout le Système (PF 1)

- 1: $G = \frac{\Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & \\ & \ddots & \ddots & \ddots \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$
- 2: $H = d \frac{\Delta t}{h^2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & & 0 \\ -1 & 2 & -1 & \\ & \ddots & \ddots & \ddots \\ & & -1 & 2 & -1 \\ 0 & & & -1 & 1 \end{bmatrix} + I_N$
- 3: $A^1 \leftarrow A_0 + (K_{aa}\lambda^0)_1; \quad B^1 \leftarrow B_0 + (K_{aa}\lambda^0)_2$
- 4: $m \leftarrow 1$
- 5: **tant que** $m + 1 \leq P$ **faire**

Schéma numérique Runge-Kutta 4

- 6: $k_1 = \begin{bmatrix} f_1(A^m, B^m) \\ f_2(A^m, B^m) \end{bmatrix}$
- 7: $k_2 = \begin{bmatrix} f_1((A^m, B^m) + \frac{\Delta t}{2}k_1) \\ f_2((A^m, B^m) + \frac{\Delta t}{2}k_1) \end{bmatrix}$
- 8: $k_3 = \begin{bmatrix} f_1((A^m, B^m) + \frac{\Delta t}{2}k_2) \\ f_2((A^m, B^m) + \frac{\Delta t}{2}k_2) \end{bmatrix}$
- 9: $k_4 = \begin{bmatrix} f_1((A^m, B^m) + \Delta tk_3) \\ f_2((A^m, B^m) + \Delta tk_3) \end{bmatrix}$
- 10: $\begin{bmatrix} A^{m+\frac{1}{2}} \\ B^{m+\frac{1}{2}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A^m \\ B^m \end{bmatrix} + \frac{\Delta t}{6}(k_1 + k_2 + k_3 + k_4)$

Schéma des différences finies

- 11: A^{m+1} résout $GA^{m+1} = A^{m+\frac{1}{2}} + \Delta t(K_{qq}\lambda^{m+1})_1$
- 12: B^{m+1} résout $HB^{m+1} = B^{m+\frac{1}{2}} + \Delta t(K_{qq}\lambda^{m+1})_2$
- 13: $m \leftarrow m + 1$
- 14: **fin tant que**

- 15: $\begin{bmatrix} A \\ B \end{bmatrix} \leftarrow \begin{bmatrix} A^1 & A^2 & \dots & A^P \\ B^1 & B^2 & \dots & B^P \end{bmatrix}$
-

5.2 Exemples de résolution numérique

Dans cette partie, on montre un exemple de résolution numérique du problème inverse du système de Keller-Segel et un autre pour celui de Turing. L'objectif est de présenter les performances en pratique de la résolution. Même s'il y a beaucoup d'hyperparamètres liés à la résolution numérique, on les fixera dans cette partie. On étudiera leurs impacts dans la partie suivante.

5.2.1 Problème de Keller-Segel

Pour le Système de Keller-Segel, comme on observe en pratique une augmentation du nombre de cellules tumorales et de la concentration en O_2 au cours du temps, on a nécessairement $\rho > \delta$ et $\alpha > \beta$. On pose alors $A = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \end{bmatrix}$ et $b = \begin{bmatrix} -10^{-8} \\ -10^{-8} \end{bmatrix}$.

Pour notre test, on choisit $l_b = [0.07, 0.06, 0.07, 0.009, 0.05]$ et $u_b = [0.6, 0.5, 0.4, 0.06, 0.2]$ pour borner la recherche de θ , sachant que la vraie valeur des paramètres est $\theta_{ex} = [0.2; 0.1; 0.1; 0.03; 0.08]$.

Notre simulation numérique est réalisée sur un maillage uniforme avec $N = 100$ points sur $[0, 1]$, et entre $t_0 = 0$ et $t_f = 7.1$. Le pas en temps uniforme est $\Delta t = 0.01$, et nous obtenons des mesures à chaque point ($m = N$) tous les 100 pas en temps ($N_{mea} = 8$).

Les conditions initiales sont

$$\begin{cases} u_0(x) &= \exp\left(1 - \frac{1}{1-y(x)^2}\right) \times \mathbb{1}_{[0.5, 0.7]}(x), & y(x) = \frac{x-0.6}{0.1}, \\ c_0(x) &= 0.5 \times u_0(x), \end{cases} \quad (5.5)$$

et nous fixons les valeurs $D_1 = 5 \cdot 10^{-5}$, $D_2 = 1 \cdot 10^{-3}$ et $\chi = 1 \cdot 10^1$. Les matrices de covariance sont données par

$$\begin{cases} \Sigma_{\epsilon\epsilon} &= 10^{-1} \times I_{N_{mea}}, \\ &= \sigma_\epsilon \times I_{N_{mea}}, \\ K_{aa}(x, y) &= 10^{-2} \times \delta(x - y) \times I_2, \\ &= \sigma_a^2 \times \delta(x - y) \times I_2, \\ K_{qq}(t, x, s, y) &= (10^{-2})^2 \times \min(t, s) \times \delta(x - y) \times I_2, \\ &= (\sigma_q)^2 \times \min(t, s) \times \delta(x - y) \times I_2. \end{cases} \quad (5.6)$$

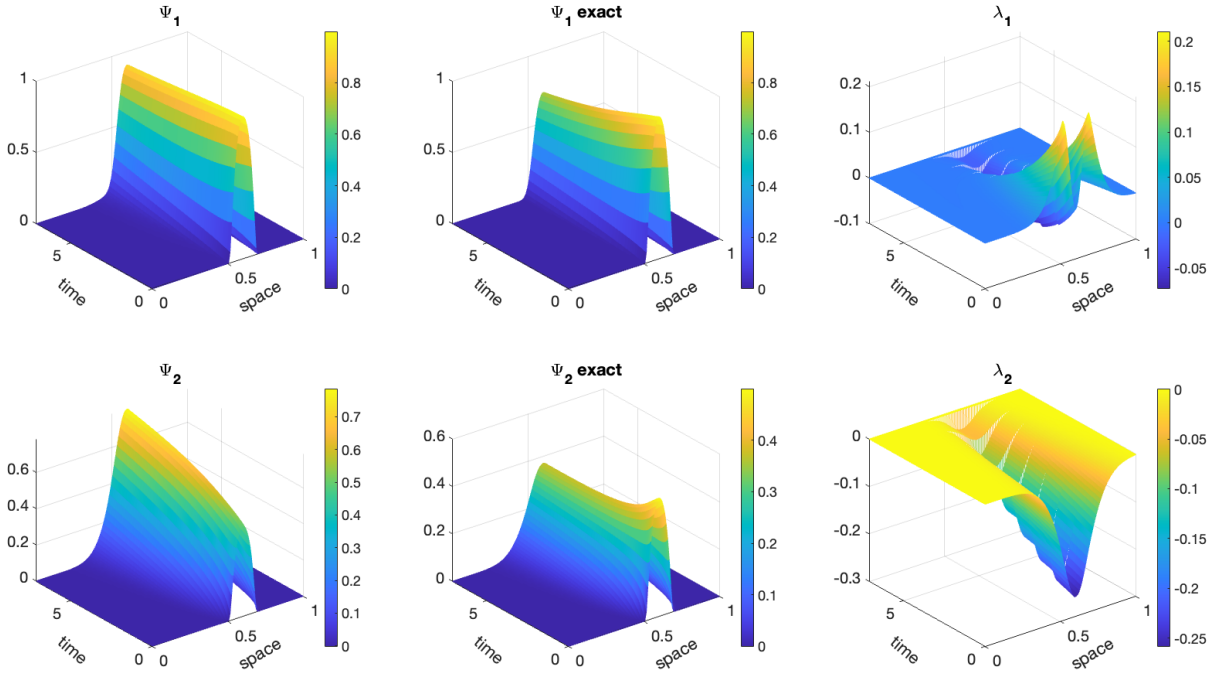


FIGURE 5.1 – Solutions du système de Keller-Segel sans résoudre le problème inverse. Dans la colonne de gauche, on donne la solution numérique du Système (4.1) associée à $\theta^0 \approx [0.2864, 0.0647, 0.3075, 0.0529, 0.1281]$, comparée la solution avec les vrais coefficients ($\theta = \theta_{ex}$) dans la colonne du milieu. Dans la dernière colonne, nous donnons la variable adjointe obtenue avec une mauvaise calibration des états-paramètres.

Les processus stochastiques sont donc indépendants en espace et $q_{t,x}$ suit un processus de Wiener en temps. En pratique, on risque surtout de se tromper sur l'exposant de la puissance de 10, on calibre donc numériquement $\log_{10}(\theta)$ plutôt que θ directement.

On donne un exemple de simulation numérique avec une première estimation $\theta^0 \approx [0.2864, 0.0647, 0.3075, 0.0529, 0.1281]$ qui a été tiré aléatoirement selon une loi uniforme sur K .

Dans la Figure 5.1, on peut voir les valeurs de $\Psi_1 = u$ et $\Psi_2 = c$ associées à cette première supposition. Ces valeurs peuvent être comparées à celles que l'on obtient avec les coefficients exacts. Les valeurs de λ_1 et λ_2 mettent l'accent sur les erreurs entre Ψ et Ψ_{exact} . On peut observer que θ^0 n'est pas la bonne valeur pour notre problème inverse. En effet, on peut déjà voir une différence de forme entre u and u_{exact} , mais surtout entre c et c_{exact} . On voit aussi cette différence à travers l'amplitude des valeurs de λ_1 et λ_2 . Ici le maximum d'amplitude de λ est autour de 0.1.

La dernière calibration de θ obtenue par l'Algorithme 3 est donnée dans la Figure 5.2.

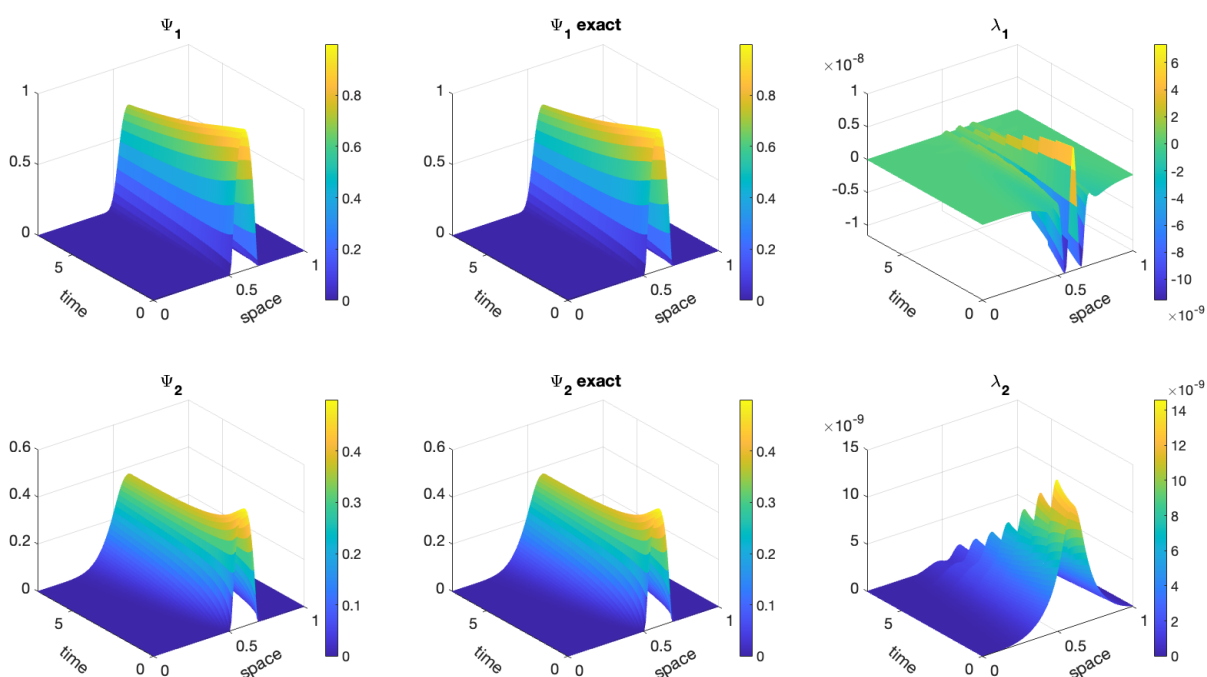


FIGURE 5.2 – Solution du problème inverse lié au système de Keller-Segel obtenu par résolution du Système (KS 1)-(KS 3) avec la première supposition θ^0 . Dans la colonne de gauche, on a le vecteur d'état prédit, comparé au vecteur d'état exact dans la colonne du milieu. Dans la dernière colonne, nous avons la variable adjointe associée au vecteur d'état calibré.

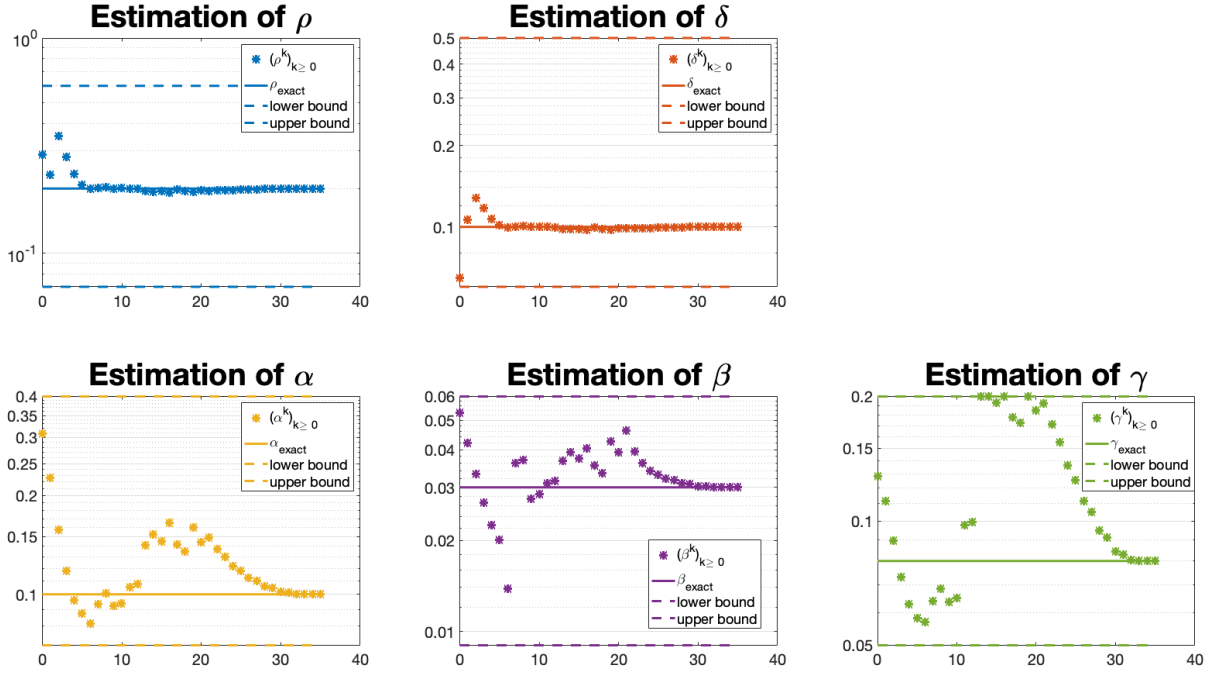


FIGURE 5.3 – $(\theta^k)_{k \geq 0}$: calibrations de θ pendant le procédé numérique de l’Algorithme 3.

Ici, on ne voit pas de différence visuelle entre (u, c) et leurs valeurs exactes, ce qui suggère que la valeur finale de θ est correcte. Cette suggestion est confortée par l’amplitude de λ très faible, de l’ordre de 10^{-8} .

Dans notre exemple, l’Algorithme 3 a convergé en 36 itérations. Ces itérations sont données dans la Figure 5.3. On peut y observer que les coefficients convergent effectivement vers leurs valeurs exactes. La convergence peut être plus rapide pour certains coefficients, par exemple celle de ρ et δ .

5.2.2 Problème de la formation de pattern

Pour le système de Turing, nous n’avons pas de connaissance préliminaire sur la relation entre d et μ .

Pour notre test, on choisit $l_b = [15, 25]$ et $u_b = [25, 35]$ pour limiter la recherche des coefficients de ϑ , sachant que les vrais paramètres sont $\vartheta_{ex} = [20; 30]$.

Notre simulation numérique est réalisée sur un maillage uniforme de $N = 100$ points sur $[0, 1]$, et entre $t_0 = 0$ et $t_f = 2$. Le pas uniforme en temps est $\Delta t = 0.001$, et nous avons des mesures à chaque point ($m = N$), et tous les 100 pas de temps ($N_{mea} = 21$).

Les conditions initiales sont données par la résolution de $f_1(A, B) = f_2(A, B) = 0$ ce qui donne

$$\begin{cases} A_0(x) \approx 9.9338, \\ B_0(x) \approx 9.2892, \end{cases}$$

et on fixe les valeurs $k_1 = 92$, $k_2 = 64$, $k_3 = 1.5$, $k_4 = 18.5$ et $k_5 = 0.1$. Les matrices de covariances sont données par

$$\begin{cases} \Sigma_{\epsilon\epsilon} &= (10^{-1})^2 \times I_{N_{mea}}, \\ &= \sigma_\epsilon^2 \times I_{N_{mea}}, \\ K_{aa}(x, y) &= (10^{-4})^2 \times \delta(x - y) \times I_2, \\ &= \sigma_a^2 \times \delta(x - y) \times I_2, \\ K_{qq}(t, x, s, y) &= (10^{-4})^2 \times \min(t, s) \times \delta(x - y) \times I_2, \\ &= \sigma_q^2 \times \min(t, s) \times \delta(x - y) \times I_2. \end{cases} \quad (5.7)$$

Les processus stochastiques sont donc indépendants en espace et $q_{t,x}$ suit un processus de Wiener en temps. Comme ϑ ne contient que deux coefficients, plutôt que cinq pour θ , la résolution est beaucoup plus rapide en pratique. Cela nous permet d'enquêter plus facilement sur l'utilisation, en pratique, de notre méthode pour calibrer des coefficients.

Un exemple de calibration est donné, à partir de la première estimation $\vartheta^0 \approx (23.23, 26.75)$. Cette première valeur pour les coefficients a été obtenue à partir d'un tirage aléatoire selon une loi uniforme sur K . La prédiction du vecteur état associée à cette estimation des coefficients est donnée dans la Figure 5.4. A première vue, les valeurs de A et B semblent être proches des valeurs exactes. Cependant, elles sont bien distinctes comme on le peut conclure par l'intermédiaire de l'amplitude de λ qui est autour de 200.

La calibration finale renvoie les valeurs de A et B données dans la Figure 5.5. Le vecteur d'état est visuellement correct par rapport aux valeurs attendues. En plus, l'amplitude de λ est autour de 10^{-5} . Dans cet exemple, la convergence est obtenue après 8 calibrations. Les itérés $(\vartheta^k)_{k \geq 0}$ pendant le procédé sont données dans la Figure 5.6.

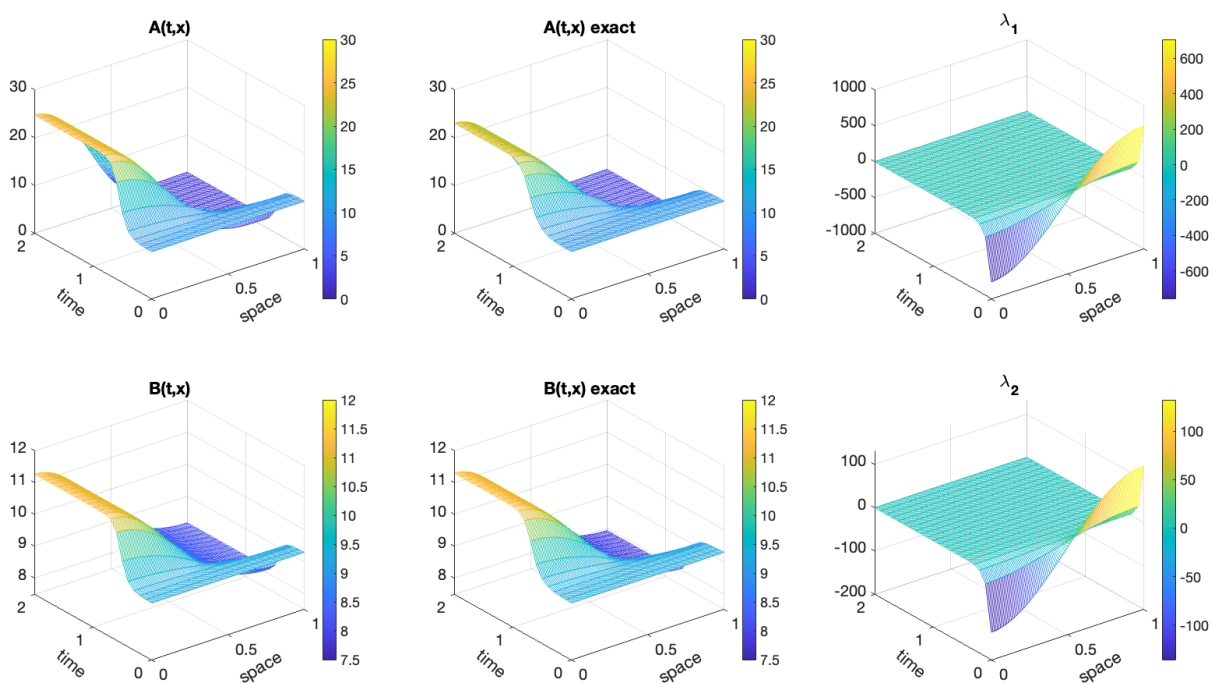


FIGURE 5.4 – Solutions du système de Turing obtenues sans résoudre le problème inverse. Dans la colonne de gauche, nous avons la solution du Système (4.3) obtenue avec $\vartheta^0 = [23.23; 26.75]$, comparée à celle attendue dans la colonne du milieu avec $\vartheta = \vartheta_{ex}$. dans la dernière colonne, nous avons la variable adjointe correspondant à la mauvaise estimation états-paramètres.

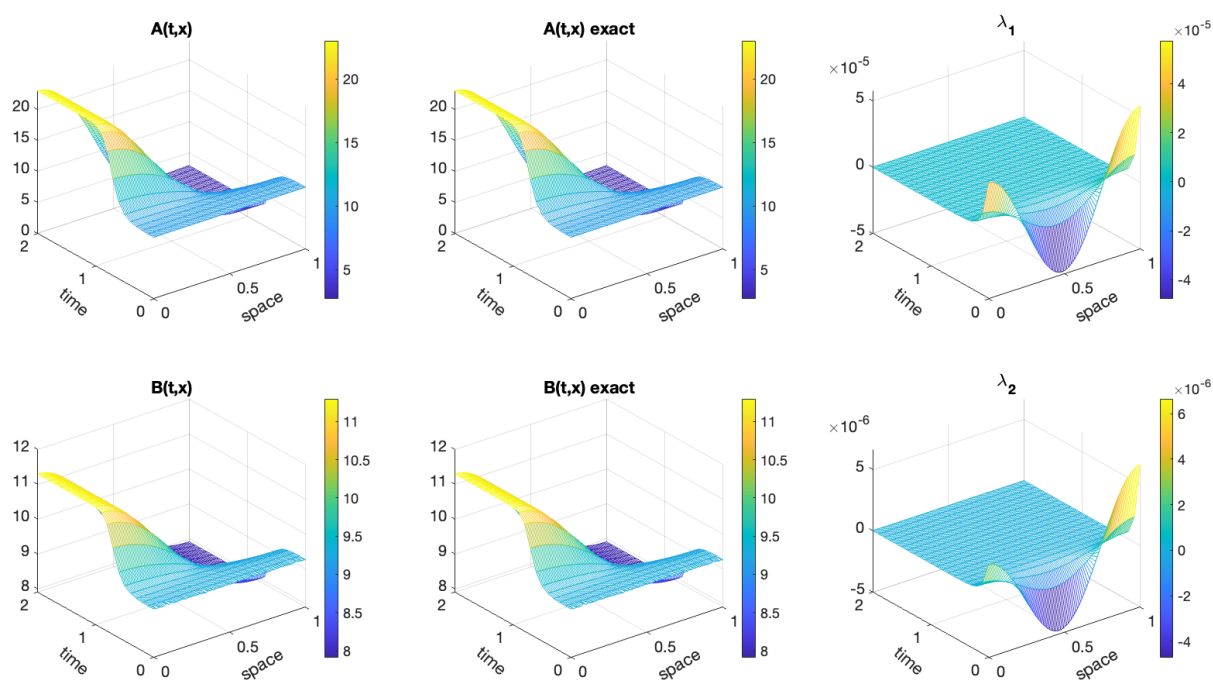


FIGURE 5.5 – Solution du problème inverse du système de Turing obtenue en résolvant le Système (PF 1)-(PF 3) en commençant avec la première estimation ϑ^0 . Dans la colonne de gauche, nous avons le vecteur d'état prédit, comparé au vecteur état attendu dans la colonne du milieu. Dans la dernière colonne, nous donnons la variable adjointe associée au vecteur d'état calibré.

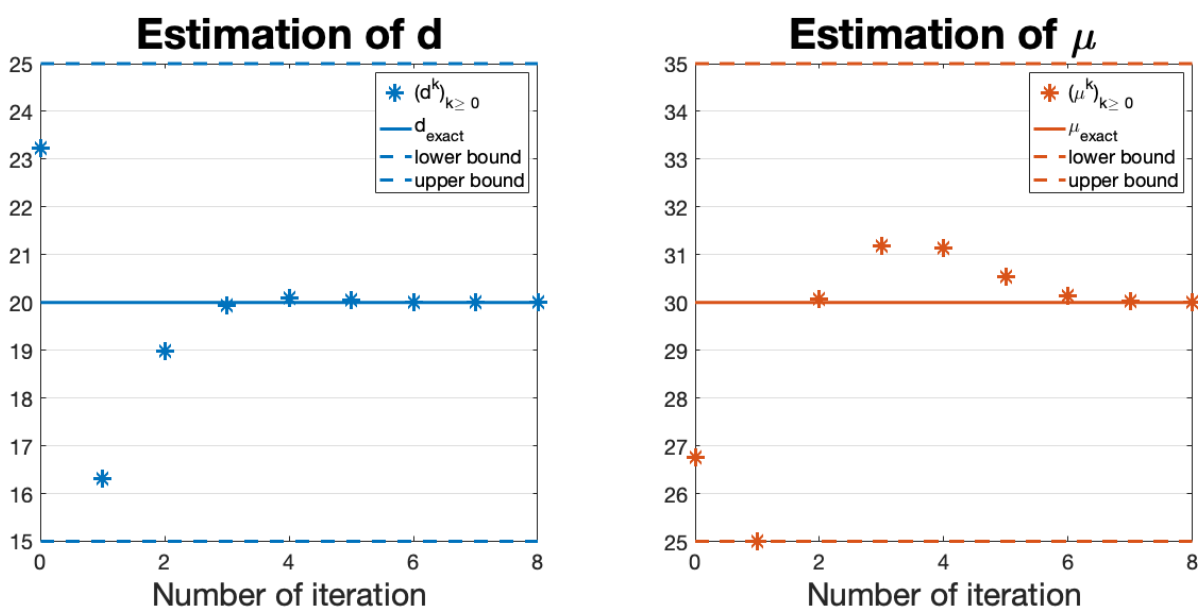


FIGURE 5.6 – $(\vartheta^k)_{k \geq 0}$: calibrations de ϑ au cours du procédé numérique de l'Algorithme 3.

5.3 Influences des hyperparamètres sur la résolution numérique

Les performances de la résolution numérique dépendent du choix des hyperparamètres que l'on doit fixer avant la résolution. Nous listons ici une liste des hyperparamètres qui peuvent influencer la résolution numérique en pratique. On a :

- le choix des matrices de covariance $\Sigma_{\epsilon\epsilon}$, K_{aa} et K_{qq} . Même si d'autres expressions peuvent être choisies, nous pouvons étudier dans un premier temps l'impact des coefficients σ_ϵ , σ_a et σ_q définis dans l'Equation (5.6) et l'Equation (5.7).
- la quantité de données disponible pendant les processus de mesure. On distingue le nombre de mesures N_{mea} réalisées et le nombre de données m que l'on récolte à chaque mesure. N_{mea} est directement lié au temps entre deux mesures consécutives Δm que l'on suppose constant pour nous.
- la présence ou l'absence de bruit dans le modèle. Soit dans les choix de modélisation, c'est-à-dire avec le processus gaussien $q_{t,x}$ ou parce qu'un coefficient supposé correct ne l'était pas réellement, soit dans la calibration de la condition initiale, c'est-à-dire qu'il y a un processus gaussien a_x , soit dans le processus de mesure, c'est-à-dire qu'il y a une erreur gaussienne ϵ .
- l'étendue de l'espace K utilisé pour restreindre la recherche de η . Cela passe par le choix des limites l_b et u_b .

On étudie l'impact de chacun des hyperparamètres précédemment identifiés. Pour cela nous prenons le système de Turing comme la résolution est plus rapide. Nous réalisons 21 simulations différentes où l'on ne modifie qu'un seul hyperparamètre à la fois pour observer son impact. Chaque résolution commence à partir de la même première estimation des coefficients ϑ^0 et la même condition initiale (A_0, B_0) qui sont choisies identiques à celles de la partie précédente. Le détail des simulations est résumé dans le Tableau 5.1.

TABLEAU 5.1 – Description de toutes les simulations réalisées pour étudier l'influence des hyperparamètres. Pour simplifier les notations S est le numéro de la simulation.

S	Description de la simulation
1	simulation de référence avec $\sigma_\epsilon = 10^{-1}$, $\sigma_a = 10^{-4}$, $\sigma_q = 10^{-4}$, $\Delta m = 100\Delta t$, $m = N$, $q_{t,x} = 0$, $a_x = 0$, $\epsilon = 0$, $l_b = [15, 25]$, et $u_b = [25, 35]$.
2	Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_\epsilon = 10^{-2}$.

- 3 Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_\epsilon = 10^{-0}$.
 - 4 Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_a = 10^{-3}$.
 - 5 Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_a = 10^{-5}$.
 - 6 Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_q = 10^{-3}$.
 - 7 Comme la simulation 1, mais avec $\sigma_q = 10^{-5}$.
 - 8 Comme la simulation 1, mais avec $\Delta m = 200\Delta t$.
 - 9 Comme la simulation 1, mais avec $\Delta m = 50\Delta t$.
 - 10 Comme la simulation 1, mais avec moitié moins de point de mesure, c'est-à-dire que $m = \frac{N}{2}$, choisis aléatoirement.
 - 11 Comme la simulation 1, mais avec $m = 10$ points de mesure équitablement répartis.
 - 12 Comme la simulation 1, mais avec $m = 1$ point de mesure au centre de l'intervalle d'étude.
 - 13 Comme la simulation 1, mais avec un processus de Wiener dans la simulation exacte d'écart-type 10^{-4} .
 - 14 Comme la simulation 1, mais la valeur de k_4 est réglée sur 18.7 pour la solution exacte.
 - 15 Comme la simulation 1, mais la valeur de k_4 est réglée sur 18.55 pour la solution exacte.
 - 16 Comme la simulation 1, mais il y a un bruit gaussien sur la condition initiale d'écart-type 10^{-4} .
 - 17 Comme la simulation 1, mais il y a un bruit gaussien sur la condition initiale d'écart-type 10^{-3} .
 - 18 Comme la simulation 1, mais il y a un bruit gaussien dans le processus de mesure d'écart-type 10^{-1} .
 - 19 Comme la simulation 1, mais il y a un bruit gaussien dans le processus de mesure d'écart-type 10^0 .
 - 20 Comme la simulation 1, mais on prend $l_b = [10, 20]$ et $u_b = [30, 40]$.
 - 21 Comme la simulation 1, mais on prend $l_b = [0, 0]$ et $u_b = [+\infty, +\infty]$.
-

Pour illustrer quantitativement l'impact des hyperparamètres, on donne dans le Tableau 5.2 les quantités $\|A - A_{ex}\|_{L^\infty(t_0, t_f, L^2(\Omega))}$, $\|B - B_{ex}\|_{L^\infty(t_0, t_f, L^2(\Omega))}$, $\|\lambda_1\|_{L^\infty(t_0, t_f, L^2(\Omega))}$, $\|\lambda_2\|_{L^\infty(t_0, t_f, L^2(\Omega))}$, le nombre d'itérations utilisées dans l'Algorithme (3) pour calibrer η , et $|\eta - \eta_{ex}|_\infty$, pour chaque simulation décrite dans le Tableau 5.2.

TABLEAU 5.2 – Quantités d'intérêts pour chaque simulation décrite dans le Tableau 3.1. Pour simplifier les notations dans le tableau, on a S le numéro de la simulation, $\mathcal{N}(A) = \|A - A_{ex}\|_{L^\infty(I, L^2(\Omega))}$, $\mathcal{N}(B) = \|B - B_{ex}\|_{L^\infty(I, L^2(\Omega))}$, $\mathcal{N}(\lambda_1) = \|\lambda_1\|_{L^\infty(I, L^2(\Omega))}$, $\mathcal{N}(\lambda_2) = \|\lambda_2\|_{L^\infty(I, L^2(\Omega))}$ et NC le nombre de calibration.

S	$\mathcal{N}(A)$	$\mathcal{N}(B)$	$\mathcal{N}(\lambda_1)$	$\mathcal{N}(\lambda_2)$	NC	$ \eta - \eta_{ex} _\infty$
1	4.99 10 ⁻⁴	9.37 10 ⁻⁵	0.1427	0.0263	5	0.0019
2	1.69 10 ⁻⁵	1.92 10 ⁻⁶	0.5232	0.0930	5	6.96 10 ⁻⁵
3	5.00 10 ⁻⁴	9.32 10 ⁻⁵	0.0014	2.63 10 ⁻⁴	5	0.0018
4	1.65 10 ⁻⁵	1.93 10 ⁻⁶	0.0051	9.10 10 ⁻⁴	5	6.33 10 ⁻⁵
5	5.02 10 ⁻⁴	9.26 10 ⁻⁵	0.1444	0.0265	5	0.0017
6	4.91 10 ⁻⁴	9.35 10 ⁻⁵	0.1395	0.0257	5	0.0020
7	4.92 10 ⁻⁴	9.38 10 ⁻⁵	0.1399	0.0258	5	0.0020
8	6.2518	0.8789	6.26 10 ⁺³	572.6649	2	5.0000
9	1.40 10 ⁻⁴	3.39 10 ⁻⁵	0.0337	0.0050	10	0.0019
10	2.71 10 ⁻⁴	4.73 10 ⁻⁵	0.0251	0.0040	5	0.0025
11	3.78 10 ⁻⁵	8.81 10 ⁻⁶	3.76 10 ⁻⁴	6.81 10 ⁻⁵	5	4.99 10 ⁻⁴
12	4.6437	0.5457	0.5151	0.0908	3	5.0000
13	3.26 10 ⁻⁵	9.13 10 ⁻⁶	0.0031	5.70 10 ⁻⁴	5	4.16 10 ⁻⁴
14	0.3846	0.1743	80.4624	8.1984	5	0.6745
15	0.0959	0.0442	12.5195	1.3404	5	0.1884
16	8.06 10 ⁻⁴	1.13 10 ⁻⁴	0.1606	0.0170	5	0.0029
17	0.0065	9.53 10 ⁻⁴	1.3231	0.1363	5	0.0170
18	0.0355	0.0049	3.6368	0.3718	5	0.0670
19	0.1611	0.0402	3.8503	0.3581	4	2.0268
20	4.17 10 ⁻⁴	8.66 10 ⁻⁵	0.0715	0.0123	6	0.0026
21	6.31 10 ⁻⁶	1.54 10 ⁻⁶	5.26 10 ⁻⁴	7.69 10 ⁻⁵	8	8.45 10 ⁻⁵

On décrit à présent l'influence de chacun des hyperparamètres sur la résolution numérique.

Influence de σ_ϵ

Les simulations 1, 2 et 3 ne diffèrent que par rapport à la valeur de σ_ϵ . On peut observer l'impact de cet hyperparamètre sur la Figure 5.7. Cet hyperparamètre n'impacte pas le nombre de calibrations nécessaire à l'obtention de η car il n'affecte que l'ordre de grandeur de λ . En effet, lorsque σ_ϵ diminue, l'amplitude de λ augmente. Cela provient de l'EDP suivi par λ dans le Système (PF 2), où le terme $\mathcal{C}(A, B)$ est linéaire en σ_ϵ^{-1} .

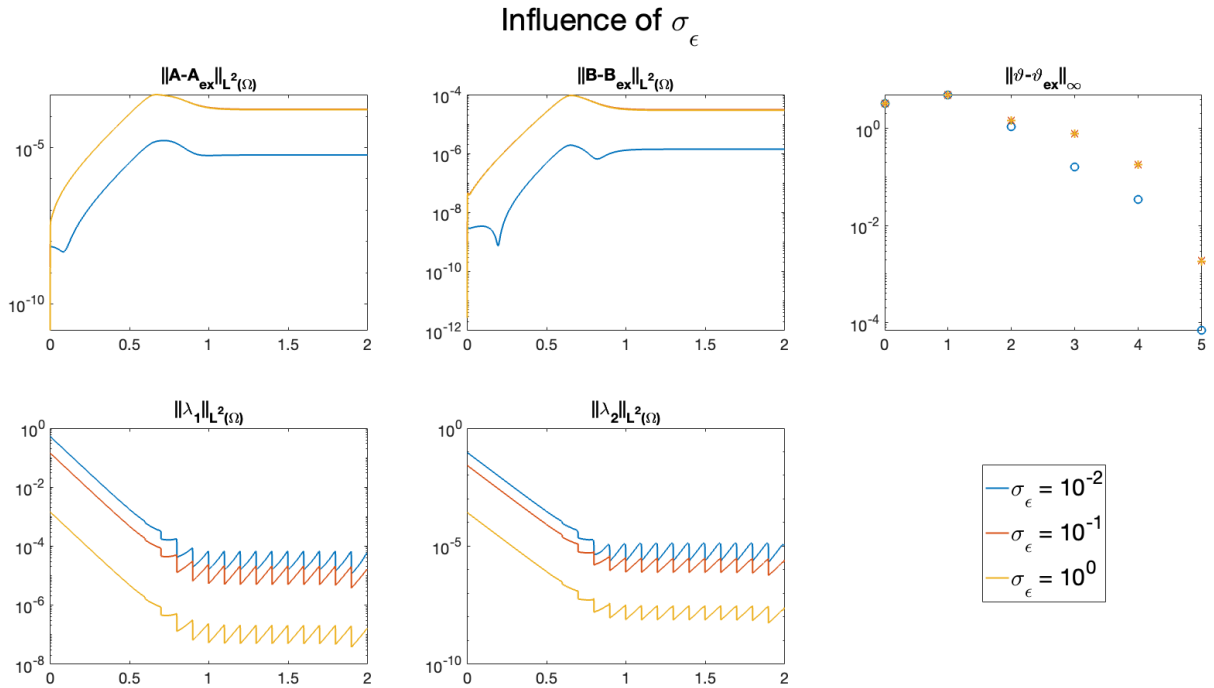


FIGURE 5.7 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 2 et 3. La courbe jaune et la courbe rouge, bien que distinctes, sont très proches sur les deux premières fenêtres.

Influence de σ_a

Les simulations 1, 4 et 5 ne diffèrent que par rapport à la valeur de σ_a . On peut observer l'impact de cet hyperparamètre sur la Figure 5.8. Cet hyperparamètre n'impacte pas le nombre de calibrations nécessaire à l'obtention de η , il impacte, en revanche, la bonne calibration de la condition initiale. En effet, on peut observer dans le Tableau 5.2 que les valeurs de $\|A - A_{ex}(t_0, \cdot)\|_{L^2(\Omega)}$ et $\|B - B_{ex}(t_0, \cdot)\|_{L^2(\Omega)}$ diminuent lorsque σ_a diminue.

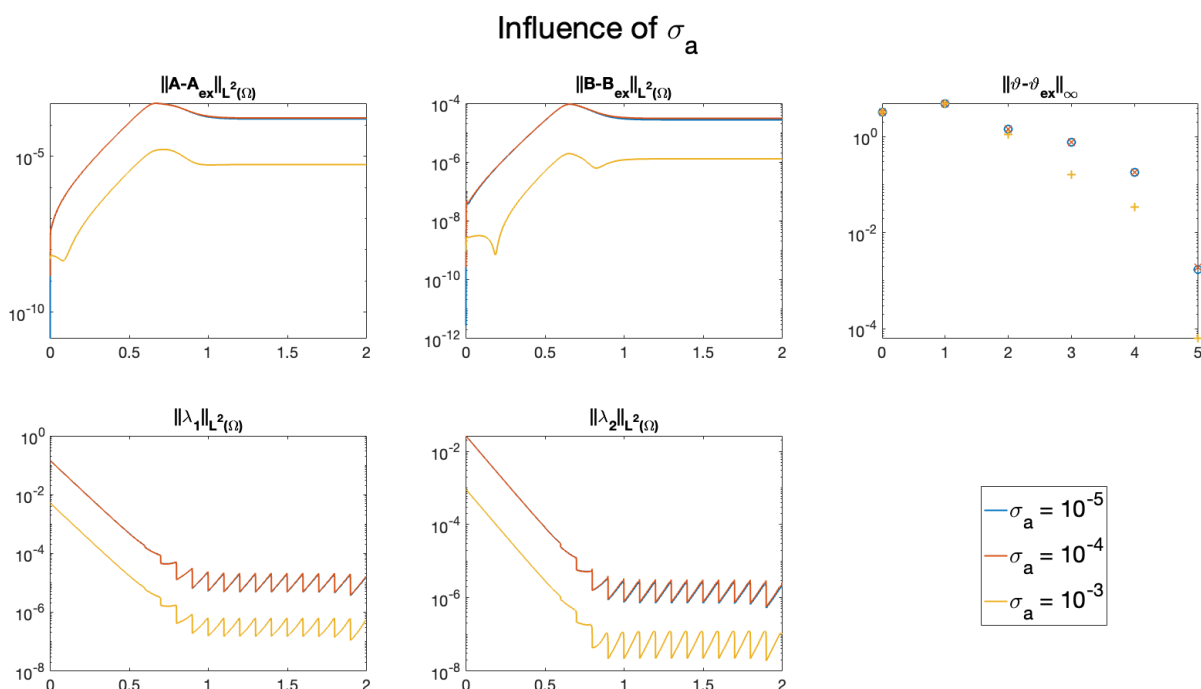


FIGURE 5.8 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 4 et 5. La courbe bleu et la courbe rouge, bien que distinctes, sont très proches dans toutes les fenêtres.

Influence de σ_q

Les simulations 1, 6 et 7 ne diffèrent que par rapport à la valeur de σ_q . Nous pouvons voir dans le Tableau 5.2 que cet hyperparamètre n'a pas du tout d'influence sur la résolution numérique. Cela s'explique par le fait que nous utilisons des données synthétiques, c'est-à-dire que les mesures sont obtenues directement à partir de notre modèle avec les bons coefficients dans η . Donc, il n'y a pas vraiment d'erreur de modélisation ici, ce qui sous-entend qu'on est capable de trouver un η qui convient pour notre modèle.

Cependant, on peut espérer que cet hyperparamètre aura de l'importance lorsque la méthode sera utilisée avec des données non-synthétiques, car le modèle sous-jacent pourra être imprécis.

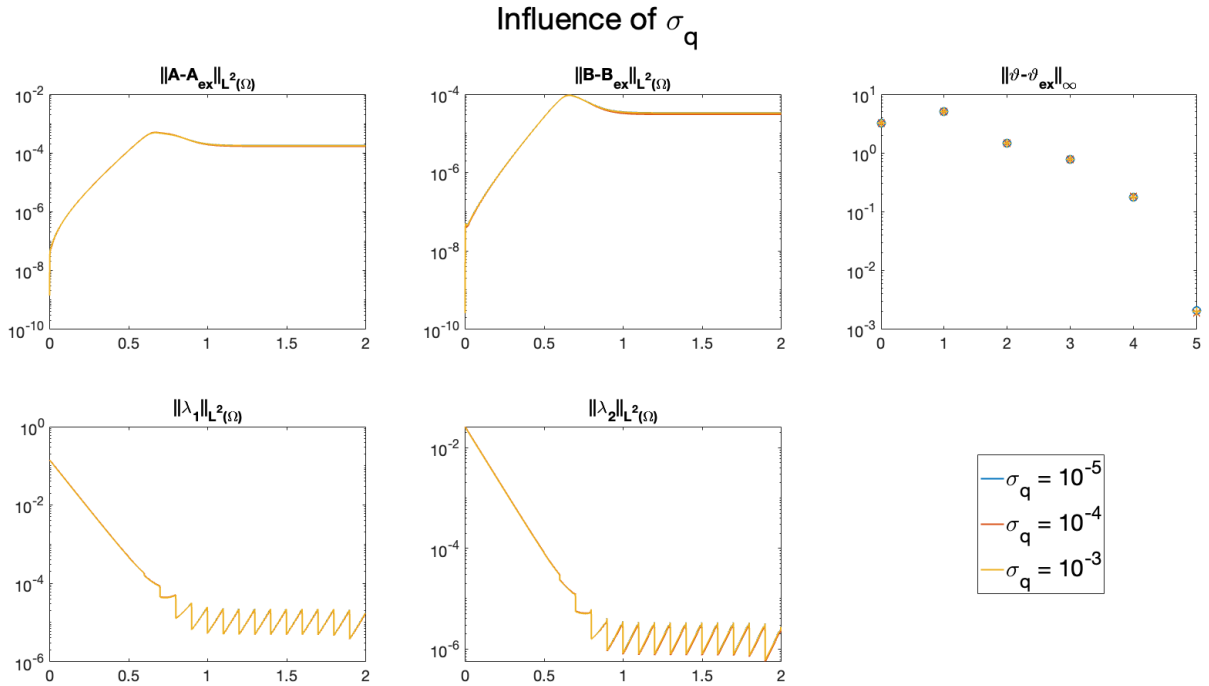


FIGURE 5.9 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 6 et 7. Toutes les courbes, bien que distinctes, sont très proches dans chaque fenêtre.

Influence du temps entre chaque mesure

Les simulations 1, 8 et 9 ne diffèrent que par rapport au temps Δm entre deux mesures consécutives. On peut observer l'impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.10. Cet hyperparamètre impacte directement l'efficacité de la calibration dans l'Algorithme 3. En effet, si nous n'avons pas assez de mesure (Simulation 8 avec $\Delta m = 200\Delta t$), la calibration ne fonctionne pas : η prend une valeur sur le bord du domaine K . Il y a donc besoin d'avoir "assez de mesure" pour obtenir une calibration correcte de η . Cependant, avoir trop de mesure est contre productif, car il y a besoin de plus de calibrations lorsque $\Delta m = 50\Delta t$ qu'avec $\Delta m = 100\Delta t$, même si les deux calibrations restent correctes.

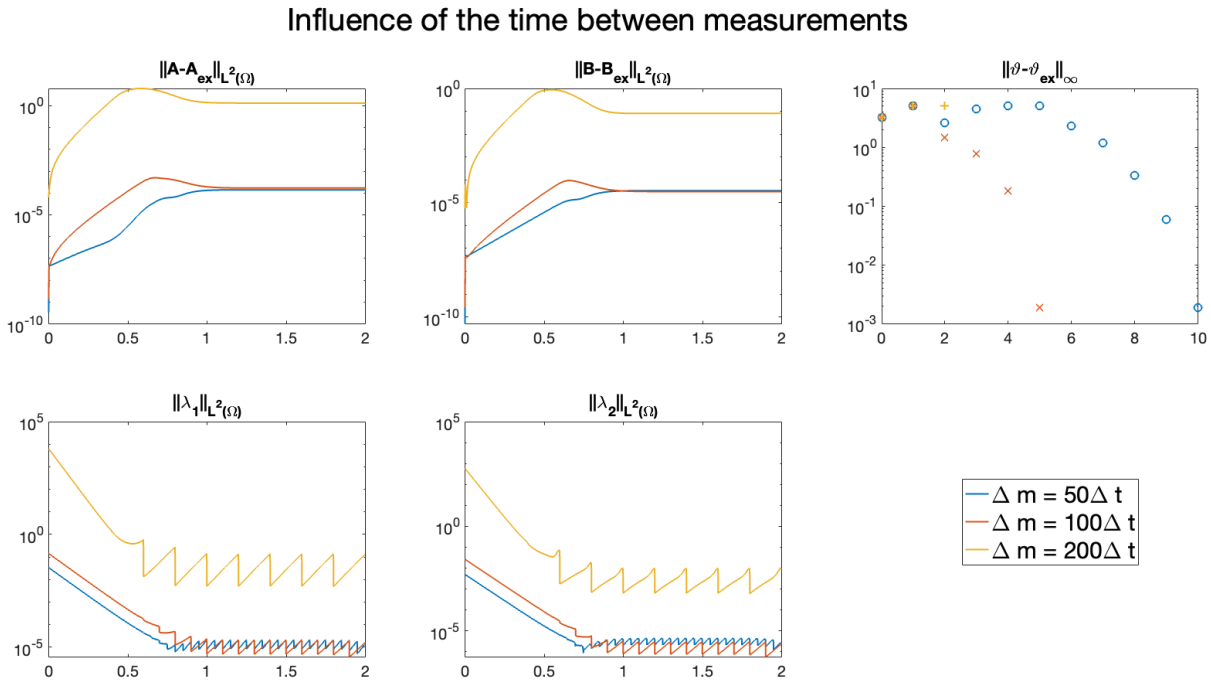


FIGURE 5.10 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 8 et 9.

Influence de m

Les simulations 1, 10, 11 et 12 ne diffèrent que par rapport au nombre m de points de données par mesure. On peut observer l'impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.11. Comme pour Δm , cet hyperparamètre impacte directement l'efficacité de la calibration. Ne pas avoir assez de points de mesure (Simulation 12 avec $m = 1$) mène à une mauvaise calibration de η . Cependant, avoir trop de points de mesure est contre productif car, bien que la calibration soit correcte, l'amplitude de λ augmente lorsque m augmente.

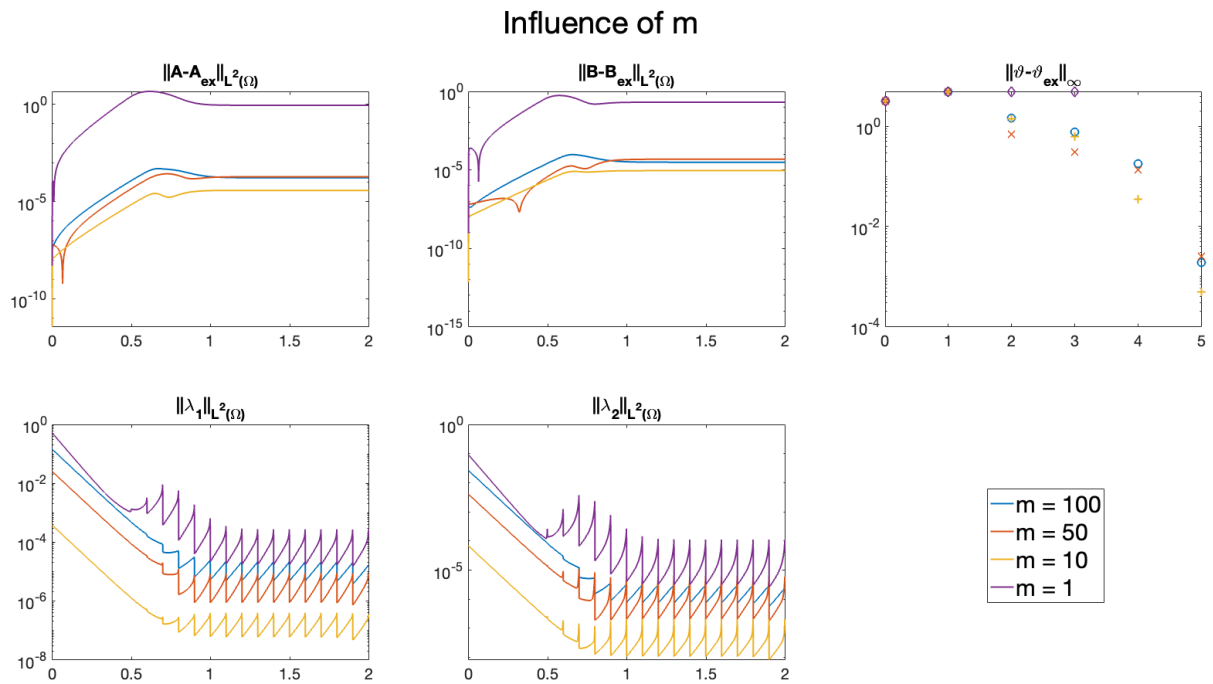


FIGURE 5.11 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 10, 11 et 12.

Nous insistons sur le fait que Δm et m n'ont pas du tout le même rôle dans la calibration. En effet, si on inspecte la performance de la calibration en fonction de volume total de données (linéaire en $\frac{m}{\Delta m}$), on peut alors constater que la calibration ne fonctionne pas parfois même si on a le même volume total de données. Par exemple, les simulations 8 et 10 ont le même volume total de données, mais la calibration ne fonctionne pas dans la simulation 8, alors que c'est le cas pour la simulation 10.

Influence des erreurs de modélisation

Les simulations 1, 13, 14 et 15 ne diffèrent que par rapport aux choix de modélisation. On peut observer l’impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.12. On considère deux sources possibles d’erreur de modélisation. La première consiste à ajouter du bruit gaussien (selon un processus de Wiener) dans la solution exacte (Simulation 13), tandis que l’autre consiste à modifier la valeur du coefficient k_4 dans la solution exacte. Ces deux types d’erreur n’impactent pas la résolution numérique de la même manière. En effet, l’ajout du bruit gaussien n’impacte pas la calibration alors que la modification de k_4 entraîne la bonne convergence des itérés, mais la calibration ne donne pas exactement les coefficients attendus. Plus k_4 est loin est de sa vraie valeur, plus la calibration donne des coefficients éloignés.

Un problème qui arrivera en pratique est que cette erreur de modélisation ne se voit pas à travers λ . Cela veut dire qu’en pratique on ne peut pas déterminer si nous avons une erreur de modélisation.

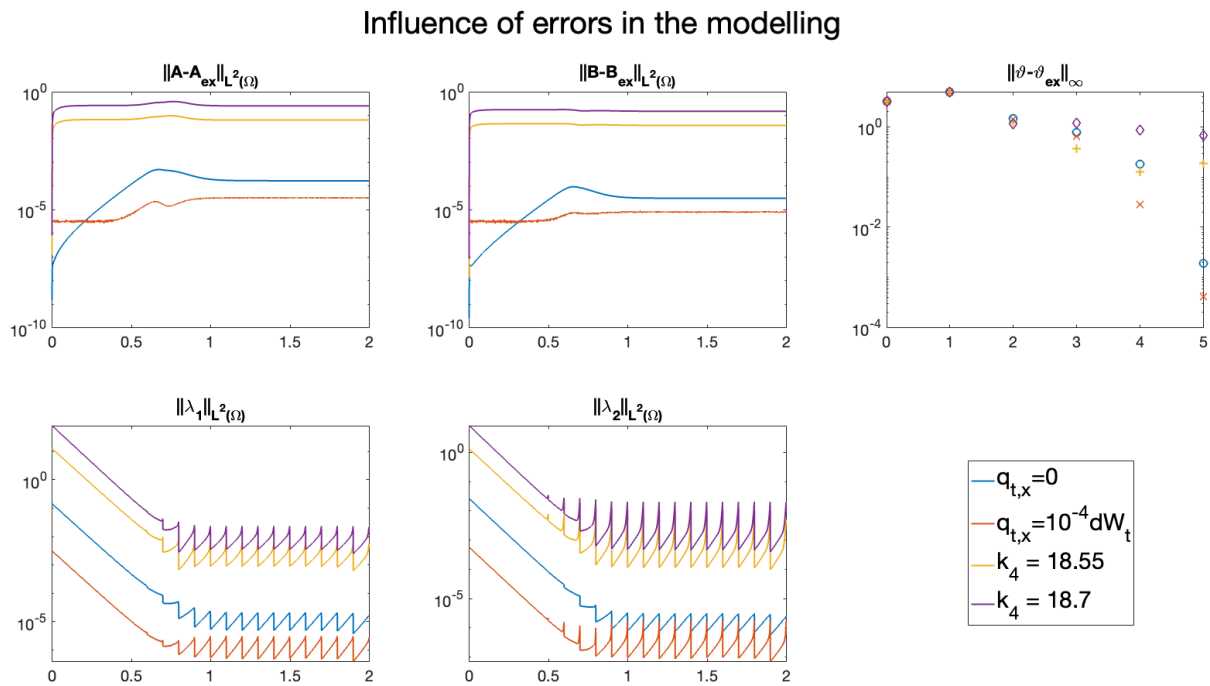


FIGURE 5.12 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 13, 14 et 15.

Influence des erreurs relatives à la condition initiale

Les simulations 1, 16 et 17 ne diffèrent que par rapport à l'estimation de la condition initiale. On peut observer l'impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.13. Cet hyperparamètre n'impacte ni le nombre de calibrations nécessaire pour obtenir η , ni la performance de la calibration. En effet, la présence d'une erreur gaussienne dans la condition initiale ne fait que créer un pic au temps initial t_0 dans les erreurs $\|A - A_{ex}\|_{L^2(\Omega)}$ et $\|B - B_{ex}\|_{L^2(\Omega)}$. Comme pour les choix de modélisation, une mauvaise estimation de la condition initiale ne peut pas être vu sur λ .

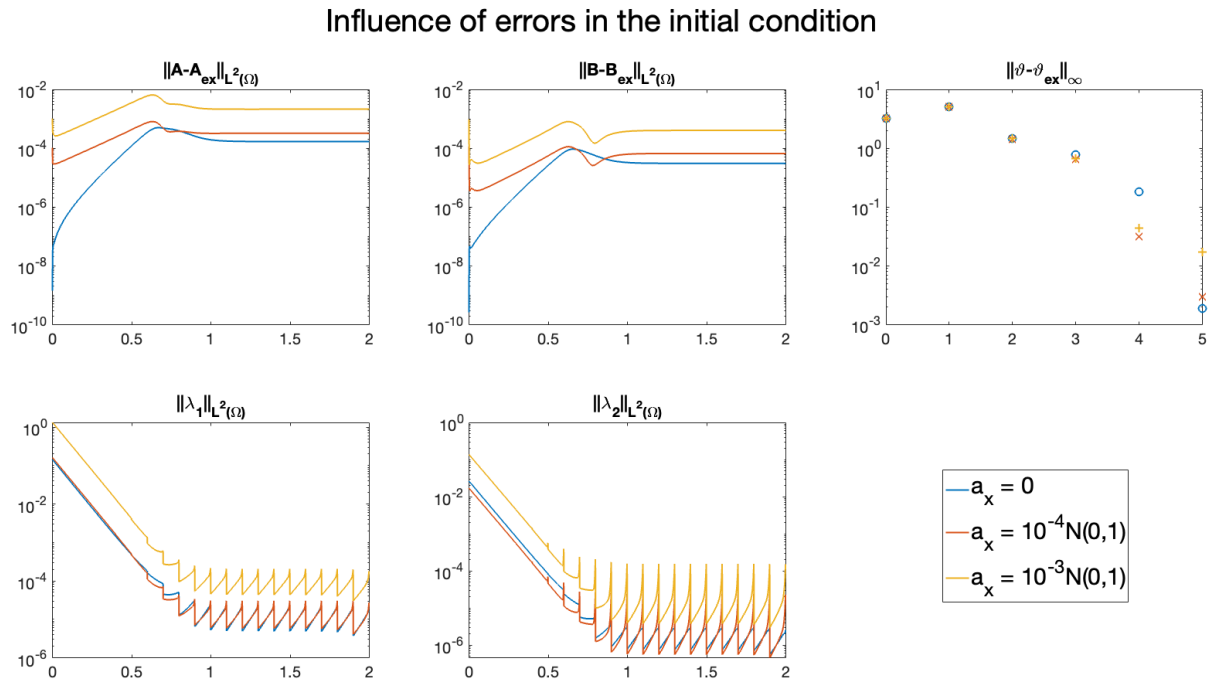


FIGURE 5.13 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 16 et 17.

Influence des erreurs dans le processus de mesure

Les simulations 1, 18 et 19 ne diffèrent que par rapport aux erreurs dans le processus de mesure. On peut observer l'impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.14. Cet hyperparamètre impacte le résultat de la calibration. En effet plus l'erreur ϵ est élevée, plus la calibration est éloignée des coefficients attendus.

Une bonne nouvelle à la présence des erreurs dans le processus de mesure, est qu'elles sont visibles dans l'allure de λ : les courbes $t \mapsto \|\lambda_1(t, \cdot)\|_{L^2(\Omega)}$ et $t \mapsto \|\lambda_2(t, \cdot)\|_{L^2(\Omega)}$ sont moins lisses. Cela implique ce type d'erreur est détectable en pratique.

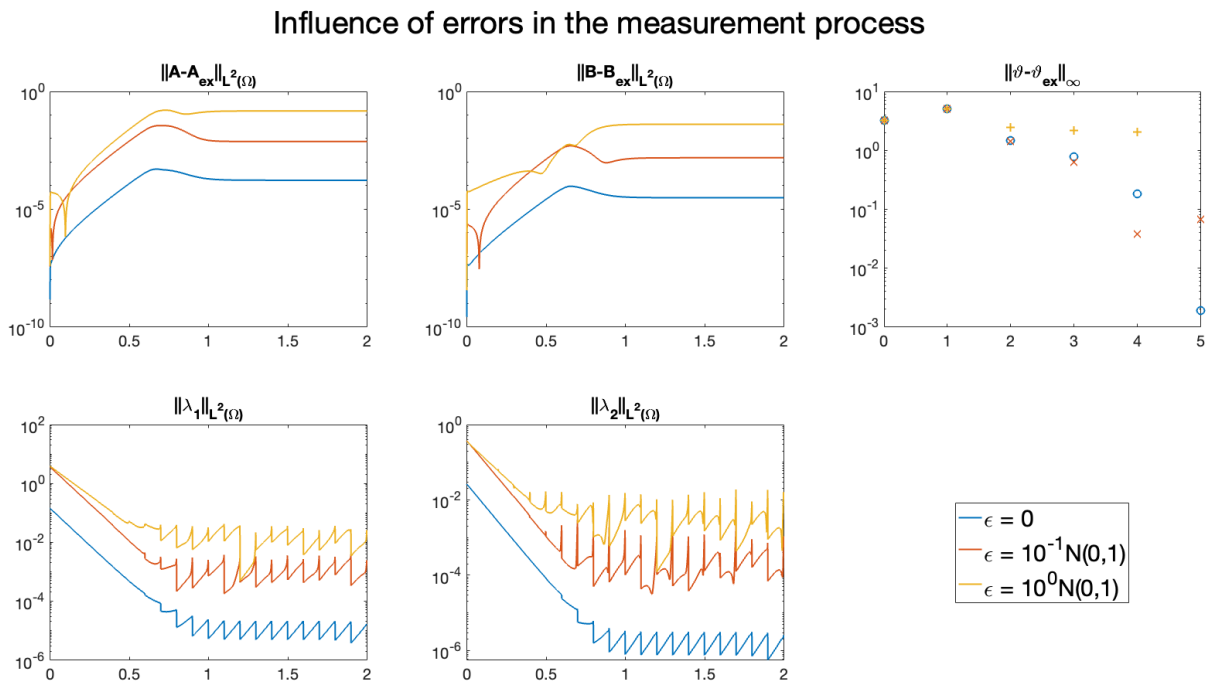


FIGURE 5.14 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 18 et 19.

Influence de l'étendue de K via l_b et u_b

Les simulations 1, 20 et 21 ne diffèrent que par rapport aux valeurs de l_b et u_b . On peut observer l'impact de cet hyperparamètre dans la Figure 5.15. Cet hyperparamètre impacte l'efficacité de la calibration. En effet plus l'espace entre l_b et u_b est grand, plus il y a d'itérations nécessaires à la calibration. En pratique, cela récompense la bonne connaissance de l'ordre de grandeur des coefficients dans η . Mais de bonnes calibrations de η sont obtenues même sans connaissance en amont sur l'ensemble des valeurs admissibles pour η (il faut quand même donner une première estimation).

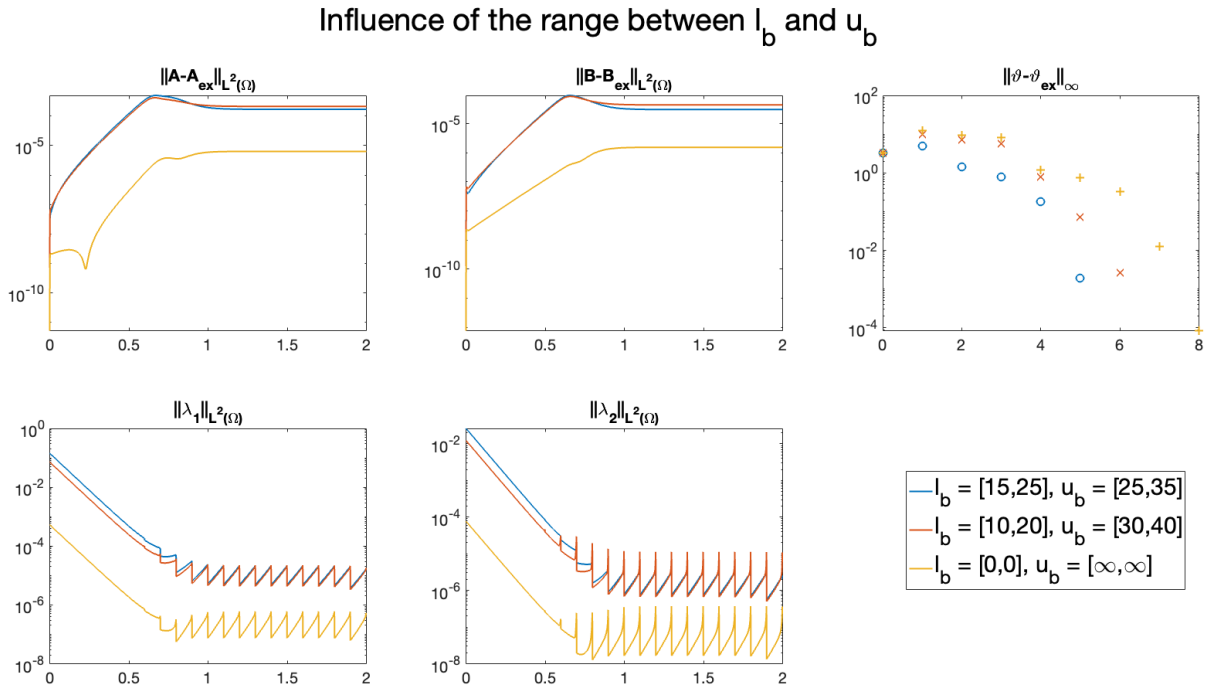


FIGURE 5.15 – Comparaison des résultats entre les simulations 1, 20 et 21.

5.4 Conclusion du Chapitre 4 et 5

Dans les deux chapitres précédents, nous avons développé une méthode qui permet de résoudre des problèmes inverses pour des modèles de réaction-diffusion. Cette méthode demande de résoudre deux systèmes d'EDPs (correspondant au modèle direct et au système adjoint) couplés à l'annulation d'une fonction vectorielle de même dimension que le nombre de coefficients à calibrer. Bien que le système complet semble très compliqué à résoudre, il a l'avantage d'être déterministe et de ne pas devoir utiliser de méthode

de statistique. De plus, on a montré que ces problèmes inverses pouvaient être résolus numériquement et que l'estimation états-paramètres fonctionnait avec des données synthétiques. La formulation du problème inverse vient de la réécriture du modèle direct sous la forme d'un problème d'optimisation en remaniant le modèle direct sous sa forme variationnelle. Le problème d'optimisation prend en compte les erreurs dues aux choix de modélisation, à la calibration de la condition initiale et à la différence entre les mesures et les prédictions du modèle. Chaque système d'EDPs possède son propre problème inverse. Les hyperparamètres de chaque problème inverses peuvent être attribués pour chaque système spécifiquement.

CONCLUSION

Perspectives à court terme

On cherche à dresser ici des pistes de recherche pour poursuivre les différents travaux présentés dans ce manuscrit.

- Poursuivre les travaux de modélisation et simulation autour du GBM. Dans cette thèse, nous avons proposé et simulé un modèle de GBM (*Alonzo et al.* 2022 [1]). La modélisation est aboutie, c'est-à-dire que le modèle proposé est complet pour décrire le comportement du GBM, mais il est possible de faire des améliorations d'un point de vue numérique. En effet, nous identifions deux pistes d'amélioration : utiliser un "meilleur" schéma numérique et effectuer des simulations en 3D. Ces deux pistes sont détaillées dans les deux prochains points.
- Le schéma numérique actuel est déjà correct et ses propriétés sont suffisantes pour ce dont on a besoin en pratique. Pour rappel, le schéma numérique utilisé ici, se base sur le schéma CVFE (Control Volume Finite Element). Ce schéma nous permet d'assurer la positivité des solutions numériques de notre système et la majoration des densités des populations cellulaires. De plus, nous avons montré l'existence des solutions numériques vis-à-vis de ce schéma. Nous pourrions utiliser un schéma dit DDFV (Discrete Duality Finite Volume), qui est une amélioration du schéma CVFE, dans le sens où les gradients sont mieux approximés. Avec ce type de schéma, on sait qu'à priori, on va toujours conserver les bonnes propriétés (positivités des solutions), la vraie question sera de pouvoir démontrer l'existence de solution numérique. Nous travaillons déjà, actuellement sur ces problématiques notamment avec Moustafa Ibrahim de l'université américaine du Moyen-Orient.
- Les différences de comportement des simulations entre 2D et 3D peuvent être largement minimisées dans des milieux très hétérogènes. Le cerveau ne fait pas exception dans ce domaine : la répartition entre matière blanche et matière grise est très hétérogène dans le cerveau. On sait que la diffusion des cellules tumorales est différente entre ces deux milieux : la diffusion est plus rapide dans la matière blanche. Il est

donc plus que nécessaire pour avoir un aspect pratique, de pouvoir faire des simulations en 3D sur une vraie géométrie de cerveau. Dans cette thèse, nous avons une géométrie de cerveau, mais seulement sur une coupe 2D qui ne peut pas rendre compte des effets 3D. Le schéma numérique actuel peut très bien s'appliquer en 3D : l'hypothèse de 2D est surtout pour la facilité de la résolution numérique mais n'est pas fondamentale dans les propositions. La difficulté de la simulation 3D est surtout son coût algorithmique. Ajouter une dimension rend le système plus large à résoudre en espace. Différentes techniques d'optimisation devront sûrement être utilisées pour faire de simulations en 3D, sans avoir recours à un supercalculateur. On n'abandonne pas du tout l'aspect mathématique en travaillant sur cette thématique mais on ne cherche pas à développer un nouveau schéma numérique spécifique pour la 3D.

- Dans notre travail sur la calibration des paramètres, nous utilisons différentes méthodes numériques de résolution. Parmi ces différentes méthodes, on a besoin dans l'Algorithme (3), d'approximer la jacobienne d'une fonction. Cette jacobienne ne peut pas être calculée explicitement, on a besoin de réaliser une simulation complète du système pour tous les coefficients de la jacobienne (nombre de paramètres élevé au carré). En pratique, c'est cette approximation qui est la plus consommatrice en temps, et cela s'empire drastiquement plus il y a de paramètres à calibrer. Il faudrait alors se pencher sur des méthodes plus efficaces pour approximer la jacobienne de la fonction, ou alors, proposer une autre méthode numérique pour calibrer les paramètres.
- Relier encore plus les deux contributions. En effet, la contribution sur l'estimation paramétrique se base sur une simplification du système de l'angiogenèse, maintenant que l'on constate que la méthode fonctionne, on peut tenter de l'appliquer sur le système de l'angiogenèse. Au-delà de "juste" appliquer l'estimation paramétrique au système de l'angiogenèse, cette combinaison des contributions nous permettrait de comparer simulations et vraies données. En effet, la méthode de calibration utilisée donne une notion d'erreur entre deux trajectoires (la fonction \mathcal{J} que l'on minimise nous donne cette erreur). Cela montrera la pertinence de la modélisation pour la croissance du GBM et permettra de calibrer le modèle sur chaque patient directement sans la connaissance réelle des paramètres des patients.
- La méthode de calibration introduite dans cette thèse est utilisée, mais pas créée spécifiquement, pour des modèles autour du GBM. On a illustré ici que la méthode

s'appliquait à deux systèmes distincts (Keller-Segel et Turing). L'idée générale de la méthode concerne une plus large variété de modèles. En effet, on peut résoudre similairement tout système de type réaction-diffusion, et pour un système avec plus que deux inconnues. On arrive par ailleurs à appliquer la méthode avec un système de type réaction-diffusion-advection (Keller-Segel). Un travail peut alors porter sur la généralisation de la méthode pour tout système de type réaction-diffusion, voir de tout système parabolique, avec une écriture plus formelle du modèle. On peut alors se poser la question des espaces fonctionnels à utiliser, la généralisation du système adjoint, la généralisation de la contrainte vis-à-vis des paramètres.

La généralisation pour les systèmes linéaires semble être une bonne piste pour commencer. La généralisation pour les systèmes non-linéaires va faire intervenir des espaces spécifiques pour chaque modèle, mais il est peut-être possible de faire une bonne généralisation malgré cette difficulté.

- Pour l'instant, nous avons présenté notre méthode de calibration avec des modèles unidimensionnels. En dehors des travaux présentés dans ce manuscrit, nous avons fait un test de la méthode sur le modèle de Turing, utilisé précédemment, en 2D. Nous avons pu observer que la méthode fonctionnait très bien en 2D. Le souci majeur rencontré qui nous a empêché de détailler les résultats, est le temps de simulation. En effet nous avons programmé la résolution numérique du Chapitre 5 sur Matlab (à l'origine pour pouvoir utiliser les bibliothèques pré-existantes sur les filtres de Kalman), il faudrait passer à un langage plus optimisé pour la résolution de calcul différentiel. Une fois sur un langage optimisé, on peut alors tester la méthode de calibration sur des modèles en 2D et 3D pour observer leurs potentiels complets. L'analyse théorique de la méthode ne change pas, on n'avait pas besoin de l'hypothèse unidimensionnelle dans les calculs. Cependant, il faut adapter le schéma numérique, on utilise un schéma basé sur les différences finies car il se prête très bien à des simulations unidimensionnelles sur un maillage uniforme. Le schéma devient caduc en multidimensionnel avec un maillage non-uniforme. Heureusement, on peut directement utiliser la résolution numérique employée dans le Chapitre 2 et le Chapitre 3. Elle est adaptée pour le multidimensionnel et les maillages non-réguliers.
- On a abordé l'influence des hyperparamètres sur les performances de l'estimation états-paramètres. En testant, non exhaustivement, les différents impacts des hyperparamètres, on a mis en lumière que les valeurs utilisées sont essentielles pour les performances de la méthode. Il est donc nécessaire de donner des indications pour

déterminer le meilleur jeu d'hyperparamètres à utiliser pour un modèle. Une recherche aux niveaux des méthodes statistiques, notamment autour du deep learning, semble pertinente. Ce type de méthode s'utilise de plus en plus pour la calibration d'hyperparamètre.

- Notre méthode d'estimation états-paramètres ne demande actuellement des compétences uniquement d'analyse numérique. Un des avantages est que la résolution ne fait pas intervenir de technique d'estimation statistique comme les méthodes de Monte-Carlo qui sont coûteuses en itération. En revanche, un problème majeur de ne pas utiliser des éléments de la statistique est le manque de la notion d'intervalle de confiance. En effet, un aspect qui nous semble capital en pratique, est de pouvoir donner un intervalle de confiance vis-à-vis de la calibration de chaque coefficient. Dans ce cadre, la méthode ne fait pas qu'une calibration, elle donne un intervalle (le plus restreint possible) des valeurs les plus vraisemblables pour chaque coefficient. La vraie difficulté de cette problématique, est de savoir comment on peut faire intervenir les intervalles de confiance à partir du système d'EDPs final.
- Dans nos exemples, on utilise des fonctions de mesures directes, c'est-à-dire qu'on mesure directement la quantité d'intérêt. Notre méthode s'applique, à priori, à un échantillon plus large de fonction de mesure. Il suffit qu'elle soit différentiable, car ce qui nous intéresse est de pouvoir réécrire la différentielle sous forme intégrale comme dans l'Equation (4.31). On peut alors tester plus de fonction de mesure, notamment des fonctions discrètes. En effet, la lecture d'un IRM ne donne pas directement une valeur continue. On observe plutôt les zones de la segmentation : cœur hypoxique, œdème ou zone de croissance tumorale. Dans ce cadre, on utilise plutôt une fonction de mesure de Chan-Vese. Les travaux de (*Rochoux et al.* 2018 [92]) montrent l'adéquation de cette fonction de mesure pour des études d'IRMs.
- Notre vision actuelle des applications est restreinte aux applications médicales. Comme nous l'avons déjà évoqué, notre méthode d'estimation états-paramètres fonctionnent pour les systèmes d'EDP de type réaction-diffusion, et donc, pas forcément que ceux utilisés dans les applications médicales. Nous sommes actuellement en train d'étudier l'utilité de la méthode pour les milieux poreux, car c'est un domaine d'expertise de Mazen Saad.

Perspectives à long terme

On cherche ici à dresser des objectifs à long terme de recherche qui semble atteignable, notamment en suivant les précédentes perspectives :

- A l'heure actuelle, aucune thérapie ciblée n'est utilisée pour traiter les patients atteints d'un GBM. Aucune preuve actuelle n'est connue, à notre connaissance, sur l'émergence proche d'une thérapie ciblée. Il ne faut pourtant pas oublier de prendre en compte ces thérapies dans les modélisations, car elles sont plus difficiles à intégrer. En effet, les thérapies ciblées font intervenir un réseau d'interaction, et donc demande une modélisation assez fine des phénomènes mis en jeu. Notamment, le réseau d'interaction dépend de la thérapie en question et amène de l'hétérogénéité cellulaire selon la sensibilité de chaque type cellulaire. Il faut donc garder en vue, la prise en compte de ces traitements dans les modélisations même si la pratique ne les considère pas pour l'instant.
- En partant du principe que l'on arrive à identifier les paramètres d'un patient grâce à notre méthode de calibration, on peut étudier la distribution (au sens probabiliste) des paramètres entre les patients. L'idée est de déterminer la distribution des paramètres parmi les patients atteints d'un GBM. Selon la distribution observée, on peut en déduire des choses intéressantes. Si la distribution est indépendante du sous-type de la tumeur, c'est-à-dire que tous les patients ont la même probabilité d'obtenir une même combinaison de paramètres, l'analyse s'arrête là, il suffit juste de bien identifier la loi de distribution (espérance, variance). Si la distribution n'est pas indépendante entre chaque patient, on peut faire de la classification et chercher les critères génétiques qui influencent la distribution. On peut alors vérifier si la classification actuelle des GBM est correctement catégorisée, dans le sens où les critères actuels donnent la même classification que l'identification de paramètre. Si ce n'est pas le cas, on a alors une nouvelle méthode de classification qui classe les patients selon des valeurs de paramètre proche, ce qui pourrait être en accord à la classification actuelle, mais rien n'est assuré.

En effectuant la calibration sur une grande cohorte de patients, on peut aussi chercher des marqueurs génétiques qui influenceraient la distribution. On peut dans un premier temps regarder si les marqueurs génétiques déjà connus se retrouvent identifiés par cette méthode, puis chercher si d'autres marqueurs émergent.

- Enfin, il faut se rapprocher d'un hôpital avec des patients atteints de GBM. Les

banques d'IRMs publiques ne sont pas nombreuses pour des GBM. Il serait donc très intéressant de se rapprocher d'un service de radiologie pour avoir des IRMs supplémentaires pour les tests. Cependant, il faut surtout se rapprocher des cliniciens pour savoir si les informations que l'on extrait des patients est bénéfique en pratique. D'un point de vue mathématique, la méthode donne des informations supplémentaires qui n'étaient pas disponibles avant pour les médecins : on apporte une nouvelle information. Il reste à savoir si cette information est suffisante pour orienter des décisions cliniques. En effet, on peut imaginer qu'on va avoir tendance à augmenter les doses de traitement si un patient a une diffusion plus accrue de ses cellules tumorales. Il y a quand même la réalité du terrain qui peut rendre la méthode intéressante sur le papier, mais inutilisable en pratique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Alonzo, A. A. Serandour, and M. Saad. Simulating the behaviour of glioblastoma multiforme based on patient mri during treatments. *Journal of Mathematical Biology*, 84(6) :1–38, 2022.
- [2] A. R. Anderson. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion : the importance of cell adhesion. *Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA*, 22(2) :163–186, 2005.
- [3] ANOCEF. Référentiel glioblastome (grade iv oms), 2018. URL https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf.
- [4] N. J. Armstrong, K. J. Painter, and J. A. Sherratt. A continuum approach to modelling cell–cell adhesion. *Journal of theoretical biology*, 243(1) :98–113, 2006.
- [5] G. Arumugam and J. Tyagi. Keller-segel chemotaxis models : a review. *Acta Applicandae Mathematicae*, 171(1) :1–82, 2021.
- [6] S. Bakas, H. Akbari, A. Sotiras, M. Bilello, M. Rozycki, J. S. Kirby, J. B. Freymann, K. Farahani, and C. Davatzikos. Advancing the cancer genome atlas glioma mri collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific data*, 4(1) :1–13, 2017.
- [7] S. Banerjee, S. Khajanchi, and S. Chaudhuri. A mathematical model to elucidate brain tumor abrogation by immunotherapy with t11 target structure. *PLoS One*, 10(5) :e0123611, 2015.
- [8] D. Basanta, J. G. Scott, R. Rockne, K. R. Swanson, and A. R. Anderson. The role of idh1 mutated tumour cells in secondary glioblastomas : an evolutionary game theoretical view. *Physical biology*, 8(1) :015016, 2011.
- [9] M. Bendahmane, K. H. Karlsen, and J. M. Urbano. On a two-sidedly degenerate chemotaxis model with volume-filling effect. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 17(05) :783–804, 2007.

-
- [10] S. Benzekry, N. André, A. Benabdallah, J. Ciccolini, C. Faivre, F. Hubert, and D. Barbolosi. Modeling the impact of anticancer agents on metastatic spreading. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 7(1) :306–336, 2012.
- [11] A. Blanchet, J. Dolbeault, and B. Perthame. Two-dimensional keller-segel model : Optimal critical mass and qualitative properties of the solutions. *Electronic Journal of Differential Equations*, 44, 2006. URL <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00021782>.
- [12] J. Branco, J. A. Ferreira, and P. de Oliveira. Mathematical modeling of efficient protocols to control glioma growth. *Mathematical Biosciences*, 255 :83–90, 2014.
- [13] A. Bratus, E. Fimmel, and S. Y. Kovalenko. On assessing quality of therapy in non-linear distributed mathematical models for brain tumor growth dynamics. *Mathematical Biosciences*, 248 :88–96, 2014.
- [14] K. A. Brileya, J. M. Connolly, C. Downey, R. Gerlach, and M. W. Fields. Taxis toward hydrogen gas by methanococcus maripaludis. *Scientific reports*, 3(1) :1–8, 2013.
- [15] F. Bubba, C. Pouchol, N. Ferrand, G. Vidal, L. Almeida, B. Perthame, and M. Sabbah. A chemotaxis-based explanation of spheroid formation in 3d cultures of breast cancer cells. *Journal of Theoretical Biology*, 479 :73–80, 2019.
- [16] E. Calabrese, J. E. Villanueva-Meyer, and S. Cha. A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas. *Scientific reports*, 10(1) :1–11, 2020.
- [17] C. Cancès and C. Guichard. Convergence of a nonlinear entropy diminishing control volume finite element scheme for solving anisotropic degenerate parabolic equations. *Mathematics of Computation*, 85(298) :549–580, 2016.
- [18] C. Cancès, M. Ibrahim, and M. Saad. Positive nonlinear cvfe scheme for degenerate anisotropic keller-segel system. *The SMAI journal of computational mathematics*, 3 :1–28, 2017.
- [19] R. Chen, M. Smith-Cohn, A. L. Cohen, and H. Colman. Glioma subclassifications and their clinical significance. *Neurotherapeutics*, 14(2) :284–297, 2017.

-
- [20] Z. Chen and Y. Zou. A multiscale model for heterogeneous tumor spheroid in vitro. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 15(2) :361, 2018.
- [21] O. L. Chinot, W. Wick, W. Mason, R. Henriksson, F. Saran, R. Nishikawa, A. F. Carpentier, K. Hoang-Xuan, P. Kavan, D. Cernea, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 370(8) :709–722, 2014.
- [22] C. K. Chui, G. Chen, et al. *Kalman filtering*. Springer, 2017.
- [23] T. Colin, F. Cornelis, J. Jouganous, J. Palussière, and O. Saut. Patient-specific simulation of tumor growth, response to the treatment, and relapse of a lung metastasis : a clinical case. *Journal of Computational Surgery*, 2(1) :1–17, 2015.
- [24] A. Collin, T. Kritter, C. Pognard, and O. Saut. Joint state-parameter estimation for tumor growth model. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 81(2) :355–377, 2021.
- [25] CPTAC-GBM. Clinical proteomic tumor analysis consortium glioblastoma multi-forme, 2020. URL <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/CPTAC-GBM>.
- [26] L. Curtin, A. Hawkins-Daarud, K. G. Van Der Zee, K. R. Swanson, and M. R. Owen. Speed switch in glioblastoma growth rate due to enhanced hypoxia-induced migration. *Bulletin of Mathematical Biology*, 82(3) :1–17, 2020.
- [27] M. Delitala and T. Lorenzi. Emergence of spatial patterns in a mathematical model for the co-culture dynamics of epithelial-like and mesenchymal-like cells. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2017.
- [28] D. Dochain. State and parameter estimation in chemical and biochemical processes : a tutorial. *Journal of process control*, 13(8) :801–818, 2003.
- [29] P. Domschke, D. Trucu, A. Gerisch, and M. A. Chaplain. Mathematical modelling of cancer invasion : implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns. *Journal of theoretical biology*, 361 :41–60, 2014.
- [30] R. Eftimie, M. Perez, and P.-L. Buono. Pattern formation in a nonlocal mathematical model for the multiple roles of the $\text{tgf-}\beta$ pathway in tumour dynamics. *Mathematical Biosciences*, 289 :96–115, 2017.

-
- [31] M. C. Eisenberg, Y. Kim, R. Li, W. E. Ackerman, D. A. Kniss, and A. Friedman. Mechanistic modeling of the effects of myoferlin on tumor cell invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(50) :20078–20083, 2011.
- [32] M. Eknes and G. Evensen. Parameter estimation solving a weak constraint variational formulation for an ekman model. *Journal of Geophysical Research : Oceans*, 102(C6) :12479–12491, 1997.
- [33] H. Enderling, M. A. Chaplain, and P. Hahnfeldt. Quantitative modeling of tumor dynamics and radiotherapy. *Acta biotheoretica*, 58(4) :341–353, 2010.
- [34] G. Evensen. The ensemble kalman filter : Theoretical formulation and practical implementation. *Ocean dynamics*, 53(4) :343–367, 2003.
- [35] G. Evensen et al. *Data assimilation : the ensemble Kalman filter*, volume 2, chapter 8. Springer, 2009.
- [36] F. Foucher, M. Ibrahim, and M. Saad. Convergence of a positive nonlinear control volume finite element scheme for solving an anisotropic degenerate breast cancer development model. *Computers & Mathematics with Applications*, 76(3) :551–578, 2018.
- [37] J. Gallaher, A. Babu, S. Plevritis, and A. R. Anderson. Bridging population and tissue scale tumor dynamics : a new paradigm for understanding differences in tumor growth and metastatic disease. *Cancer research*, 74(2) :426–435, 2014.
- [38] A. Gerisch and M. A. Chaplain. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue : local and non-local models and the effect of adhesion. *Journal of Theoretical Biology*, 250(4) :684–704, 2008.
- [39] M. R. Gilbert, J. J. Dignam, T. S. Armstrong, J. S. Wefel, D. T. Blumenthal, M. A. Vogelbaum, H. Colman, A. Chakravarti, S. Pugh, M. Won, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 370(8) :699–708, 2014.
- [40] D. E. Goldberg. *Genetic algorithms*. pearson education India, 2013.
- [41] E. Grenier, V. Louvet, and P. Vigneaux. Parameter estimation in non-linear mixed effects models with saem algorithm : extension from ode to pde. *ESAIM : Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 48(5) :1303–1329, 2014.

-
- [42] E. Grenier, C. Helbert, V. Louvet, A. Samson, and P. Vigneaux. Population parametrization of costly black box models using iterations between saem algorithm and kriging. *Computational and Applied Mathematics*, 37(1) :161–173, 2018.
- [43] H. L. Harpold, E. C. Alvord Jr, and K. R. Swanson. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 66(1) :1–9, 2007.
- [44] P. Hinow, P. Gerlee, L. J. McCawley, V. Quaranta, M. Ciobanu, S. Wang, J. M. Graham, B. P. Ayati, J. Claridge, K. R. Swanson, et al. A spatial model of tumor-host interaction : application of chemotherapy. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 6(3) :521, 2009.
- [45] C. Hoguea, C. Davatzikos, and G. Biros. An image-driven parameter estimation problem for a reaction–diffusion glioma growth model with mass effects. *Journal of mathematical biology*, 56(6) :793–825, 2008.
- [46] A. Idbah, A. Duran-peña, and A. Alentorn. Thérapie ciblée des glioblastomes : bilan et perspectives. *Bulletin de l’Académie Nationale de Médecine*, 199(8-9) : 1323–1329, 2015.
- [47] IvyGAP. Ivy glioblastoma atlas project, 2020. URL <https://glioblastoma.alleninstitute.org/>.
- [48] S. Jbabdi, E. Mandonnet, H. Duffau, L. Capelle, K. R. Swanson, M. Pélégriani-Issac, R. Guillevin, and H. Benali. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 54(3) : 616–624, 2005.
- [49] C. Jiang, C. Cui, L. Li, and Y. Shao. The anomalous diffusion of a tumor invading with different surrounding tissues. *PloS one*, 9(10) :e109784, 2014.
- [50] D. S. Jones, M. Plank, and B. D. Sleeman. *Differential equations and mathematical biology*. Chapman and Hall/CRC, 2009.
- [51] N. Kamran, M. S. Alghamri, F. J. Nunez, D. Shah, A. S. Asad, M. Candolfi, D. Altshuler, P. R. Lowenstein, and M. G. Castro. Current state and future prospects of immunotherapy for glioma. *Immunotherapy*, 10(4) :317–339, 2018.

-
- [52] S. Khajanchi. Modeling the dynamics of glioma-immune surveillance. *Chaos, Solitons & Fractals*, 114 :108–118, 2018.
- [53] S. Khajanchi and S. Banerjee. Quantifying the role of immunotherapeutic drug t11 target structure in progression of malignant gliomas : Mathematical modeling and dynamical perspective. *Mathematical Biosciences*, 289 :69–77, 2017.
- [54] W.-Y. Kim and H.-Y. Lee. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes : mechanism and therapeutic intervention in brain tumors. *The FEBS journal*, 276(17) :4653–4664, 2009.
- [55] Y. Kim and A. Friedman. Interaction of tumor with its micro-environment : A mathematical model. *Bulletin of mathematical biology*, 72(5) :1029–1068, 2010.
- [56] Y. Kim, S. Lawler, M. O. Nowicki, E. A. Chiocca, and A. Friedman. A mathematical model for pattern formation of glioma cells outside the tumor spheroid core. *Journal of theoretical biology*, 260(3) :359–371, 2009.
- [57] H. Knútsdóttir, E. Pálsson, and L. Edelstein-Keshet. Mathematical model of macrophage-facilitated breast cancer cells invasion. *Journal of theoretical biology*, 357 :184–199, 2014.
- [58] M. Kolev and B. Zubik-Kowal. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2011, 2011.
- [59] E. Konukoglu, O. Clatz, B. H. Menze, B. Stieltjes, M.-A. Weber, E. Mandonnet, H. Delingette, and N. Ayache. Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(1) :77–95, 2009.
- [60] X. Lai and A. Friedman. Mathematical modeling of cancer treatment with radiation and pd-11 inhibitor. *Science China Mathematics*, 63(3) :465–484, 2020.
- [61] E. Le Rhun, M. Preusser, P. Roth, D. A. Reardon, M. van den Bent, P. Wen, G. Reifenberger, and M. Weller. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer treatment reviews*, 80 :101896, 2019.

-
- [62] S. Y. Lee. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & diseases*, 3(3) :198–210, 2016.
- [63] H. A. Levine, B. D. Sleeman, and M. Nilsen-Hamilton. A mathematical model for the roles of pericytes and macrophages in the initiation of angiogenesis. i. the role of protease inhibitors in preventing angiogenesis. *Mathematical biosciences*, 168(1) : 77–115, 2000.
- [64] M. Lim, Y. Xia, C. Bettegowda, and M. Weller. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(7) :422–442, 2018.
- [65] D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. Von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, and D. W. Ellison. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6) :803–820, 2016.
- [66] A. S. Lundervold and A. Lundervold. An overview of deep learning in medical imaging focusing on mri. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 29(2) :102–127, 2019.
- [67] D. Mallet and G. Pettet. A mathematical model of integrin-mediated haptotactic cell migration. *Bulletin of mathematical biology*, 68(2) :231–253, 2006.
- [68] N. V. Mantzaris, S. Webb, and H. G. Othmer. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Journal of mathematical biology*, 49(2) :111–187, 2004.
- [69] A. Matzavinos and M. A. Chaplain. Travelling-wave analysis of a model of the immune response to cancer. *Comptes rendus biologes*, 327(11) :995–1008, 2004.
- [70] S. R. McDougall, M. G. Watson, A. Devlin, C. Mitchell, and M. Chaplain. A hybrid discrete-continuum mathematical model of pattern prediction in the developing retinal vasculature. *Bulletin of mathematical biology*, 74(10) :2272–2314, 2012.
- [71] F. Menolascina, R. Rusconi, V. I. Fernandez, S. Smriga, Z. Aminzare, E. D. Sontag, and R. Stocker. Logarithmic sensing in bacillus subtilis aerotaxis. *NPJ systems biology and applications*, 3(1) :1–8, 2017.
- [72] J. Murray. *II. Spatial models and biomedical applications*, chapter 3. Springer, 2003.
- [73] J. D. Murray. *An introduction*. Springer, 2002.

-
- [74] N. N. Nargis, R. C. Aldredge, and R. D. Guy. The influence of soluble fragments of extracellular matrix (ecm) on tumor growth and morphology. *Mathematical Biosciences*, 296 :1–16, 2018.
- [75] NIH. National human genome research institute, 2022. URL <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Personalized-Medicine>.
- [76] P. Nilsson, H. Thames, and M. Joiner. A generalized formulation of the ‘incomplete-repair’ model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation. *International journal of radiation biology*, 57(1) :127–142, 1990.
- [77] F. Orzan, F. Pagani, M. Cominelli, L. Triggiani, S. Calza, F. De Bacco, D. Medicina, P. Balzarini, P. P. Panciani, R. Liserre, et al. A simplified integrated molecular and immunohistochemistry-based algorithm allows high accuracy prediction of glioblastoma transcriptional subtypes. *Laboratory Investigation*, 100(10) :1330–1344, 2020.
- [78] K. Osaki, T. Tsujikawa, A. Yagi, and M. Mimura. Exponential attractor for a chemotaxis-growth system of equations. *Nonlinear Analysis*, 51(1) :119–144, 2002.
- [79] Q. T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop, M. Liu, R. Blanda, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan. Cbtrus statistical report : primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012. *Neuro-oncology*, 17(suppl_4) :iv1–iv62, 2015.
- [80] K. Painter and T. Hillen. Mathematical modelling of glioma growth : the use of diffusion tensor imaging (dti) data to predict the anisotropic pathways of cancer invasion. *Journal of theoretical biology*, 323 :25–39, 2013.
- [81] K. J. Painter. Continuous models for cell migration in tissues and applications to cell sorting via differential chemotaxis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 71(5) : 1117–1147, 2009.
- [82] K. J. Painter, N. J. Armstrong, and J. A. Sherratt. The impact of adhesion on cellular invasion processes in cancer and development. *Journal of theoretical biology*, 264(3) :1057–1067, 2010.

-
- [83] M. Papadogiorgaki, P. Koliou, X. Kotsiakis, and M. E. Zervakis. Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 10(1) :1–31, 2013.
- [84] S. Pati, A. Singh, S. Rathore, A. Gastounioti, M. Bergman, P. Ngo, S. M. Ha, D. Bounias, J. Minock, G. Murphy, et al. The cancer imaging phenomics toolkit (captk) : technical overview. In *International MICCAI Brainlesion Workshop*, pages 380–394. Springer, 2019.
- [85] A. Perumpanani and H. Byrne. Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells. *European Journal of Cancer*, 35(8) :1274–1280, 1999.
- [86] D. J. Pisapia. The updated world health organization glioma classification : Cellular and molecular origins of adult infiltrating gliomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 141(12) :1633–1645, 2017.
- [87] N. J. Popławski, U. Agero, J. S. Gens, M. Swat, J. A. Glazier, and A. R. Anderson. Front instabilities and invasiveness of simulated avascular tumors. *Bulletin of mathematical biology*, 71(5) :1189–1227, 2009.
- [88] G. Powathil, M. Kohandel, S. Sivaloganathan, A. Oza, and M. Milosevic. Mathematical modeling of brain tumors : effects of radiotherapy and chemotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 52(11) :3291, 2007.
- [89] M. Rafiee, A. Tinka, J. Thai, and A. M. Bayen. Combined state-parameter estimation for shallow water equations. In *Proceedings of the 2011 American Control Conference*, pages 1333–1339. IEEE, 2011.
- [90] B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresch, E. Grenier, and J.-P. Boissel. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *Journal of theoretical biology*, 243(4) :532–541, 2006.
- [91] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, M. Tod, B. Čajavec-Bernard, A. Idbaih, D. Psimaras, L. Dainese, et al. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18(18) :5071–5080, 2012.

-
- [92] M. C. Rochoux, A. Collin, C. Zhang, A. Trouvé, D. Lucor, and P. Moireau. Front shape similarity measure for shape-oriented sensitivity analysis and data assimilation for eikonal equation. *ESAIM : Proceedings and Surveys*, 63 :258–279, 2018.
- [93] M. M. Salek, F. Carrara, V. Fernandez, J. S. Guasto, and R. Stocker. Bacterial chemotaxis in a microfluidic t-maze reveals strong phenotypic heterogeneity in chemotactic sensitivity. *Nature communications*, 10(1) :1–11, 2019.
- [94] J. H. Sampson, A. B. Heimberger, G. E. Archer, K. D. Aldape, A. H. Friedman, H. S. Friedman, M. R. Gilbert, J. E. Herndon, R. E. McLendon, D. A. Mitchell, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant iii peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of clinical oncology*, 28(31) :4722, 2010.
- [95] O. Saut, J.-B. Lagaert, T. Colin, and H. M. Fathallah-Shaykh. A multilayer grow-or-go model for gbm : effects of invasive cells and anti-angiogenesis on growth. *Bulletin of mathematical biology*, 76(9) :2306–2333, 2014.
- [96] R. C. Schugart, A. Friedman, R. Zhao, and C. K. Sen. Wound angiogenesis as a function of tissue oxygen tension : a mathematical model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(7) :2628–2633, 2008.
- [97] J. R. Shewchuk. Triangle : Engineering a 2d quality mesh generator and delaunay triangulator. In *Workshop on Applied Computational Geometry*, pages 203–222. Springer, 1996.
- [98] J. R. Shewchuk. Delaunay refinement algorithms for triangular mesh generation. *Computational geometry*, 22(1-3) :21–74, 2002.
- [99] E. Simon, A. Samuelsen, L. Bertino, and S. Mouysset. Experiences in multiyear combined state–parameter estimation with an ecosystem model of the north atlantic and arctic oceans using the ensemble kalman filter. *Journal of Marine Systems*, 152 : 1–17, 2015.
- [100] T. Simon, E. Jackson, and G. Giamas. Breaking through the glioblastoma micro-environment via extracellular vesicles. *Oncogene*, 39(23) :4477–4490, 2020.

-
- [101] Z. Song, H. Wang, J. Hou, H. F. Hofmann, and J. Sun. Combined state and parameter estimation of lithium-ion battery with active current injection. *IEEE Transactions on Power Electronics*, 35(4) :4439–4447, 2019.
- [102] F. Spill, P. Guerrero, T. Alarcon, P. K. Maini, and H. M. Byrne. Mesoscopic and continuum modelling of angiogenesis. *Journal of mathematical biology*, 70(3) :485–532, 2015.
- [103] A. M. Stein, T. Demuth, D. Mobley, M. Berens, and L. M. Sander. A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophysical journal*, 92(1) :356–365, 2007.
- [104] M. P. Steinkamp, K. K. Winner, S. Davies, C. Muller, Y. Zhang, R. M. Hoffman, A. Shirinifard, M. Moses, Y. Jiang, and B. S. Wilson. Ovarian tumor attachment, invasion, and vascularization reflect unique microenvironments in the peritoneum : insights from xenograft and mathematical models. *Frontiers in oncology*, 3 :97, 2013.
- [105] R. Stupp, W. P. Mason, M. J. Van Den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine*, 352(10) :987–996, 2005.
- [106] S. Subramanian, A. Gholami, and G. Biros. Simulation of glioblastoma growth using a 3d multispecies tumor model with mass effect. *Journal of mathematical biology*, 79(3) :941–967, 2019.
- [107] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr, and J. Murray. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell proliferation*, 33(5) :317–329, 2000.
- [108] K. R. Swanson, C. Bridge, J. Murray, and E. C. Alvord Jr. Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the neurological sciences*, 216(1) :1–10, 2003.
- [109] W. Taal, H. M. Oosterkamp, A. M. Walenkamp, H. J. Dubbink, L. V. Beerepoot, M. C. Hanse, J. Buter, A. H. Honkoop, D. Boerman, F. Y. de Vos, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in

-
- patients with recurrent glioblastoma (belob trial) : a randomised controlled phase 2 trial. *The lancet oncology*, 15(9) :943–953, 2014.
- [110] TCGA-GBM. The cancer genome atlas, 2020. URL <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/TCGA-GBM>.
- [111] M. Touat, A. Idhahbi, M. Sanson, and K. Ligon. Glioblastoma targeted therapy : updated approaches from recent biological insights. *Annals of Oncology*, 28(7) : 1457–1472, 2017.
- [112] P. Tracqui, G. Cruywagen, D. Woodward, G. Bartoo, J. Murray, and E. Alvord Jr. A mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell proliferation*, 28(1) :17–31, 1995.
- [113] R. D. Travasso, E. Corvera Poiré, M. Castro, J. C. Rodriguez-Manzaneque, and A. Hernández-Machado. Tumor angiogenesis and vascular patterning : a mathematical model. *PloS one*, 6(5) :e19989, 2011.
- [114] A. M. Turing. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 237(part B) :37–72, 1953. Reprinted in *Bulletin of mathematical biology*, 52 : 153–197, 1990, with the permission of the Royal Society, London.
- [115] G. Vilanova, I. Colominas, and H. Gomez. A mathematical model of tumour angiogenesis : growth, regression and regrowth. *Journal of The Royal Society Interface*, 14(126) :20160918, 2017.
- [116] J. E. Villanueva-Meyer, M. C. Mabray, and S. Cha. Current clinical brain tumor imaging. *Neurosurgery*, 81(3) :397–415, 2017.
- [117] E. A. Wan and R. Van Der Merwe. The unscented kalman filter for nonlinear estimation. In *Proceedings of the IEEE 2000 Adaptive Systems for Signal Processing, Communications, and Control Symposium (Cat. No. 00EX373)*, pages 153–158. Ieee, 2000.
- [118] S. E. Wang, P. Hinow, N. Bryce, A. M. Weaver, L. Estrada, C. L. Arteaga, and G. F. Webb. A mathematical model quantifies proliferation and motility effects of $\text{tgf-}\beta$ on cancer cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, 10(1) : 71–83, 2009.

-
- [119] T. A. Wenzel, K. Burnham, M. Blundell, and R. Williams. Dual extended kalman filter for vehicle state and parameter estimation. *Vehicle system dynamics*, 44(2) : 153–171, 2006.
- [120] D. Woodward, J. Cook, P. Tracqui, G. Cruywagen, J. Murray, and E. Alvord Jr. A mathematical model of glioma growth : the effect of extent of surgical resection. *Cell proliferation*, 29(6) :269–288, 1996.
- [121] T. Xu, S. Ji, C. Jin, M. Mei, and J. Yin. Early and late stage profiles for a new chemotaxis model with density-dependent jump probability and quorum-sensing mechanisms. *arXiv preprint arXiv :1711.08114*, 2017.

Titre : Méthodes numériques pour le Glioblastome Multiforme et pour la résolution de problèmes inverses autour des systèmes de réaction-diffusion

Mot clés : Bio-mathématiques, Problèmes inverses, Simulation numériques, Bio-modélisation, Analyse numérique

Résumé : Le Glioblastome Multiforme est la tumeur cérébrale gliale la plus fréquente et la plus mortelle chez l'Homme. Les mathématiques ont l'opportunité de pouvoir innover la prise en charge des patients dans la démarche actuelle de médecine personnalisée. Cette thèse propose deux contributions majeures autour de cette thématique. Une première contribution porte sur la modélisation et la simulation la plus réaliste possible de la propagation des cellules tumorales du Glioblastome Multiforme chez un patient après son diagnostic. Ce travail modélise le phénomène d'angiogenèse induite par la tumeur. Un schéma et algorithme numérique sont utili-

sés pour conserver la positivité des solutions. Enfin, les simulations sont comparées aux connaissances issues de la médecine. Une seconde contribution porte sur l'estimation des paramètres des modèles de type réaction-diffusion. La méthode développée permet de résoudre des problèmes inverses en résolvant deux systèmes d'équations aux dérivées partielles avec une contrainte fonctionnelle, et non avec des outils statistiques. La résolution numérique d'un tel problème est donnée et évaluée sur deux exemples de modèles avec des données synthétiques. La méthode permet ainsi de déterminer des paramètres d'un modèle avec des données éparses en temps.

Title: Numerical methods for Glioblastoma Multiforme and for solving inverse problems around reaction-diffusion systems

Keywords: Bio-mathematics, Inverse problems, Numerical simulations, Bio-modelling, Numerical analysis

Abstract: Glioblastoma Multiforme is the most frequent and deadliest brain tumour. Mathematics stand as an innovative tool to enhance patient care in the context of personalized medicine. This PhD showcases two major contribution to this theme. A first contribution works on the modelling and simulating of a realistic spreading of the tumour cells in Glioblastoma Multiforme from a patient's diagnosis. This work models tumour induced angiogenesis. A numerical scheme and algorithm are used to ensure positivity of so-

lutions. Finally, simulations are compared to empirical knowledge from Medicine. A second contribution is on parameter estimation for reaction-diffusion models. The developed method solves inverse problems by solving two partial differential equation systems with a functional constraint, without using statistical tools. Numerical resolution of such problems is given and showcased on two examples of models with synthetic data. This method enables to calibrate parameters from a model using sparse data in time.