



Modélisation mathématique de processus métastatiques

Federico Verga

► To cite this version:

Federico Verga. Modélisation mathématique de processus métastatiques. Mathématiques [math]. Université de Provence - Aix-Marseille I, 2010. Français. NNT : . tel-00575371

HAL Id: tel-00575371

<https://theses.hal.science/tel-00575371>

Submitted on 10 Mar 2011

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

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

Université de Provence
U. F. R. de Mathématiques, Informatique et Mécanique
École doctorale de Mathématiques et Informatique E.D.184

THÈSE

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Discipline : Mathématiques Appliquées

Modélisation mathématique de processus métastatiques

présentée par

Federico VERGA

Soutenue publiquement le 23 Novembre 2010

Sous la direction de :

Mr Dominique BARBOLOSI	Aix-Marseille Université
Mme Assia BENABDALLAH	Aix-Marseille Université
Mme Florence HUBERT	Aix-Marseille Université

Devant la commission d'examen composée de :

Rapporteurs :	Mr Thierry COLIN	Université de Bordeaux 1
	Mr. Gilles FREYER	Université Claude Bernard, Lyon 1
Examineurs :	Mr Jean CLAIRAMBAULT	INRIA Rocquencourt
	Mr. Jean FEUNTEUN	Institut Gustave Roussy, Villejuif
	Mr Athanassios ILIADIS	Aix-Marseille Université

Table des matières

Remerciements	v
Introduction	1
1 Modélisation	5
1.1 Généralités	5
1.1.1 Le cycle cellulaire	5
1.1.2 Cancérogénèse	6
1.2 Quelques modèles de croissance tumorale	7
1.2.1 Un bref état de l'art	7
1.2.2 Le modèle de Gompertz et le modèle logistique	8
1.3 Un premier modèle de croissance métastatique	12
1.4 Quelques notions de pharmacologie	15
1.4.1 Les principaux types de chimiothérapie	15
1.4.2 Pharmacocinétique (PK) [Gib91]	17
1.4.3 Pharmacodynamie (PD)	19
1.5 Prise en compte d'un traitement par chimiothérapie	19
1.5.1 Le modèle modifié pour la prise en compte du traitement	19
1.5.2 Quelques exemples de protocoles thérapeutiques	24
2 Étude théorique et numérique du modèle sans traitement	31
2.1 Analyse mathématique du modèle sans traitement	31
2.1.1 Le théorème d'existence et d'unicité	32
2.1.2 Propriétés spectrales de l'opérateur $(A, D(A))$	33
2.1.3 Comportement asymptotique des solutions faibles	51
2.2 Discrétisation du modèle	57
2.2.1 Un schéma aux caractéristiques	57
2.2.2 Convergence et estimations d'erreur pour le schéma	58
2.2.3 Premiers résultats numériques	64
2.2.4 Méthodes numériques pour le schéma	70
3 Étude théorique et numérique du modèle avec traitement	75
3.1 Existence de solutions	75
3.1.1 Etude de l'équation différentielle modifiée	76
3.1.2 Existence et unicité de solutions fortes	77
3.1.3 Existence et unicité de solutions faibles	85

3.2	Discrétisation du modèle avec traitement	89
3.2.1	Les caractéristiques	90
3.2.2	Calcul de la solution le long des caractéristiques	91
3.2.3	Schéma numérique	92
3.2.4	Résultats numériques	94
4	Applications cliniques des résultats	97
4.1	Premier modèle : sans traitement	97
4.1.1	Fiabilité de l'Index Métastatique	97
4.1.2	Index Métastatique et affinement de la classification d'une tumeur primitive	98
4.1.3	Effet d'une chirurgie sur l'Index Métastatique	100
4.1.4	Influence des petites métastases	103
4.2	Deuxième modèle : prise en compte du traitement	104
4.2.1	Variation de l'index métastatique en fonction des paramètres de colonisation	104
4.2.2	Etude de protocoles de chimiothérapie dans le cas du cancer du sein	106
	Conclusion et perspectives	108
	Bibliographie	110

Remerciements

Mes premiers remerciements vont naturellement à mes directeurs de thèse, Dominique Barbolosi, Assia Benabdallah, Florence Hubert, qui m'ont apporté au cours de ces trois années leurs compétences scientifiques complémentaires pour mener à bien cette thèse pluridisciplinaire. Ils m'ont également apporté leur soutien et ont toujours su me guider afin de mener à bien ce travail. Au delà de la thèse, je tiens à les remercier pour leurs qualités humaines qui ont permis d'établir un climat de travail serein et motivant.

Je tiens vivement à remercier Thierry Colin et Gilles Freyer d'avoir accepté de rapporter sur ma thèse. Je les remercie également pour les remarques utiles qu'ils ont formulées dans leurs rapports.

Je souhaite remercier Jean Clairambault et Jean Feunteun de bien avoir voulu faire partie de mon jury de thèse. Les travaux de Jean Clairambault, ainsi que ceux de l'équipe de Benoît Perthame m'ont fortement influencé en ce qui concerne certains aspects théoriques de cette thèse.

Je remercie l'Institut National du Cancer et le Cancéropôle de m'avoir octroyé ma bourse de thèse et de m'avoir ainsi permis de mener à bien ce travail. Je remercie particulièrement Véronique Atger qui m'a beaucoup aidé dans l'obtention de cette bourse.

Je remercie tous les membres du LATP et du CMI en général où j'ai passé de nombreuses années depuis la licence jusqu'au début de ma thèse. Je souhaite remercier les membres de l'équipe d'analyse appliquée à laquelle j'ai appartenu : Claudia, Franck, Guillemette, Jérôme, Michel, Patricia, Yves, Philippe, Anne, Thierry et Raphaële. Je remercie bien sûr mes "co-bureaux" successifs : Clément, Stella, Sébastien et Sébastien ainsi que les autres doctorants qui par leur sympathie ont contribué à la bonne ambiance au sein du "couloir" : Lionel, Clément, Ismaël, Matias, Jean-Christophe, Mickaël, Shanti, Fanny, Stéphane ainsi que les "anciens" Sébastien Loustau et Clément Marteau. Un grand merci également à toute l'équipe administrative et informatique en particulier Marie-Christine, Valérie et Norbert.

Je souhaite remercier chaleureusement toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacocinétique de la Faculté de Pharmacie de Marseille au sein duquel j'ai effectué la seconde partie de ma thèse. Mes sincères remerciements au directeur du laboratoire, Athanassios Iliadis pour m'avoir accueilli au sein de son équipe ainsi que pour sa très grande gentillesse et ses compétences scientifiques qui m'ont beaucoup influencées. Merci également à Joseph Ciccolini pour sa sympathie et pour m'avoir enseigné de nombreuses choses sur le monde médical et de l'industrie pharmaceutique. Merci aux "model-boys" et doctorants Nicolas, Hafedh, Mohamed. Merci également à Claude, Sarah, Raphaëlle, Christian, Cédric et Muriel.

Merci à mes amis, les anciens comme les nouveaux. Je remercie évidemment le "noyau dur" : Ludo, Terence, Cyril, Mike et Jérémy que je connais maintenant depuis de nombreuses années et avec qui j'ai partagé tous les "délires" de jeunesse qui forcément resteront les meilleurs. Merci également à mes amis de fac et associés : Seb, Matias, Julie, Lionel, Clément, Sally, Marion, Lisa, Laetitia, Alix, Marc, Simon, Caro, Tanguy, Vincent, Momo, Baptiste, Ben, Sophie, Clotilde, Flore. Merci aussi à Stéphanie pour son amitié et les bons moments musicaux partagés au son des 76 trombones. Merci aux Venellois et "musicos" Valou, Xav, Nico, Emilie, Julie. Une pensée pour Amandine, la diva de l'orchestre avec qui j'ai beaucoup partagé et qui m'a initié au monde de l'audiovisuel au travers de l'association La Bobine. Merci à mes amis médecins : Fanny, Mimi, Eliane et une pensée pour Jeff. Je remercie également mes anciennes colocos Marion et Loreline pour tous ces bons moments de la rue du Baignoir et tous ceux qui ont suivi. Merci à mes amis de Paris : JB, Caro, Clé, Mel et Guillaume

Je tiens à remercier tous les membres de l'orchestre de la Cité de la Musique de Marseille dont je fais partie depuis deux ans et avec qui j'ai partagé de grands moments musicaux depuis Händel, Dvorak jusqu'à Broadway, Jimi Hendrix ou Michael Jackson. Une pensée particulière au chef, mon prof de violoncelle des débuts, et ami, Bernard Amrani.

Por fin, agradezco a toda mi familia, a mis padres que siempre me apoyaron y me ayudaron desde toda la vida en los buenos y en los malos momentos, a mi hermano Alejo, a mis abuelos, tíos y primos que estan en Buenos Aires y a quien siempre extraño y recuerdo con cariño.

Enfin une pensée pour ceux qui ont cheminé sur la route de Zavkhanmandal...

Introduction

Lors de la prise en charge d'un patient atteint de cancer, les cliniciens ont coutume de systématiquement différencier maladie localisée et maladie métastatique.

La première fait l'objet d'un traitement agressif, comprenant souvent une prise en charge radicale telle que la chirurgie ou la radiothérapie et le traitement systémique néo-adjuvant/adjuvant, afin d'offrir le maximum de chances de guérison.

Dans la seconde situation, un traitement systémique donné seul sera préféré parce que les objectifs de qualité de vie et de prolongation de survie prévalent, exceptions faites de quelques cas de métastases curables.

Si cette classification binaire (maladie localisée versus métastatique) offre l'avantage de sa simplicité et reflète dans une certaine mesure les résultats des études pronostiques, elle ne rend sans doute pas compte d'une réalité aisément compréhensible : l'existence d'un probable continuum entre ces deux stades d'extension carcinologiques. En effet, entre la maladie purement limitée au site primitif et la maladie reconnue métastatique, il y a de nombreuses situations dans lesquelles la tumeur pourra être jugée localisée alors qu'elle est déjà diffuse parce que les moyens diagnostiques actuellement disponibles n'ont pas pu mettre en évidence ces lésions (métastases de taille inférieure à 5 mm, région du corps non explorée,...). D'ailleurs, la chimiothérapie adjuvante destinée à traiter, après chirurgie, d'éventuels îlots cellulaires cancéreux non identifiés lors du bilan initial d'extension n'est-elle pas en soi une reconnaissance implicite de ce continuum ? D'autre part, le concept moderne de curabilité de métastases de cancer du colon-rectum ou du testicule recouvre aussi cette notion de lien continu entre maladie limitée curable et maladie diffuse souvent considérée comme incurable.

Parce que le choix du traitement dépend essentiellement du staging initial de la maladie, cette sélection réduite à une dichotomie entre deux classes peut paraître comme scientifiquement erronée, tout au moins pour le groupe des maladies localisées. En effet, parmi les patients atteints d'un cancer visiblement localisé dont la résection est complète, certains ont un résidu tumoral nul pour lesquels un traitement adjuvant serait superflu, alors que d'autres ayant une maladie métastatique non identifiable devraient impérativement bénéficier d'un tel traitement [Eli06], [SKA06].

Durant les années 80 de nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude de la cinétique de prolifération tumorale afin d'en tirer des renseignements sur l'état de la maladie et son devenir. Notamment, plusieurs articles [KTML84], [KTV85], [KLT89] ont été consacrés à établir des relations entre la taille, le temps de doublement de la tumeur primitive et la probabilité d'existence de métastases. Alors qu'une idée assez naturelle est de penser que l'état et le degré d'évolutivité de la maladie sont directement reliés à la vitesse de prolifération tumorale et au nombre de métastases susceptibles d'être présentes (invisibles ou non), paradoxalement depuis plus de vingt ans l'axe de recherche concernant les cinétiques tumorales a été relative-

ment abandonné au profit de la recherche de marqueurs biologiques (p53 immunopositivité, surexpression Her2/neu, positivité des récepteurs oestrogène,...) censés établir, plus ou moins indirectement, la dangerosité d'une tumeur donnée.

Le but de ce travail de thèse est précisément de revenir sur la piste de la cinétique de prolifération tumorale, mais cette fois en cherchant à les décrire par le biais de la construction d'une modélisation mathématique. Un certain nombre de travaux ont déjà été consacrés à la description de l'évolution d'une tumeur par des modélisations mathématiques sophistiquées, prenant en compte divers mécanismes biologiques complexes à l'origine de la tumorigenèse, notamment l'angiogenèse tumorale, voir par exemple [Bil09]; un inconvénient majeur de ces modèles est qu'ils font intervenir un grand nombre de paramètres dont l'identification de la plupart d'entre eux ne saurait être obtenue à partir des données expérimentales réellement accessibles en clinique.

Contrairement à ce type de modélisation, celle proposée dans ce travail est volontairement de type phénoménologique, son but est plus de décrire que d'expliquer. En effet, l'objectif principal étant de déboucher sur des applications cliniques concrètes, il s'avère essentiel de pouvoir estimer les paramètres mis en jeu, d'où l'intérêt d'une modélisation de type descriptif qui offre l'avantage d'être gérée par un petit nombre de paramètres, introduits avec le souci d'être reliés aux phénomènes biologiques prépondérants impliqués dans la croissance tumorale et la production de métastases, et qui devraient pouvoir être estimés à partir de données disponibles en routine clinique.

L'objectif visé est au moins double :

1. Forger un nouvel index venant compléter les classifications usuelles (TNM, FIGO,...) afin de mieux dépister les patients à haut risque de métastases dans un contexte de bilan d'extension tumoral négatif.
2. Etudier l'impact d'une chimiothérapie sur l'évolution des métastases afin de décrire des stratégies de traitement adaptées à chaque patient dans le but de minimiser le risque de récurrence ; il en résultera en particulier une codification du nombre de cycles de chimiothérapies à effectuer en fonction de chaque cas.

La clef de voûte de ce travail repose sur une modélisation mathématique de la cinétique tumorale construite pour décrire au cours du temps l'évolution du nombre et de la taille des différents sites métastatiques développés à partir d'une tumeur primitive donnée, et ce depuis son origine (voir [BBHV09]).

Plan du mémoire

Dans le **chapitre 1** nous présentons d'abord quelques rappels sur le cycle cellulaire et la cancérogenèse puis on s'attachera à donner un bref aperçu de modèles mathématiques d'évolution tumorale déjà existants. L'origine de notre modèle trouve sa source dans [IKS00] où les auteurs présentent une équation aux dérivées partielles (EDP) dont la solution représente la densité d'une colonie métastatique en fonction du temps. Cette EDP, qui est une équation du type Mac Kendrick-Von Foerster avec une condition aux limites non locale, est étudiée avec différentes hypothèses de croissance tumorale (Gompertzienne, exponentielle) afin de prédire l'évolution de l'ensemble de la colonie métastatique en l'absence de tout traitement. Après l'introduction de quelques notions de pharmacologie, la deuxième partie du **chapitre 1** présente la modélisation mathématique du traitement et il est donné quelques exemples de

protocoles thérapeutiques, notamment un protocole optimisé qui tient compte des toxicités hématologiques (voir [MIB⁺08]).

Notons que dans [IKS00] seule une solution analytique est proposée mais limitée du point de vue numérique et en tout cas devient inadaptée pour traiter l'EDP perturbée que nous introduisons afin de prendre en compte l'effet des médicaments. Ainsi, la première partie du **chapitre 2** est consacré à l'étude théorique et numérique de l'équation de Mac Kendrick-Von Foerster. En particulier, on s'attache à démontrer l'existence et l'unicité de solutions à l'équation et on met en évidence que le comportement asymptotique des solutions est régi par un paramètre λ_0 appelé *paramètre de Malthus*. La construction d'un schéma numérique dit *schéma aux caractéristiques* est donnée, il se révèle être efficace pour traiter ce type d'équations et qui permet de tenir compte des échelles très différentes induites par les paramètres du modèle considéré. De l'ensemble de cette étude est issu un outil baptisé *Metastatic Index* (MI) qui calcule à un temps donné le nombre et la taille des sites métastatiques provenant d'une tumeur primitive dont les caractéristiques ont été entièrement établies. La deuxième partie de ce chapitre traite des résultats numériques obtenus avec en particulier des résultats sur l'évolution du MI et sa sensibilité par rapport aux paramètres. Le paramètre de Malthus λ_0 peut également être estimé, grâce à ce schéma numérique. Cet outil s'avère déjà être très utile, sous réserve de pouvoir identifier les paramètres du modèle qui sont propres à chaque cancer, dans le but d'estimer le risque de survenue de métastases non détectables lors du diagnostic et susceptibles d'émerger dans le futur.

Le **chapitre 3** concerne l'étude mathématique du modèle prenant en compte les traitements par chimiothérapie. Le modèle est un couplage entre un système d'équations différentielles ordinaires et une EDP décrivant à la fois la pharmacocinétique des médicaments et leurs effets pharmacodynamiques sur la tumeur primitive et les sites métastatiques; l'existence et l'unicité des solutions de l'EDP modifiée sont établies. En ce qui concerne l'analyse numérique la même approche qu'au chapitre 2 est conservée avec un schéma aux caractéristiques modifié de manière à tenir compte du traitement. Les résultats numériques mettent en évidence un infléchissement de l'index métastatique dû au traitement.

Enfin, le **chapitre 4** est consacré aux applications du modèle pour attaquer la résolution de quelques problèmes qui se posent en clinique. Notamment, quelques pistes sont données pour raffiner la classification de l'état de la maladie d'un patient et de comment déterminer les traitements les plus efficaces afin de minimiser la survenue de récidives.

Chapitre 1

Modélisation

1.1 Généralités

1.1.1 Le cycle cellulaire

La division cellulaire est le processus fondamental par lequel une cellule mère donne naissance à deux cellules filles, identiques et à la cellule dont elles dérivent. Le cycle cellulaire est essentiellement constitué de deux temps, l'interphase, au cours de laquelle les chromosomes sont répliqués, et la mitose, au cours de laquelle les chromosomes se répartissent entre les deux cellules filles. La division cellulaire est un processus essentiel au développement embryonnaire mais également durant toute la vie de l'organisme adulte. Ainsi l'être humain adulte est constitué de près de 10000 milliards de cellules provenant toutes par divisions cellulaires successives, de la cellule initiale, l'oeuf fécondé. Tous les jours, un milliard de cellules doivent être renouvelées, pour remplacer les cellules qui disparaissent en permanence, en particulier au niveau de la peau, du tube digestif et du système hématopoïétique. Ce mécanisme de division cellulaire est complexe et régulé par un grand nombre de protéines intervenant de manière transitoire et dans un ordre précis, permettant ainsi la succession des différentes étapes du cycle cellulaire que l'on va décrire succinctement.

Lorsqu'elles ne se divisent pas les cellules sont dites en quiescence ou en phase G0. Sous l'effet de signaux mitogènes elles entament un cycle de division. Le cycle cellulaire est classiquement divisé en quatre phases G1, S, G2, M (voir figure 1.1). Au cours de la phase G1 (de "gap", intervalle) les cellules passent par le point de restriction qui est une sorte de point de non-retour à partir duquel le cycle est irréversiblement engagé et l'entrée en division ne dépend plus de facteurs mitogènes. La phase G1 est préparatrice de la phase S au cours de laquelle l'ADN est répliqué. La phase G2 précède la phase M, ou **mitose**, au cours de laquelle les chromosomes dédoublés sont répartis entre les deux cellules filles grâce au fuseau mitotique. Cette phase M est classiquement découpée en cinq périodes : la *prophase* (terminée par la rupture de l'enveloppe nucléaire), la *prométaphase*, la *métaphase*, l'*anaphase* et la *télophase*. La *cytokinèse* (division du cytoplasme) achève la division de la cellule. Lorsque les cellules cessent toute prolifération, sous l'effet de signaux anti-mitogènes, elles quittent le cycle cellulaire et retournent en phase de quiescence.

Les quatre phases s'enchaînent de manière coordonnée, chaque phase ne pouvant commencer que lorsque la précédente s'est déroulée correctement. En effet de nombreux mécanismes de contrôle ("checkpoints") assurent une sorte de "contrôle qualité" à chaque étape et bloquent le

déroulement du cycle lorsqu'une anomalie (ADN endommagé ou non complètement répliqué, chromosomes non attachés au fuseau mitotique) est détectée.

Ces contrôles sont effectués par une famille de protéines appelées kinases et en particulier les protéines **kinases cyclines dépendantes** (CDKs). Ces protéines jouent un rôle dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle. Les différentes phases du cycle cellulaire sont résumées dans la figure 1.1 ci-après :

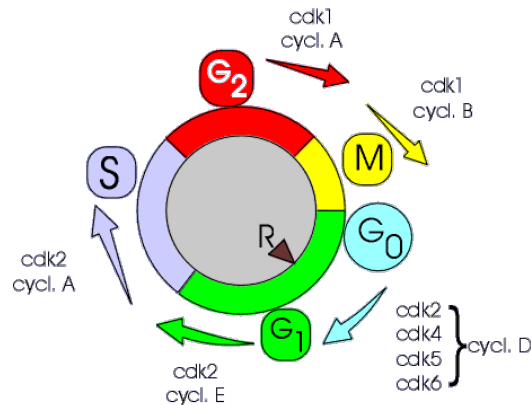


FIGURE 1.1 – Schématisation du cycle cellulaire

1.1.2 Cancérogénèse

La régulation précise de la quantité de cellules nécessaire par les divisions cellulaires est assurée par un apport local de **facteurs de croissance**. Il existe, à côté des mécanismes stimulant la croissance, des **facteurs inhibiteurs** (protéine Rb, facteur de transcription p53) qui bloquent en temps normal les divisions cellulaires excédentaires. Ils entrent en jeu en particulier lorsque la cellule subit des lésions de l'ADN et qu'une division pourrait alors conduire à des cellules filles présentant des défauts génétiques. Par la suite de mutation de gènes impliqués dans les phénomènes de prolifération peuvent apparaître des **oncogènes**, dont les produits, les **oncoprotéines** sont actifs en l'absence de stimulation physiologique et peuvent ainsi provoquer des mitoses en l'absence de facteurs de croissance physiologiques. Ces mutations peuvent être déclenchées par des cancérogènes chimiques, des rayonnements, des virus, ou bien être idiopathiques. Elles peuvent apparaître dans la mesure où des altérations de la réparation de l'ADN favorisent leur persistance. Les cellules sont particulièrement sensibles aux mutations durant la mitose ce qui explique que les tissus qui prolifèrent sont plus facilement exposés aux mutations que les tissus différenciés.

Les cellules modifiées par une mutation sont le plus souvent reconnues et éliminées par le système immunitaire. Les cellules tumorales peuvent néanmoins se soustraire à l'action de ces défenses et proliférer développant ainsi une **tumeur primitive**. La tumeur a d'abord une extension locale qui peut déjà avoir des conséquences sévères pour l'organisme. Dans un deuxième temps une tumeur indifférenciée peut essaimer des cellules cancéreuses vers d'autres tissus, il y a ainsi formation de **métastases**. Pour ce faire les cellules tumorales doivent alors se détacher des autres cellules (phase de migration), pénétrer dans les vaisseaux sanguins puis les quitter pour d'autres organes (phases d'adhésion, de pénétration et de prolifération).

$$\underbrace{\text{Variation}}_{x'(t)} = \underbrace{\text{nombre de naissances}}_{N_n} - \underbrace{\text{nombre de morts}}_{N_m}.$$

À la fin du XVIII^e siècle, Malthus prédisait que les populations évoluaient de façon exponentielle. Son analyse consistait à dire que le nombre de naissances ainsi que le nombre de décès sont proportionnels au nombre d'individus dans la population, ainsi :

$$N_n = \lambda x(t), \quad N_m = \mu x(t),$$

où λ représente le taux de natalité et μ le taux de mortalité. Ceci se traduit par l'équation différentielle très simple :

$$x'(t) = ax(t), \quad \text{avec} \quad a = \lambda - \mu,$$

ou encore :

$$x(t) = x(t_0)e^{a(t-t_0)}.$$

On voit alors que si $\lambda < \mu$ alors la population s'éteint de manière exponentielle alors que si $\lambda > \mu$ on a une expansion exponentielle de la population. De manière plus précise on voit que la population double si $\lambda > \mu$ (ou diminue de moitié si $\lambda < \mu$) tous les $\ln 2/|\lambda - \mu|$ ans si l'échelle de temps est l'année. Ce modèle ne tient pas compte du fait qu'en cas de pénurie de nutriments certaines populations seraient capables de réguler leur natalité pour pallier ce phénomène. Ces considérations sont prises en compte par les modèles logistique et de Gompertz comme il sera vu dans la section 1.2.2.

1.2.2 Le modèle de Gompertz et le modèle logistique

Dans cette partie on revient un peu plus en détail sur les modèles logistique et de Gompertz évoqués au début de la section 1.2.1.

Un des modèles les plus utilisés pour décrire la croissance tumorale est dû à B. Gompertz qui établit en 1825 une loi empirique qui fait un lien entre le taux de mortalité et l'âge des individus. Dans notre cas les individus seront des cellules tumorales. Le volume tumoral résulte d'une population en expansion et d'une population en régression composée de cellules quiescentes et de cellules nécrosées. La prolifération tumorale entraîne des défauts de vascularisation de la tumeur aboutissant notamment à une anoxie (privation d'oxygène) de la cellule ralentissant son cycle cellulaire et/ou l'entraînant dans une phase de non prolifération (phase G0) voire dans la mort cellulaire et la nécrose. Les cellules non proliférantes deviennent ainsi temporairement résistantes à la chimiothérapie. Ces dernières sont moins sensibles notamment en raison d'un allongement du temps permettant la réparation des dommages survenus à l'ADN. La courbe gompertzienne représente une sigmoïde comportant deux temps :

- Le premier temps est caractérisé par une croissance exponentielle avec un début plus lent en raison du faible nombre de cellules en division puis il s'ensuit une phase de croissance plus rapide permettant l'acquisition du volume tumoral maximal.
- Quand le nombre de cellules augmente, l'espace dans l'environnement local est de plus en plus réduit et ne suffit plus à alimenter les cellules en nutriments et en oxygène. Il survient donc un plateau lié à l'anoxie de nombreuses cellules et à la nécrose spontanée.

Mathématiquement la croissance Gompertzienne traduit le fait que le taux d'accroissement $\frac{x'}{x}$ décroît de manière exponentielle. On exprime cette vitesse de croissance par la formule suivante :

$$(1.1) \quad g(x) = ax \ln \left(\frac{b}{x} \right),$$

où a désigne une constante **taux de croissance** et $b > 1$ la **taille maximale** que peut atteindre la tumeur. Le paramètre a correspond à un coefficient de prolifération en relation avec le temps de doublement de la tumeur. Le modèle de Gompertz est celui qui semble correspondre le mieux à la croissance tumorale, toutefois d'autres modèles de croissance tumorale peuvent être envisagés. On a choisi de comparer le modèle de Gompertz au modèle logistique donné par :

$$g(x) = a'x \left(1 - \frac{x}{K}\right)$$

Le nombre de cellules présentes dans la tumeur primitive au temps t que l'on notera $x_p(t)$ est alors solution de l'équation différentielle suivante :

$$(1.2) \quad \begin{cases} \frac{d}{dt}x_p(t) = g(x_p(t)) \\ x_p(0) = 1. \end{cases}$$

On peut résoudre l'équation (1.2) de manière explicite aussi bien pour le modèle Gompertzien (équation (1.1)) que pour le modèle logistique. Dans le cas de la croissance Gompertzienne on trouve que :

$$(1.3) \quad x_p(t) = b^{1-e^{-at}}.$$

La fonction $x_p(t)$ étant strictement croissante, à toute taille x_0 de la tumeur primitive observée lors du diagnostic on peut associer un temps T_0 , dit infraclinique, tel que $x_p(T_0) = x_0$, ce temps est donné par :

$$T_0 = -\frac{1}{a} \ln \left(\frac{\ln(b/x_0)}{\ln(b)} \right)$$

Dans le cas du modèle logistique la résolution de (1.2) donne :

$$x_{log}(t) = \frac{K}{1 + e^{-a't}(K-1)}.$$

On va maintenant comparer les modèles logistiques et de Gompertz. Il paraît assez naturel de fixer $K = b$ pour que les deux solutions aient la même limite à l'infini.

En revanche le choix de a et a' peut se faire de deux façons différentes. Soit on impose le fait qu'à l'instant initial les deux solutions ont même vitesse c'est-à-dire $a'(1 - x(0)/K) = a \ln(b/x(0))$, alors :

$$a' = a \frac{b \ln b}{b-1},$$

et on voit sur la figure 1.3 que les solutions du modèle logistique croissent plus rapidement que celles du modèle de Gompertz. Soit on souhaite s'assurer qu'en temps grand les taux d'accroissement exponentiels relatifs des deux solutions décroissent au même taux $a = a'$. On a

$$\frac{x'_p(t)}{x_p(t)} = a \ln b e^{-at}$$

et

$$\frac{x'_{log}(t)}{x_{log}(t)} = \frac{(K-1)a'e^{-a't}}{1 + e^{-a't}(K-1)},$$

et la condition est $\ln(b) = K - 1$. On observe dans ce cas un comportement inversé des deux solutions comme on voit sur la figure 2.4. Afin de pouvoir illustrer ce dernier propos nous avons dû choisir les paramètres $a = a' = 1$, $b = 10$ et $b = 20$.

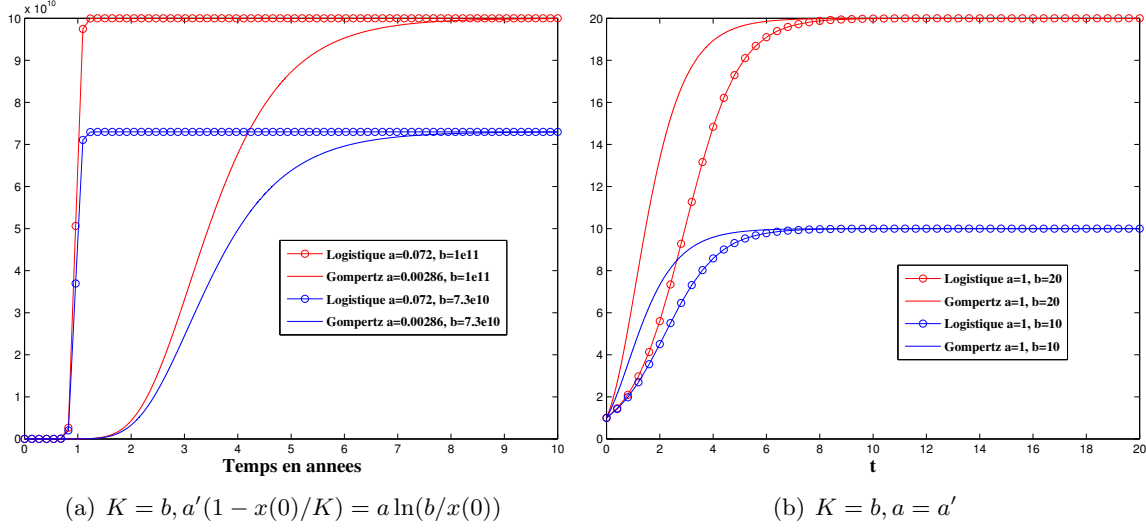


FIGURE 1.3 – Comparaison des modèles logistique et de Gompertz

On compare enfin sur la figure 1.4 les profils gompertziens et logistiques pour deux coefficients de prolifération différents, $a = 0.00286$ et $a = 0.0143$.

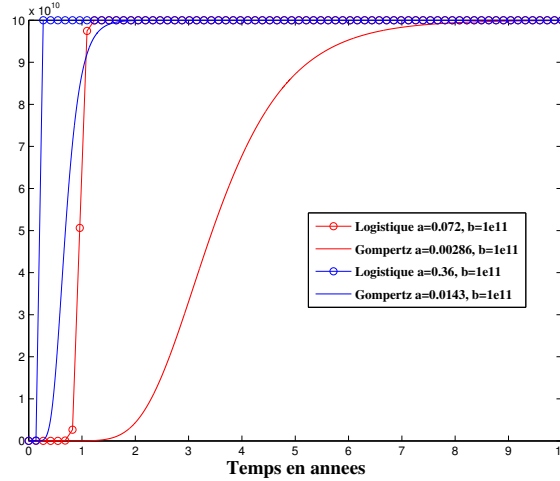


FIGURE 1.4 – Allure de $x_p(t)$ et $x_{log}(t)$ pour $a = 0.00286$ et $a = 0.0143$.

1.2.2.1 Le modèle de Gyllenberg-Webb [GW89]

Il peut être utile, pour disposer de modèles plus précis, de prendre en compte les différentes étapes du cycle cellulaire. Le modèle de Gyllenberg-Webb que l'on décrit brièvement dans cette section englobe les modèles de Gompertz et logistique quitte à jouer sur les paramètres. On considère dans ce modèle que le cycle cellulaire est constitué d'une phase proliférante

et d'une phase quiescente. On note $P(t)$ le nombre de cellules en phase proliférante (phases S, G_1 , G_2 , M) et $Q(t)$ le nombre de cellules en phase quiescente (phase G_0). Le nombre total de cellules est alors $x(t) = P(t) + Q(t)$. Chaque type cellulaire a son propre taux de mortalité (μ_P, μ_Q), le taux de natalité des cellules proliférantes est λ_P , le taux de transfert des cellules proliférantes vers les cellules quiescentes est noté r_0 , le taux de transfert des cellules quiescentes vers les cellules proliférantes est noté r_i . On supposera ici que le taux de mortalité comprend les phénomènes de nécrose et d'apoptose, mais aussi dans le cas des cellules proliférantes le phénomène métastatique. On aboutit donc à un système d'EDO qui régit la dynamique de (P, Q) et il s'écrit :

$$\begin{cases} P'(t) = (\lambda_P - \mu_P - r_0)P + r_i Q \\ Q'(t) = -(\mu_Q + r_i)Q + r_0 P \end{cases}$$

Les fonctions r_0 et r_i sont des fonctions de $x = P + Q$: la fonction r_0 est continue, positive et croissante alors que la fonction r_i est continue, positive et décroissante. Si l'on prend dans le modèle précédent, $\mu_Q = r_i = 0$, les cellules quiescentes ne peuvent ni mourir ni rentrer à nouveau dans le cycle proliférant. On a plusieurs possibilités pour la fonction r_0 (voir [GW89]) :

$$r_0(x) = 1 + \ln(x), \quad r_0(x) = x, \quad r_0(x) = x^2.$$

Si $\lambda_P - \mu_P = a$, alors on peut voir que $P(t) + Q(t)$ est une solution du modèle de Gompertz. Dans le cas où $r_0(x) = x$ on a alors que $P(t) + Q(t)$ est une solution du modèle logistique.

On peut modifier légèrement le modèle précédent afin de prendre en compte un peu plus précisément les pertes dues au phénomène métastatique par le biais de deux paramètres de colonisation m et α (voir [IKS00]), on obtient un modèle de type Bernoulli :

$$\begin{cases} P'(t) = (\lambda_P - \mu_P - \bar{r}_0)P - mP(t)^\alpha \\ Q'(t) = \bar{r}_0 P(t) - \mu_Q Q(t) \end{cases}$$

où $\bar{r}_0$ est constante.

1.2.2.2 Le modèle de McKendrick-Von Foerster

Dans l'optique du modèle qui va nous occuper tout au long de ce manuscrit, un modèle d'évolution structuré en âge dit de McKendrick-Von Foerster est présenté brièvement. Ce modèle d'équations aux dérivées partielles fait partie de la famille des équations dites de renouvellement.

Soit $n(t, a)$ la densité d'une population d'âge a au temps t . On obtient la population totale d'âge compris entre a_1 et a_2 au temps t en calculant $\int_{a_1}^{a_2} n(t, a) da$ et la population totale au temps t est donc :

$$P(t) = \int_0^\infty n(t, a) da.$$

La construction du modèle comprend plusieurs parties :

- **Premier principe : la loi d'équilibre pour $a > 0$**

La variation totale $Dn(t, a)$ de population d'âge $a > 0$ à l'instant t est due à la perte par mortalité :

$$Dn(t, a) = -\mu(a)n(t, a)$$

où D désigne la *la variation totale* et $\mu(a) > 0$ est le *taux de mortalité* de la population. Cette variation peut être aussi vue comme l'accroissement de la population entre t et $t + \Delta t$. En utilisant le fait que la population d'âge a à l'instant t est d'âge $a + \Delta t$ à l'instant $t + \Delta t$, on obtient :

$$\begin{aligned} Dn(t, a) &:= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{n(t + \Delta t, a + \Delta t) - n(t, a)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{n(t + \Delta t, a + \delta a) - n(t, a + \Delta a)}{\Delta t} + \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{n(t, a + \Delta a) - n(t, a)}{\Delta t} \\ &= \partial_t n(t, a) + \partial_a n(t, a). \end{aligned}$$

- **Deuxième principe : la loi des naissances**

Le taux de naissances au temps t dépend de la distribution de population selon l'âge. Soit $\beta(a)$ le *taux de fertilité*, la loi des naissances s'exprime par :

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

- **Condition initiale**

$$n(0, a) = \phi(a).$$

Les considérations précédentes conduisent au modèle de McKendrick-Von Foerster :

$$\begin{cases} \partial_t n(t, a) + \partial_a n(t, a) = -\mu(a) n(t, a), & t > 0, a > 0 \\ n(t, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(a) n(t, a) da, & t > 0, \\ n(0, a) = \phi(a), & a > 0. \end{cases}$$

1.3 Un premier modèle de croissance métastatique

Dans cette section est présenté le modèle de densité métastatique figurant dans [IKS00]. On notera $v(t, x)$ la densité en taille de la colonie métastatique de x cellules au temps t . Ainsi $v(t, x)dx$ désigne le nombre de tumeurs métastatiques au temps t de taille comprise entre x et $x + dx$ (x est la taille de la tumeur représentée par le nombre de cellules en son sein). La tumeur primitive est générée par une seule cellule à l'instant $t = 0$ et croît à un taux $g(x)$ qui sera typiquement un taux Gompertzien. On suppose de plus que la tumeur grossissante émet des cellules métastatiques avec un taux $\beta(x)$. Chaque cellule métastatique développe des nouvelles tumeurs qui grossiront également à la vitesse $g(x)$. Il sera supposé dans ce modèle que les tumeurs secondaires sont situées suffisamment loin les unes des autres et que donc elles ne sont pas en contact. Il est supposé également qu'une tumeur non traitée peut évoluer asymptotiquement vers une limite notée b . La dynamique de la densité de la taille de la colonie tumorale est décrite par la variante de l'équation de Mac Kendrick-Von Foerster suivante :

$$(1.4) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [g(x) v(t, x)] = 0, & t > 0, x \in]1, b[\\ g(1) v(t, 1) = \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx + \beta(x_p(t)), \\ v(0, x) = 0. \end{cases}$$

On a affaire ici à une équation de transport avec une condition aux limites non locale et avec une donnée initiale nulle ce qui signifie que l'on considère qu'il n'y a pas de métastase au temps $t = 0$. La condition au bord signifie que le nombre de cellules métastatiques nouvellement créées par unité de temps est égal au taux total de nouvelles métastases dues aux métastases déjà présentes (ce qui correspond au terme intégral) et à la tumeur primitive.

Afin d'exploiter ce modèle il est nécessaire de s'assurer qu'il est mathématiquement consistant et il est de plus impératif de développer des schémas numériques performants pour calculer des solutions approchées de (1.4). En effet, Iwata et. al [IKS00] proposent une expression analytique des solutions (1.4), difficiles à manipuler numériquement, qui ne donne que le comportement asymptotique de celles-ci. Une croissance de type **Gompertz** (équation (1.1)) est adoptée dans ce modèle, le nombre de cellules dans la tumeur primitive $x_p(t)$ est donc donnée par (1.3). Le taux de colonisation par unité de temps β est quant à lui défini de la manière suivante :

$$(1.5) \quad \beta(x) = mx^\alpha,$$

où m est le **coefficient de colonisation** (cellules/jour⁻¹) et α est la **dimension fractale** des vaisseaux sanguins infiltrant la tumeur. Le paramètre m exprime la fréquence avec laquelle les cellules se décrochent, par unité de temps, de la tumeur primitive et des tumeurs secondaires, pour former des métastases. L'équation (1.5) signifie que le taux de métastases provenant d'une tumeur de taille x est proportionnel au nombre de cellules tumorales en contact avec les vaisseaux sanguins. Le paramètre α exprime la façon dont les vaisseaux sanguins sont répartis géométriquement dans la tumeur. Si la vascularisation de la tumeur est superficielle la dimension fractale α sera 2/3 du fait que l'on suppose que la tumeur est de forme sphérique et donc l'aire de sa surface est proportionnelle à $x^{2/3}$, (x est un volume). En revanche si l'on suppose que toute la tumeur est vascularisée de manière homogène on supposera que α vaut 1. On peut résumer le modèle par le schéma suivant 1.5 :

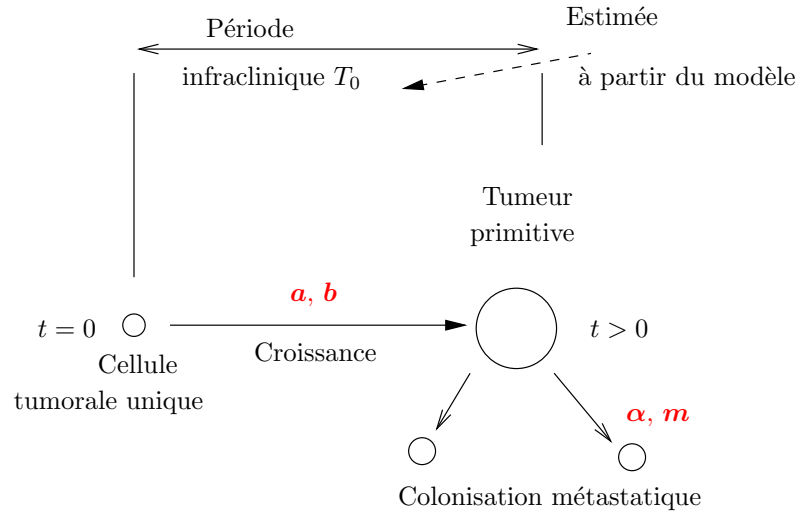


FIGURE 1.5 – Principe du modèle.

Ce qui suit donne une justification heuristique du modèle présenté dans [IKS00]. Si l'on

considère un dx petit, le nombre de métastases de tailles comprises entre x et $x + dx$ vaut :

$$v(t, x)dx.$$

On rappelle que la taille de la tumeur primitive est décrite par l'équation différentielle (1.2). Si Δx est suffisamment petit, le nombre de métastases de tailles comprises entre x et $x + \Delta x$ vaut alors :

$$\mathcal{N}(t, x, x + \Delta x) = v(t, x)\Delta x.$$

Pendant un intervalle de temps Δt , les cellules de taille x deviennent de taille :

$$\hat{x} = x + g(x)\Delta t$$

et celles de taille $x + \Delta x$ deviennent de taille :

$$\widehat{x + \Delta x} = x + \Delta x + g(x + \Delta x)\Delta t.$$

Par conservation de la masse on a que :

$$\mathcal{N}(t, x, x + \Delta x) = \mathcal{N}(t, \hat{x}, \widehat{x + \Delta x}),$$

ainsi, à la date $t + \Delta t$, le nombre de métastases de tailles comprises entre $x + g(x)\Delta t$ et $x + \Delta x + g(x + \Delta x)\Delta t$ vaut d'une part $v(t, x)dx$ et d'autre part :

$$\begin{aligned} \mathcal{N}(t + \Delta t, \hat{x}, \widehat{x + \Delta x}) &= v(x + g(x)\Delta t, t + \Delta t)(x + \Delta x + g(x + \Delta x)\Delta t - x - g(x)\Delta t) = \\ &= v(x + g(x)\Delta t, t + \Delta t)(\Delta x + g(x + \Delta x)\Delta t - g(x)\Delta t). \end{aligned}$$

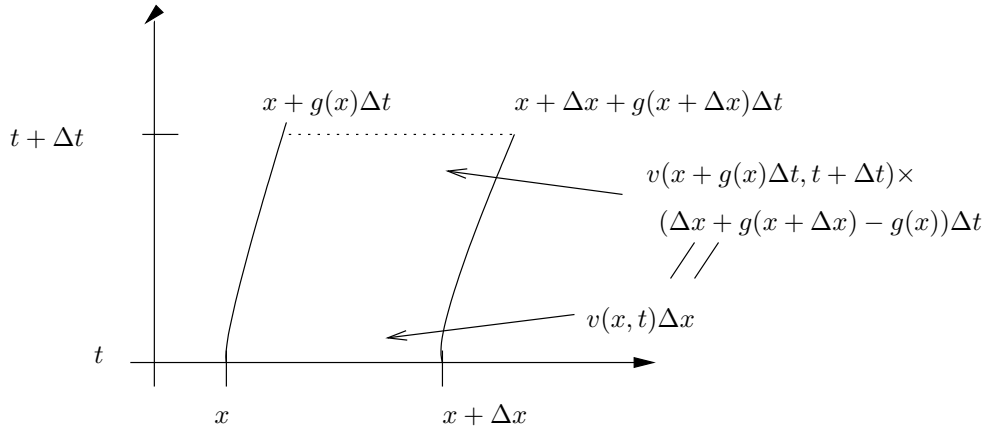


FIGURE 1.6 – Justification heuristique du modèle

Par conséquent, comme :

$$v(t + \Delta t, x + g(x)\Delta t) = v(t, x) + g(x)\Delta t \partial_x v(t, x) + o(\Delta t, \Delta x),$$

et comme

$$g(x + \Delta x) - g(x) = \Delta x g'(x) + o(\Delta x),$$

on en déduit que :

$$(v(t, x) + g(x)\Delta t \partial_x v(t, x) + \Delta t \partial_t v(t, x) + o(\Delta x, \Delta t))(\Delta x + \Delta x g'(x) + o(\Delta x)) = v(t, x)\Delta x$$

et on obtient finalement :

$$\partial_t v(t, x) + \partial_x [g(x)v(t, x)] = 0.$$

1.4 Quelques notions de pharmacologie

1.4.1 Les principaux types de chimiothérapie

La découverte des mécanismes régulant la division cellulaire a été suivie par la recherche de molécules aux propriétés anti-prolifératives. De nombreux composés anti-mitotiques se sont révélés utiles en chimiothérapie du cancer. On peut ainsi classer les produits anti-cancéreux cytotoxiques classiques en cinq grandes catégories :

- **Les agents alkylants**, qui altèrent l'ADN et bloquent ainsi la réplication. Les agents alkylants bloquent essentiellement la transcription de l'ADN au niveau de cet agent aboutissant à l'avortement de la division cellulaire. On distingue les agents alkylants mono-fonctionnels que l'on qualifie de "moutarde azotée" parmi lesquels on trouve des médicaments tels le cyclophosphamide et l'ifosfamide et les alkylants double brin parmi lesquels on trouve les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine) et les nitrosourées telles la carmustine.
- **Les antimétabolites**, qui se substituent aux précurseurs de la synthèse d'acides nucléiques et bloquent la réplication de l'ADN. On peut distinguer principalement deux classes d'antimétabolites : les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le prototype est le méthotrexate et les médicaments leurres. Ces substances leurres se classent en deux catégories.

La première catégorie correspond aux anti-pyrimidiques qui vont ressembler à la cytosine, l'uracile ou la thymine. On trouve ici des médicaments tel que le 5-fluoro uracile (5-FU) qui est le médicament le plus prescrit au monde, en particulier il fait partie de la première ligne de traitement dans le cancer colo-rectal.

La deuxième catégorie correspond aux anti-puriques qui vont donc ressembler à l'adénine ou à la guanine parmi lesquels on va trouver la 6 mercapto-purine ou la thio-guanine.

- **Les inhibiteurs de la topoisomérase** qui sont des enzymes contrôlant la structure topologique de l'ADN. Il y a deux types d'inhibiteurs de la topoisomérase.

Les topoisomérases de type I ne s'intéressent qu'à un seul brin d'ADN et permet le passage d'un brin à l'intérieur d'un "trou" constitué et protégé par la topoisomérase I. Ainsi la reconstitution du brin d'ADN après le clivage est empêchée et la synthèse est donc inhibée. Dans cette classe on trouve l'irinotécan, utilisée en première ligne dans le cancer colo-rectal et le topotécan.

Les topoisomérases de type II se lient aux deux brins d'ADN. Ils créent un orifice et permettent le passage du double brin à travers cet orifice ce qui permet à l'ADN de se dénouer. On trouve dans cette famille l'étoposide (VP16) donné en première ligne de certains cancers bronchiques et le téniposide. On reviendra un peu plus en détail sur l'étoposide dans la suite.

- **Les agents intercalants** : Ce sont des produits issus de fermentation. Le mécanisme initial supposé était une intercalation entre les brins d'ADN du fait de leur structure plane. Il semblerait plutôt que le mécanisme d'action concerne une compétition avec les topoisomérases. Certains produits sont des dérivés de la famille des anthracyclines. On trouve des antibiotiques tels la doxorubicine ou l'épirubicine prescrite dans les carcinomes mammaires. On trouve également des médicaments tels que l'actinomycine D. La toxicité majeure de ces produits est constituée par une atteinte médullaire qui est bien sûr dépendante de la dose administrée.
On va revenir un peu plus en détail sur l'épirubicine car on va s'intéresser dans la suite à des protocoles de chimiothérapie dans le cas du cancer du sein métastatique.
- **Les "poisons" du fuseau mitotique** : Ces substances agissent pendant la mitose elle-même lorsque les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules. Ils agissent donc en inhibant la dépolymérisation (ex : paclitaxel, docétaxel) ou la polymérisation de la tubuline (ex : vinblastine) qui est une protéine structurelle des microtubules, un constituant majeur du cytosquelette. On reviendra un peu plus en détail sur le docétaxel qui appartient à la famille des taxanes. Il est associé à l'épirubicine dans le cas du cancer du sein.

On revient maintenant un peu plus en détail sur trois médicaments qui seront utilisés par la suite dans ce manuscrit. Il s'agit de l'étoposide, de l'épirubicine et du docétaxel.

– L'étoposide :

L'étoposide est un alcaloïde qui inhibe l'entrée en mitose des cellules tumorales par action sur la topoisomérase II qui permet la "détorsade" des deux brins d'ADN, il en résulte une cassure des deux brins. Il est indiqué dans les carcinomes bronchiques à petites cellules et non à petites cellules ainsi que les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. Le traitement est administré essentiellement par voie veineuse. La posologie est variable selon la pathologie traitée, elle est souvent comprise entre 50 et 150 mg/m^2 de trois à cinq jours de suite toutes les trois semaines. La toxicité limitante dans le cas de l'étoposide est la toxicité hématologique. Il existe aussi des toxicités allergiques avec choc anaphylactique et des toxicités cancérigènes avec des leucémies secondaires décrites chez l'adulte traité pendant l'enfance par le VP-16.

– L'épirubicine :

Elle appartient à la classe pharmacocinétique des antibiotiques anthracyclines. L'épirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérases des acides nucléiques. Elle est indiquée dans les carcinomes mammaires, les cancers ovariens ainsi que les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. La posologie moyenne est de 40 à 100 mg/m^2 par cycle. Les cycles sont espacés de trois semaines ou plus en cas de toxicité hématologique. Le traitement est administré par voie intraveineuse.

– Le docétaxel :

Il appartient à la famille des taxanes, c'est un alcaloïde dérivé des aiguilles d'ifs. Le docétaxel stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules stables, il empêche ainsi leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation normale du réseau de microtubules ce qui est indispensable au cours de l'interphase et de la mitose. Il diminue ainsi la quantité disponible de tubuline. Le docétaxel induit la formation de faisceaux de microtubules pendant le cycle cellulaire.

Les indications de ce médicament sont le cancer du sein, en première ligne chez les

patientes présentant une maladie avancée ou en phase métastatique associée avec la doxorubicine et le carcinome pulmonaire. L'administration se fait par voie intraveineuse et la posologie habituelle est de 75 mg/m^2 toutes les trois semaines. La toxicité limitante pour le docétaxel est la toxicité hématologique mais il y a aussi des toxicités allergiques, oedémateuses, neurologiques et dermatologiques.

1.4.2 Pharmacocinétique (PK) [Gib91]

La pharmacocinétique est habituellement définie comme l'étude du sort du médicament dans l'organisme depuis son absorption jusqu'à son élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps.

1.4.2.1 Les quatre fonctions principales

Schématiquement le circuit du médicament dans l'organisme peut-être décomposé en quatre fonctions physiologiques :

1. Une fonction d'absorption qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation sanguine générale,
2. une fonction de distribution, correspondant à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme,
3. une fonction de métabolisme, décrivant la transformation du médicament par l'organisme,
4. une fonction d'élimination, qui correspond aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

1.4.2.2 Quelques notions couramment utilisées

Citons quelques notions fréquemment utilisées en pharmacocinétique :

- La biodisponibilité qui désigne la fraction de médicament administré qui atteint la circulation systémique, elle est principalement liée aux phases d'absorption et de métabolisme.
- Le volume de distribution qui désigne le volume fictif dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang, il est relié à la phase de distribution.
- La clairance, qui représente le volume de sang totalement épuré de la substance par unité de temps (usuellement exprimée en litre par heure). Elle reflète les phases de métabolisme et d'élimination.
- La demi-vie, c'est le temps nécessaire pour que la moitié de la quantité de substance introduite dans l'organisme soit éliminée. Elle est liée aux phases d'élimination et de métabolisme.

1.4.2.3 Méthodes de modélisation en PK

L'approche compartimentale est l'outil de base pour modéliser la pharmacocinétique des médicaments. Elle consiste à représenter l'organisme sous forme de compartiments fictifs

dans lequel le médicament circule. Ces compartiments n'ont pas obligatoirement de fondement anatomique. Les modèles les plus simples ne comportent qu'un seul compartiment, mais en général ils en comportent plusieurs, dans la suite certains modèles à trois compartiments seront utilisés. Au sein d'un compartiment la concentration en médicament est homogène. Chaque compartiment peut-être caractérisé par un volume, celui-ci restant sans réalité physiologique.

Les flux de médicament entre les compartiments sont représentés par des constantes de transfert, de même que l'élimination et l'absorption ; ces constantes sont appelées paramètres PK. Les quantités de médicament présentes dans les différents compartiments et leur évolution au cours du temps peuvent alors être décrites par un système d'équations différentielles ordinaires.

1.4.2.4 Estimation des paramètres et pharmacocinétique de population [SVRP+94]

De la même manière que l'on peut s'attacher à décrire le comportement d'un médicament chez un patient précis, il est possible de s'intéresser à la pharmacocinétique au sein d'un groupe de patients. Cette étude de population permet de cerner la variabilité de la réponse au traitement et donc de prévoir le risque d'échec ou de toxicités. La pharmacocinétique de population permet d'exploiter l'expérience acquise sur un groupe de patients donné afin d'optimiser le traitement des patients à venir.

Lors d'une étude de population, les paramètres pharmacocinétiques de chaque patient sont estimés. Deux principales méthodes sont utilisées :

- Les méthode en deux étapes : dans une première étape on cherche à estimer les paramètres de chaque patient puis dans une seconde étape on identifie la distribution des paramètres étudiés.
- Les méthodes en une étape : elles permettent une estimation directe de la distribution des paramètres, sans passer par une étape préalable d'estimation des paramètres individuels.

La plupart de ces méthodes sont utilisées au sein de logiciels, par exemple le logiciel NONMEM (Nonlinear Mixed-Effect Modeling) [BS80].

Ainsi, tous les paramètres peuvent alors être décrits par leur distribution, reflet de leur variabilité au sein de la population. Cette information sur la variabilité inter-individuelle peut être utilisée telle quelle ou bien résumée sous la forme des deux principaux moments statistiques : moyenne et écart type. Ceci permet de distinguer deux types d'approche :

- les approches paramétriques qui posent une hypothèse *a priori* sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques (en général hypothèse de normalité ou lognormalité) dans la population.
- les approches non paramétriques qui ne posent aucune hypothèse *a priori* sur la forme des distributions et peuvent ainsi identifier des distributions non classiques (par exemples mixtures entre distribution normale et lognormale)

Notons que l'information nécessaire à la construction des modèles pharmacocinétiques est apportée par les mesures des concentrations en médicament réalisées chez les patients. Dans tous les cas ces mesures sont entachées d'erreur et il est utile de connaître et de quantifier l'erreur de la méthode de dosage afin de pondérer chaque mesure de concentration par son incertitude.

Enfin soulignons l'utilisation courante de *covariables*. Lors de la construction d'un modèle

il est parfois possible d'identifier des relations statistiques entre certains paramètres pharmacocinétiques et des variables physiologiques (nommées *covariables*) mesurées chez les patients. Par exemple, il est parfois possible d'établir un lien entre le paramètre d'élimination et la clairance de la créatinine qui est un des marqueurs de la fonction rénale chez les patients ou encore, le volume de distribution peut être parfois relié au poids corporel.

Ce type de modélisation pharmaco-statistique permet de moduler la valeur des paramètres pharmacocinétiques en fonction de variables physiologiques aisément mesurables.

1.4.3 Pharmacodynamie (PD)

De façon générale, la pharmacodynamie s'intéresse à la réponse d'un système biologique à l'effet des médicaments. Un médicament possède dans l'organisme une ou plusieurs cibles d'action, plus ou moins bien identifiées. L'interaction du médicament avec sa cible se traduit par un ou plusieurs effets qui peuvent être mesurables ou non. Comme en PK, des modèles mathématiques sont proposés pour décrire les observations PD. L'approche de population peut également être appliquée pour analyser un ensemble de données PK-PD enregistrées sur plusieurs individus.

1.5 Prise en compte d'un traitement par chimiothérapie

Dans le dernier chapitre il sera montré que le modèle (1.4) offre déjà des possibilités intéressantes en termes de quantification du risque métastatique en fonction des paramètres caractéristiques de la tumeur étudiée. L'objectif de cette thèse ne s'arrête pas à l'exploration du modèle (1.4). En effet, dans le chapitre 3, l'équation (1.4) sera enrichie, afin de prendre en compte l'effet d'un traitement par chimiothérapie. Une idée naturelle est d'intégrer dans les équations un terme traduisant l'action des médicaments considérés. Ce terme doit dépendre de la concentration circulante du médicament au cours du temps, ce qui nécessite une bonne connaissance des modèles pharmacocinétiques des médicaments utilisés. Le modèle ainsi obtenu, résultant d'un couplage d'une EDP issue de l'équation (1.4) modifiée et d'un système d'équations différentielles ordinaires, offre un outil performant pour simuler l'impact d'un traitement sur l'ensemble des sites tumoraux (primitif et métastatiques); la finalité de ces études est de décrire les meilleures stratégies de traitement afin de minimiser le risque de développer des métastases à long terme, après le traitement. Ces deux points seront détaillés dans le chapitre 4.

1.5.1 Le modèle modifié pour la prise en compte du traitement

La chimiothérapie détruit les cellules en division, l'idée utilisée ici est de traduire cette destruction en soustrayant un terme dépendant de la concentration circulante du médicament et de la taille tumorale à la vitesse de croissance tumorale $g(x)$. Ainsi la nouvelle vitesse $G(t, x)$ est modulée en fonction du traitement par l'introduction d'un terme de perte. Il s'ensuit que

l'EDP introduite précédemment devient :

$$(1.6) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t}v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}[G(t, x)v(t, x)] = 0, & t > 0, \quad x \in]1, b[. \\ G(t, 1)v(t, 1) = \int_1^b \beta(x)v(t, x) dx + \beta(x_p(t)), \\ v(0, x) = 0. \end{cases}$$

La fonction x_p est maintenant solution de l'équation différentielle :

$$(1.7) \quad \frac{d}{dt}x_p(t) = G(t, x_p(t)) = g(x_p(t)) - h(c^*(t), x_p(t)), \quad x_p(0) = 1,$$

La fonction $c^*(t)$ est la concentration du médicament efficace sur le compartiment tumoral. Le plus simple pour exprimer la fonction de perte h est de poser :

$$h(c^*(t), x) = \gamma x c^*(t),$$

où γ quantifie l'efficacité du médicament sur le compartiment tumoral (son ordre de grandeur peut être quantifiée par des expériences in vitro). Ce choix, prenant en compte le fait que le traitement agit sur les tumeurs de toutes tailles, a l'avantage d'offrir une solution explicite pour l'équation (1.7) (comme dans le cas sans traitement), néanmoins il comporte un inconvénient majeur car, comme il sera vu au chapitre 3, il est nécessaire d'imposer une condition sur la vitesse de croissance G , sans quoi le problème devient mal posé.

Pour pallier ces inconvénients, la fonction h adoptée sera plutôt :

$$\begin{aligned} h(c^*(t), x) &= \gamma(x - \bar{x})c^*(t)H(x - \bar{x}) \\ &\approx \gamma(x - \bar{x})c^*(t)\frac{1}{2}(1 + \tanh(\theta(x - \bar{x}))) \end{aligned}$$

où H est la fonction échelon discontinue de Heaviside qui est approximée par la fonction $\tanh$ qui préserve la continuité. Ce choix, en imposant que le médicament n'agit que sur les tumeurs de taille supérieure ou égale à $\bar{x}$, par exemple $\bar{x} = 10$, permet de s'affranchir des contraintes sur la fonction G . Cette approximation rend en général impossible l'obtention de solutions explicites pour (1.7), il faudra donc avoir recours à des méthodes numériques pour approcher les solutions de cette équation.

1.5.1.1 Modèle pharmacocinétique pour l'étoposide

Un modèle monocompartimental est proposé pour décrire la pharmacocinétique de l'étoposide. Ainsi, la concentration circulante est reliée au débit d'entrée du médicament administré par perfusion via l'équation différentielle suivante :

$$\frac{d}{dt}c_1(t) = -\mu c_1(t) + \frac{u(t)}{V}, \quad c_1(t \leq t_0) = 0,$$

où t_0 est l'instant de début du traitement, $\mu = \frac{cl}{V}$ où cl est la clairance du médicament et V est le volume de distribution dans le compartiment. La constante μ est la constante

d'élimination du médicament, elle est souvent notée aussi k_{el} . La fonction débit d'entrée $u(t)$ peut être modélisée par :

$$u(t) = \frac{d_{i-1}}{t_i - t_{i-1}}, \text{ si } t \in [t_{i-1}, t_i], \quad u(t) = 0 \quad \forall t < t_0.$$

où les d_i correspondent aux doses administrées dans l'intervalle de temps $[t_{i-1}, t_i]$, avec $i = 1, \dots, n$. Plus généralement le débit $u(t)$ est donné par :

$$u(t) = \sum_{i=1}^n \frac{d_{i-1}}{t_i - t_{i-1}} \mathbf{1}_{[t_{i-1}, t_i]}$$

Il s'ensuit que l'expression analytique de la concentration sur $[t_{i-1}, t_i]$ est :

$$\begin{aligned} c_1(t) &= c_1(t_{i-1})e^{\mu(t_{i-1}-t)} + \int_{t_{i-1}}^t \frac{d_{i-1}}{V(t_i - t_{i-1})} e^{\mu(\tau-t)} d\tau \\ &= c_1(t_{i-1})e^{\mu(t_{i-1}-t)} + \frac{d_{i-1}}{V\mu(t_i - t_{i-1})} (1 - e^{\mu(t_{i-1}-t)}) \end{aligned}$$

1.5.1.2 Modèle pharmacocinétique pour l'épirubicine et le docétaxel

Les pharmacocinétiques de l'épirubicine et du docétaxel peuvent être correctement décrites par un modèle à trois compartiments (un compartiment central et deux compartiments périphériques). Le modèle PK est le suivant : on note V le volume de distribution dans le compartiment central et k_e la constante d'élimination. Les constantes d'échange entre le compartiment central et un compartiment périphérique sont représentées par les paramètres k_{1i} et k_{i1} . L'évolution temporelle de la concentration circulante est modélisée par le système d'équations différentielles suivant :

$$(1.8) \left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} c_1(t) = -k_e c_1(t) - k_{12}(c_1(t) - c_2(t)) - k_{13}(c_1(t) - c_3(t)) + \frac{u(t)}{V}, \quad c_1(0) = 0 \\ \frac{d}{dt} c_2(t) = k_{21}(c_1(t) - c_2(t)), \quad c_2(0) = 0 \\ \frac{d}{dt} c_3(t) = k_{31}(c_1(t) - c_3(t)), \quad c_3(0) = 0. \end{array} \right.$$

où les $c_i(t)$ représentent l'évolution des concentrations du médicament dans le compartiment i et $u(t)$ est une fonction connue correspondant aux caractéristiques du protocole d'administration.

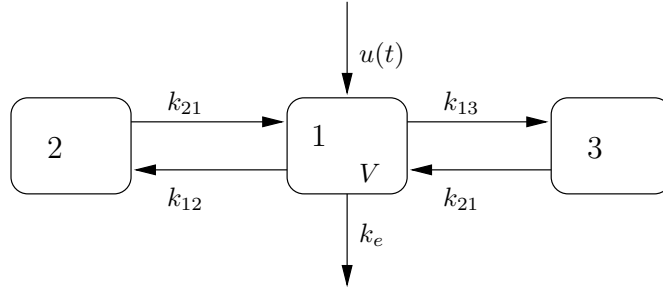


FIGURE 1.7 – Modèle pharmacocinétique à trois compartiments

1.5.1.3 Modèle d'efficacité

On commence par décrire le modèle dit d'*interface* développé dans [MIB⁺08] qui assure le lien entre les concentrations circulantes du médicament et l'apparition des effets pharmacologiques (en termes d'efficacité c'est la réduction tumorale, en termes de toxicité c'est fréquemment l'hématotoxicité). Il est donc possible grâce à ce modèle de faire le lien entre PK et PD. Il transforme les concentrations circulantes $c_1(t)$ (concentration dans le compartiment central) en expositions $y(t)$ responsables des effets PD de toxicité ou d'efficacité. Le modèle d'interface est alors exprimé par l'équation différentielle non linéaire suivante :

$$(1.9) \quad \frac{d}{dt}y(t) = -Ay(t)e^{-By(t)} + (c_1(t) - C)H(c_1(t) - C), \quad y(0) = 0.$$

Il y a trois paramètres intervenant dans ce modèle :

1. A est la constante d'élimination du compartiment d'effet. Quand $A \approx 0$, l'exposition est proportionnelle à l'aire sous la courbe (AUC). En effet si $A \approx 0$ on a :

$$\frac{d}{dt}y(t) \approx (c_1(t) - C)H(c_1(t) - C), \quad y(0) = 0,$$

d'où

$$y(t) \approx \int_0^t (c_1(s) - C)H(c_1(s) - C) ds$$

En revanche lorsque $A \gg 0$, l'exposition est proportionnelle à $c_1(t)$.

2. B est un paramètre associé au mécanisme non linéaire de saturation du compartiment effet. Si $B = 0$, on retrouve le modèle traditionnel du compartiment effet.
3. C est la concentration seuil au delà de laquelle le médicament est efficace, on traduit cela grâce à la fonction de Heaviside H .

Le choix des valeurs numériques de A , B et C rend le modèle capable de donner une exposition qui simulera une toxicité compatible avec l'hématotoxicité observée en PD et rend sensible la réponse PD par rapport aux variations des doses du médicament administré. Ces paramètres dépendent du patient et doivent donc être estimés par des méthodes de population.

Ce modèle d'interface est maintenant greffé au modèle d'EDP décrivant l'évolution des tumeurs métastatiques afin d'obtenir un modèle d'efficacité. Dans les travaux de recherche de

Meille C. [Mei09], le même modèle d'interface a été utilisé pour relier les concentrations circulantes du médicament avec l'hématotoxicité. Il est décrit dans ce paragraphe comment est à nouveau modifiée la vitesse de croissance tumorale pour prendre en compte l'action du médicament par le biais du modèle d'interface. Cette partie sert de support dans la formulation du problème d'adaptation de posologie c'est-à-dire : au cours d'un cycle de chimiothérapie et pour une dose maximale autorisée par cycle, calculer le débit $u(t)$ de manière à ce que l'efficacité soit maximale sans dépasser les contraintes d'hématotoxicité. Par "efficacité" on entend "réduction de la masse tumorale moyenne au cours d'un cycle de chimiothérapie". Ainsi le modèle d'efficacité perturbé par la présence du médicament s'écrit :

$$(1.10) \quad G(t, x) = g(x) - \mathcal{R}_\rho(\mathbf{y}(t))x.$$

Il faut calculer les expositions pour chaque médicament si l'on considère des polychimiothérapies, c'est pour cela que l'on a noté en gras $\mathbf{y}$ car il peut s'agir d'un vecteur comme on va le voir par la suite. Pour les calculs numériques on modifiera légèrement (1.10) en multipliant le terme de perte par une régularisation de la fonction de Heaviside comme on l'a vu dans la section 1.5.1, ce qui donne :

$$(1.11) \quad G(t, x) = g(x) - \frac{1}{2} \mathcal{R}_\rho(\mathbf{y}(t))(x - \bar{x})(1 + \tanh(\theta(x - \bar{x}))).$$

Dans l'expression (1.11), g représente toujours la fonction de Gompertz donnée par (1.1). La fonction $\mathcal{R}_\rho$ paramétrisée par ρ décrit la manière dont agit le médicament. La fonction de répartition de la densité de probabilité de Weibull (dont la loi exponentielle est un cas particulier, voir [Sap90]) a été utilisée pour décrire la liaison entre l'exposition et l'effet du médicament sur la tumeur. Dans le cas de deux médicaments cette fonction prend la forme suivante :

$$(1.12) \quad \mathcal{R}_\rho(\mathbf{y}(t)) = \rho_1 \left(1 - e^{-\left(\underline{y}^T(t) \rho_2 \underline{y}(t) \right)^{\rho_3}} \right)$$

où

$$\underline{y}^T(t) = [(y_1(t) - \rho_4)H(y_1(t) - \rho_4), (y_2(t) - \rho_5)H(y_2(t) - \rho_5)].$$

Le paramètre ρ_1 désigne l'effet cytotoxique maximal, ρ_2 est une matrice d'échelle modélisant l'interaction entre les deux médicaments. Les paramètres ρ_4 et ρ_5 quant à eux expriment les seuils au delà desquels l'exposition est efficace respectivement pour le premier et le deuxième médicament et enfin ρ_3 est un paramètre de forme.

La modélisation pharmacodynamique précédente a pour but d'exprimer l'effet réel des médicaments sur la tumeur ; ceci est essentiel pour pouvoir espérer déterminer les protocoles temporels d'administration d'efficacité maximale.

Notons que dans [MIB⁺08] est étudiée la prise en compte des toxicités hématologiques mais ce point n'est pas décrit ici puisqu'on ne s'occupe dans ce travail que de l'aspect efficacité. La formulation générale du problème d'adaptation de posologie regroupe ainsi le modèle PK décrit par le système (1.8) qui possède comme entrée $u(t)$ et le modèle PD qui se décline en trois parties : un modèle d'interface exprimé par (1.9), un modèle d'efficacité décrit par l'équation (1.10) ou (1.11), et enfin un modèle de la chaîne hématopoïétique permettant de décrire et de limiter l'effet toxique des médicaments sur les plaquettes et les neutrophiles.

1.5.2 Quelques exemples de protocoles thérapeutiques

1.5.2.1 Protocoles pour l'étoposide

Dans cette section sont décrits trois protocoles usuels de monochimiothérapie avec administration d'étoposide (VP16) dans le cas d'un cancer bronchique à petites cellules. Le cancer bronchique à petites cellules représente environ 17% de tous les cancers du poumon. Il est caractérisé par une évolutivité rapide et par une grande chimiosensibilité. Il a cependant un pronostic assez défavorable, en particulier lorsque la maladie est déjà diffuse lors de la détection. Les paramètres pour le modèle et les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :

$$\mu = 0.6 \text{ jour}^{-1}, V = 20 \text{ L}.$$

- Protocole P1 :

Une dose de 0.875g est perfusée sur 24h pendant 6 cycles de 21 jours chacun. Dans ce cas la fonction débit d'entrée $u(t)$ est définie par :

$$u(t) = \begin{cases} 0.875 & \text{si } t \in [t_{2i-1}, t_{2i}] \\ 0 & \text{si } t \in]t_{2i}, t_{2i+1}]. \end{cases}$$

La concentration est alors donnée par :

$$c_1(t) = c_1(t_{i-1})e^{\mu(t_{i-1}-t)} + \frac{d_{i-1}}{V(t_{2i} - t_{2i-1})\mu}(1 - e^{(t_{i-1}-t)})\mathbf{1}_{t \in [t_{2i-1}, t_{2i}]}, \quad i = 1, \dots, 6$$

où $d_i = 0.875$ est la dose administrée. On représente dans la figure 1.8 l'allure de la concentration pour ce protocole au cours des 6 cycles de chimiothérapie.

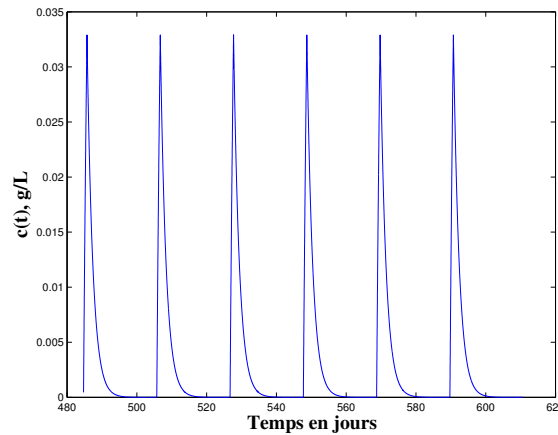


FIGURE 1.8 – Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P1

- Protocole P2 :

Une dose de 0.175 g est perfusée pendant 2 heures aux jours 1 à 5. Pour $i = 1, \dots, 5$ la fonction débit est donc définie par :

$$u(t) = \begin{cases} 0.175 \times 12 & \text{si } t \in [i-1, i-1 + i/12] \\ 0 & \text{si } t \in]i-1 + i/12, i] \\ 0 & \text{si } t \in]5, 21]. \end{cases}$$

L'allure de la concentration au cours du temps est représentée dans la figure 1.9 :

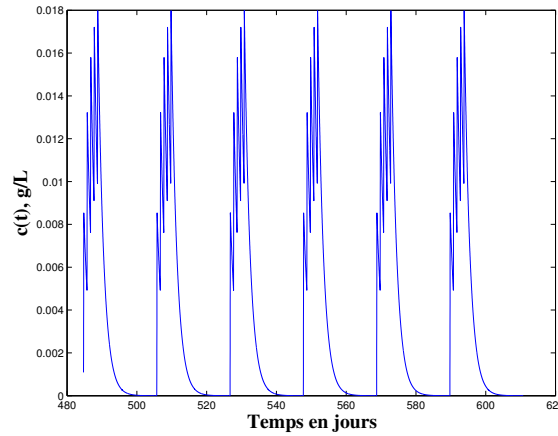


FIGURE 1.9 – Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P2

- Protocole P3 :

Une dose de 0.218 g est perfusée sur 24h aux jours 1,2,3. Pour $i = 1, \dots, 3$ la fonction débit est donc définie par :

$$u(t) = \begin{cases} 0.218 & \text{si } t \in [i-1, i] \\ 0 & \text{si } t \in]3, 21]. \end{cases}$$

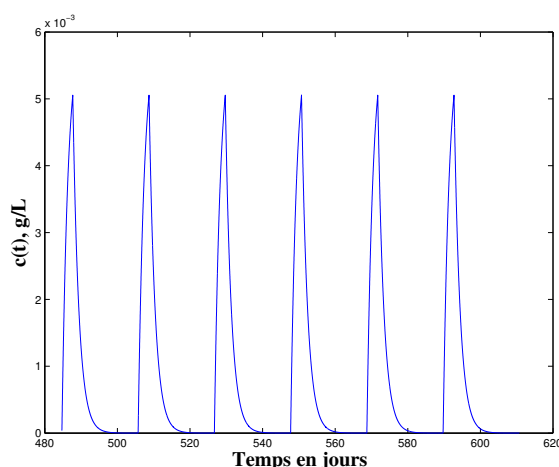


FIGURE 1.10 – Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P3

1.5.2.2 Comparaison de protocoles associant le docétaxel et l'épirubicine

Dans cette section trois protocoles de chimiothérapie sont présentés correspondant à l'association du docétaxel et de l'épirubicine dans le cancer du sein métastatique. Le but visé est de voir l'effet, sur l'état métastatique d'un patient, du protocole "standard" et du protocole optimisé de cette association avec ou sans Growth Colony Stimulating Factor (GCSF). L'optimisation des protocoles a fait l'objet d'une étude menée depuis une dizaine d'années qui a été baptisée Model I (voir [BI01]). L'étude Model I est un essai clinique en phase I, provenant d'un modèle mathématique, dans le traitement du cancer du sein métastatique impliquant une chimiothérapie densifiée sur 14 jours, au lieu des 21 jours habituels, de l'association Docétaxel-Epirubicine (DOC-EPI). Le but de cette étude est de montrer la faisabilité de 6 cycles consécutifs de chimiothérapie. Cet essai conjugue ainsi l'aspect de l'*intensification* et de la *densification* d'une chimiothérapie. Pour l'intensification il faut évaluer le risque des toxicités gradées pour les paliers définis de la dose totale par cycle pour individualiser la posologie, ces paliers sont : 90, 100 et 110 mg. Pour la densification il faut distribuer la dose totale par cycle pour individualiser la posologie. Le protocole d'administration standard DOC-EPI est le suivant :

- Protocole "standard" (PS) : il est décrit par Viens *et al.* dans [VRK⁺01], c'est un protocole sur 21 jours sans administration de GCSF avec une administration de l'EPI et du DOC à 75 mg.m^{-2} , c'est-à-dire 135 mg pour une surface corporelle de 1.8 m^2 . C'est le protocole standard DOC-EPI. L'épirubicine est perfusée en premier pendant 15 minutes, puis on administre une heure plus tard le docétaxel pendant une heure. Il s'avère que les contraintes *relatives* et *absolues* pour l'aplasie résultant de ce protocole ne sont pas respectées (voir [MIB⁺08]). Il faut donc rechercher un protocole d'administration qui permet de respecter ces contraintes.

Les chimiothérapies entraînent souvent, comme on l'a souligné, une aplasie médullaire. L'aplasie est caractérisée par une baisse transitoire du taux circulant des différentes lignées hématologiques atteintes par le médicament. On décrit la gravité de l'aplasie par sa durée et sa profondeur. On rencontre fréquemment deux types de toxicité : la *neutropénie* qui est la diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) et la *thrombocytopénie* qui correspond à la

diminution des plaquettes. La thrombocytopénie est liée à un risque hémorragique alors que la neutropénie est associée à un risque infectieux. Les polynucléaires neutrophiles sont des acteurs clé dans la défense immunitaire, leur absence ou leur importante diminution rend le patient très vulnérable à des germes usuellement inoffensifs. Il est donc important de limiter ces toxicités, il faut ainsi limiter l'aplasie en profondeur et en durée, et de plus la récupération doit être assez importante afin d'entreprendre un nouveau cycle. Il faut par conséquent respecter les trois contraintes suivantes :

1. Respecter une valeur minimale des PNN au cours du cycle (contrainte absolue).
2. Respecter un temps maximal au cours duquel le patient est exposé au risque infectieux (contrainte relative).
3. Obtenir à la fin du cycle un statut hématologique suffisant (contrainte de récupération).

Ces contraintes sont résumées dans la figure 1.11 :

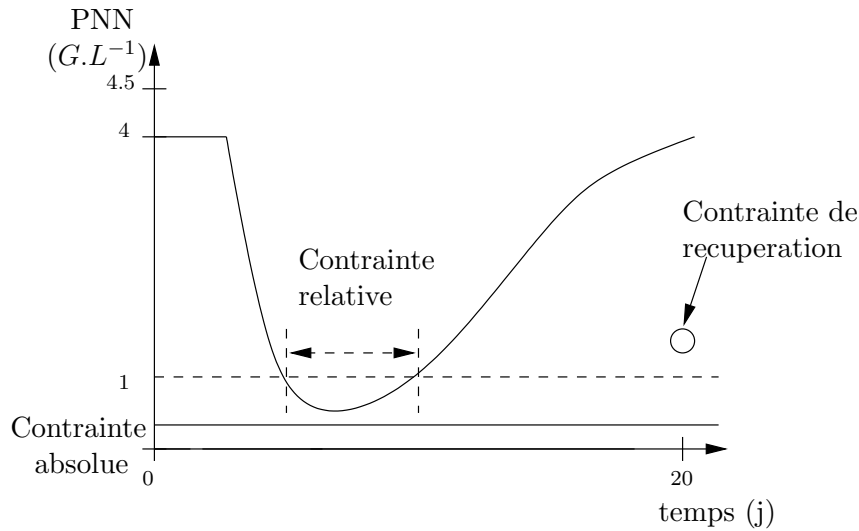


FIGURE 1.11 – Représentation des différentes contraintes pendant une aplasie

Il faut donc obtenir un protocole d'administration compatible avec ces contraintes. Pour ce faire des NFS (numération de formule sanguine) sont pratiquées pendant le traitement qui donnent ainsi des observations à partir desquelles peut être développé un modèle pharmacodynamique (PD) qui décrit l'évolution des polynucléaires. Pour une description de ce modèle on peut consulter [Mei09]. Les deux protocoles optimisés obtenus dans l'étude sont les suivants :

- Protocole optimisé sans GCSF (PO) : comme décrit dans [Mei09] : l'ordre d'administration des médicaments change avec le DOC le premier jour et l'EPI 24 heures plus tard et il est nécessaire de réduire les doses précédentes qui passent à 87.4 mg pour le DOC et 92.5 mg pour l'EPI. Cela montre que pour pouvoir administrer la totalité de la dose planifiée sans risque toxique pour le patient il est nécessaire de donner en complément des facteurs de croissance hématopoïétiques de type GCSF.
- Protocole optimisé avec GCSF (POG) : c'est le protocole utilisé dans le cadre de l'étude Model I. Le protocole optimal de référence pour les paliers de 90, 100 et 110 mg est le

suivant : les administrations peuvent être effectuées dans la journée de entre 9h00 et 19h00. Elles sont composées de modules standard d'injection d'EPI par perfusion de 15 minutes puis une heure plus tard on injecte le DOC pendant une heure. Ce module d'administration peut être répété trois fois dans la journée à 9h00, 13h00 et 17h00. Le GCSF, quant à lui, est administré pendant 8 jours consécutifs entre J_4 et J_{11} . Ce protocole est résumé dans le tableau 1.1 :

Jours	Heures	Médicament	90 mg	100 mg	110 mg
J_1	1h00-2h00	DOC	60	60	50
	9h00-10h00	DOC	30	40	30
J_2	25h00-26h00	DOC			30
	32h00-32h15	EPI	80	80	
J_3	48h00-48h15	EPI	10	20	80
	56h00-56h15	EPI			30

TABLE 1.1 – Protocoles optimisés de l'association DOC-EPI pour des cycles de 14 jours avec GCSF

Les valeurs numériques des différents paramètres qui ont été utilisés dans le modèle d'interface, le modèle d'efficacité ainsi que les paramètres PK du DOC et de l'EPI sont les suivants :

– Paramètres du modèle d'interface :

$$\begin{aligned} A_1 &= A_2/2 = 1.0 \text{ } j^{-1} \\ B_1 &= B_2/2 = 1.5 \cdot 10^{-2} \text{ } ng^{-1}.ml \\ C_1 &= C_2 = 1.0 \text{ } ng \cdot ml^{-1} \end{aligned}$$

– Paramètres du modèle d'efficacité :

$$\begin{aligned} \rho_1 &= 0.5 \text{ } j^{-1} \quad \rho_4 = 20 \text{ } ng \cdot ml^{-1} \quad \rho_5 = 0.1 \text{ } ng \cdot ml^{-1} \\ \rho_2 &= \begin{bmatrix} 121 & 39.6 \\ 39.6 & 36 \end{bmatrix} \cdot 10^{-6} \text{ } ng^{-2}.ml^2 \quad \rho_3 = 0.45. \end{aligned}$$

– Paramètres PK du Docétaxel :

$$\begin{aligned} V_{Doc} &= 7.4 \text{ } L & k_{12} &= 2.544 \cdot 10^1 \text{ } j^{-1} & k_{13} &= 3.024 \cdot 10^2 \text{ } j^{-1} \\ k_e &= 1.248 \cdot 10^2 \text{ } j^{-1} & k_{21} &= 3.624 \cdot 10^1 \text{ } j^{-1} & k_{31} &= 2.016 \text{ } j^{-1} \end{aligned}$$

– Paramètres PK de l'Epirubicine :

$$\begin{aligned} V_{Epi} &= 10.8 \text{ } L & k_{12} &= 4.386 \cdot 10^1 \text{ } j^{-1} & k_{13} &= 2.066 \cdot 10^2 \text{ } j^{-1} \\ k_e &= 1.614 \cdot 10^2 \text{ } j^{-1} & k_{21} &= 3.109 \cdot 10^1 \text{ } j^{-1} & k_{31} &= 1.496 \text{ } j^{-1} \end{aligned}$$

Dans les figures 1.12 ci-dessous il est représenté les concentrations (PK) et les expositions (PD) pour les protocoles PS et POG sur un cycle de 21 jours pour PS et un cycle densifié de 14 jours pour POG.

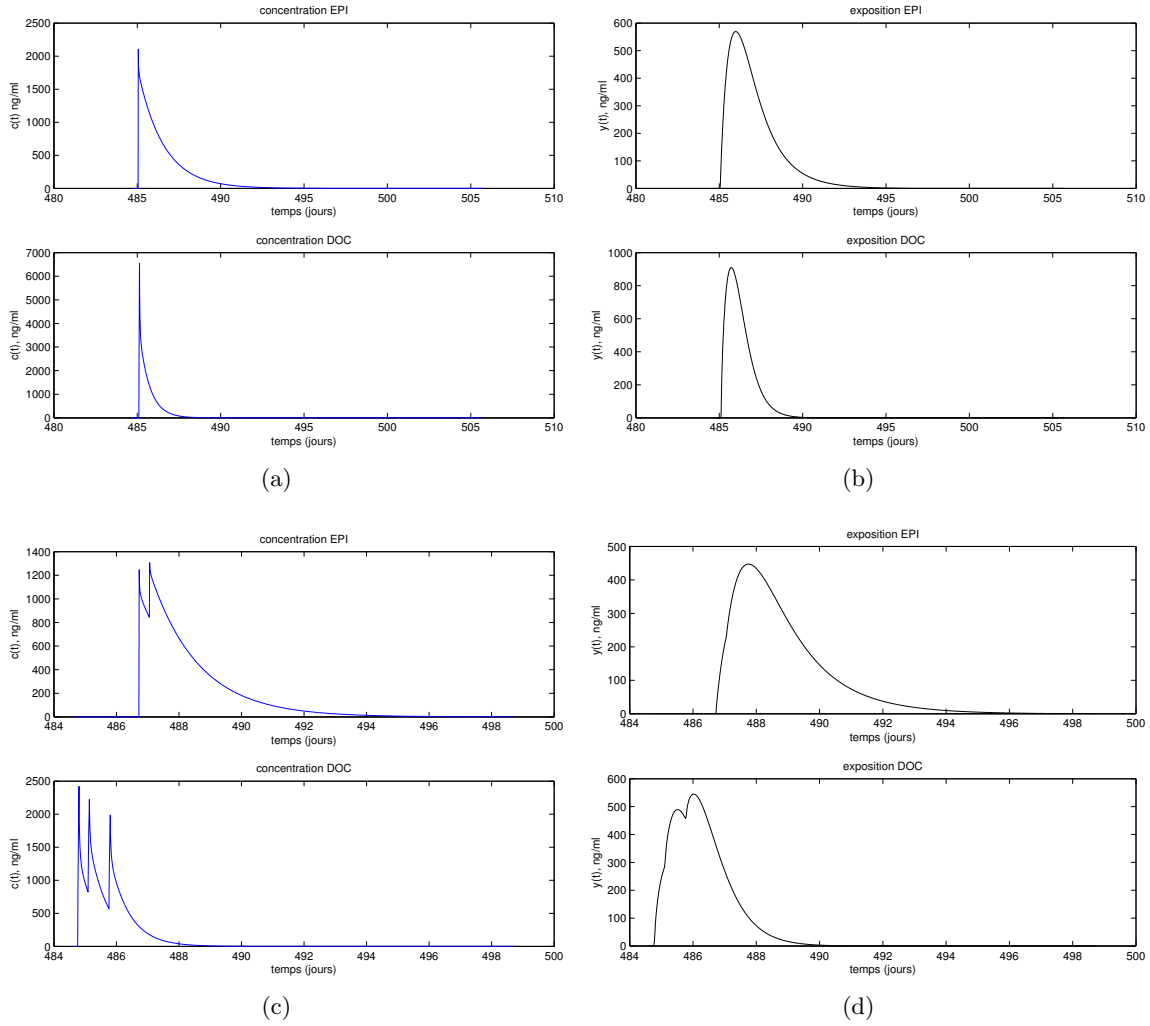


FIGURE 1.12 – 1.12(a) : Concentrations EPI-DOC pour le PS 1.12(b) : Exposures EPI-DOC pour le PS , 1.12(c) : Concentrations EPI-DOC pour le POG, 1.12(d) : Exposures EPI-DOC pour le POG.

La figure 1.13 représente l'allure de la fonction d'efficacité $\mathcal{R}_\rho$ pour les protocoles standard et optimisé avec GCSF.

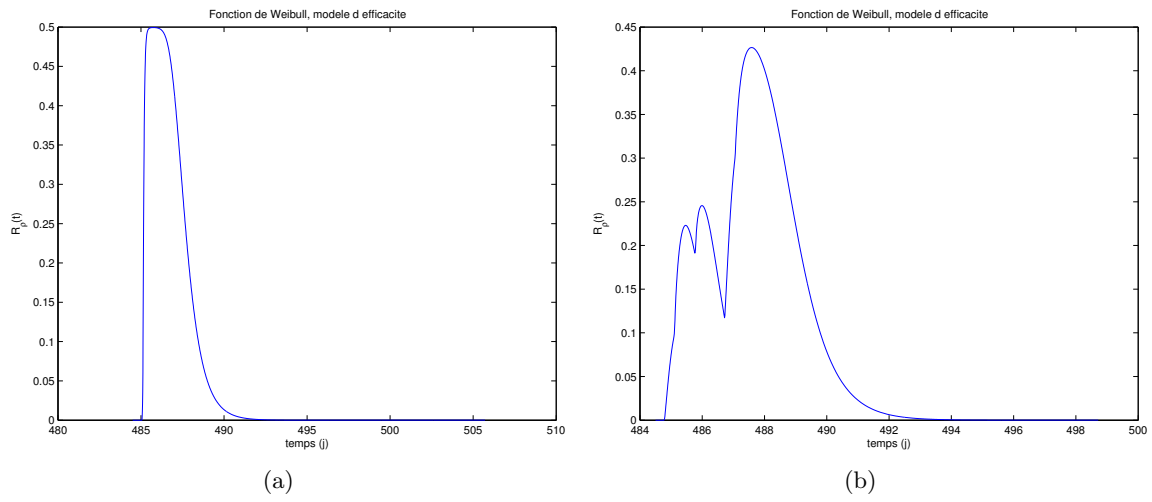


FIGURE 1.13 – 1.13(a) : $\mathcal{R}_\rho$ pour le PS, 1.13(b) : $\mathcal{R}_\rho$ pour le POG

Chapitre 2

Étude théorique et numérique du modèle sans traitement

Les résultats présentés dans ce chapitre ont, en grande partie, fait l'objet d'une publication parue dans *Mathematical Biosciences*, (voir [BBHV09]).

2.1 Analyse mathématique du modèle sans traitement

On s'intéresse dans cette partie à l'étude théorique de l'équation de Mac Kendrick-Von Foerster. Dans cette section une approche semi-groupe sera mise en oeuvre qui donne un cadre agréable pour étudier l'existence, l'unicité ainsi que le comportement asymptotique des solutions de ce système. On peut trouver dans [Per07] une étude différente du comportement asymptotique pour ce même type d'équations dans le cas d'un taux de croissance constant, qui utilise la méthode dite d'entropie relative généralisée, on peut aussi voir à ce sujet [MMB05]. On trouvera dans [DGL09] une autre approche pour l'étude de l'existence en considérant des solutions à valeurs mesure. L'équation (1.4) est un cas particulier du système suivant :

$$(2.1) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [g(x)v(t, x)] = 0, & t > 0, x \in]1, b[\\ g(1)v(t, 1) = \int_1^b \beta(x)v(t, x)dx + f(t), & t > 0 \\ v(0, x) = v_0(x). \end{cases}$$

On fait les hypothèses suivantes sur les fonctions g , β , f et v_0 :

$$(H_1) \quad g \in \mathcal{C}^1([1, b[) \text{ strictement positive sur } [1, b[\text{ et } g(b) = 0.$$

$$(H_2) \quad \beta \in L^\infty([1, b]) \text{ et strictement positive et croissante sur } [1, b].$$

$$(H_3)$$

Soit $T > 0$, il existe deux constantes M_1 et M_2 strictement positives telles que $\forall x \in]1, b[, M_1 \leq \beta(x) \leq M_2$,

$$(H_4) \quad f \in \mathcal{C}^1([0, T]),$$

$$(H_5) \quad \int_1^b \frac{\beta(x)}{g(x)} dx = +\infty.$$

$$(H_6) \quad v_0 \geq 0.$$

Ces hypothèses sont évidemment satisfaites dans le cas du modèle introduit dans [IKS00] c'est-à-dire lorsque g est donnée par (1.2) et β est donnée par (1.5).

2.1.1 Le théorème d'existence et d'unicité

On énonce dans cette section le résultat d'existence et d'unicité pour les solutions de (2.1). Ce résultat fait référence aux notions de solutions fortes et faibles définies comme suit :

Définition 2.1.1

Soit $T > 0$, on appelle **solution forte** du problème (2.1) sur $[0, T]$, une fonction $v \in \mathcal{C}^1([0, T]; L^1([1, b]))$ telle que $v \in X_T$ où

$$X_T = \left\{ u \in \mathcal{C}^1([0, T], L^1([1, b])), gu \in \mathcal{C}([0, T]), W^{1,1}([1, b]), \right. \\ \left. g(1)u(t, 1) = \int_1^b \beta(x)u(t, x)dx + f(t), \forall t \in [0, T] \right\}$$

Les solutions faibles sont quant à elles définies de la manière suivante :

Définition 2.1.2

On appelle **solution faible** du problème (2.1) sur $[0, T]$, une fonction $v \in \mathcal{C}([0, T]; L^1([1, b]))$ qui vérifie pour toute fonction $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([0, T] \times [1, b])$:

$$(2.2) \quad \int_0^T \int_1^b v(\partial_t \varphi + g \partial_x \varphi) dx dt + \int_1^b v_0(x) \varphi(0, x) dx - \int_1^b v(T, x) \varphi(T, x) dx \\ - \int_0^T \varphi(t, 1) \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx dt - \int_0^T \varphi(t, 1) f(t) dt = 0$$

On va s'attacher à démontrer le théorème d'existence et d'unicité suivant pour le système (2.1) :

Théorème 2.1.3 (Existence et unicité)

Quel que soit $v_0 \in L^1([1, b])$ et $f \in L^1([0, T])$, il existe une unique solution faible $v \in \mathcal{C}([0, T]; L^1([1, b]))$ du système (2.1) donnée par :

$$(2.3) \quad v(t) = e^{tA} v_0 + \mathcal{T}f(t).$$

Si de plus $v_0 \in X_T$ et si $f \in \mathcal{C}^1([0, T])$ tel que $f(0) = g(1)v_0(1) - \int_1^b \beta(y)v_0(y)dy$, il existe une unique solution forte v , encore donnée par (2.3).

Pour montrer l'existence de solutions au problème (2.1) on remarque que l'on peut écrire une solution v comme $v = v_1 + v_2$ où v_1 est la solution du problème homogène associé à (2.1), (c'est-à-dire $f = 0$) et v_2 est la solution du problème avec une donnée initiale nulle, ($v_0 = 0$). La solution v_1 associée au problème homogène sera construite par une approche semi-groupe alors que l'on utilisera un argument de point fixe pour la solution v_2 . Dans l'optique de l'étude du problème homogène on va définir et étudier dans la section suivante 2.1.2 l'opérateur de transport et son domaine $(A, D(A))$.

2.1.2 Propriétés spectrales de l'opérateur $(A, D(A))$.

On introduit maintenant l'opérateur de transport noté A ainsi que son domaine $D(A)$:

$$A = -\partial_x(g(x).),$$

$$D(A) = \left\{ v \in L^1([1, b]), gv \in W^{1,1}([1, b]) (gv)(1) = \int_1^b \beta(x)v(x) dx \right\}.$$

Dans l'étude de l'existence de solutions du problème homogène on utilisera de manière essentielle la première valeur propre de l'opérateur A ainsi que l'opérateur adjoint A^* qui nécessite pour être bien défini la densité du domaine $D(A)$ dans $L^1([1, b])$. Ces propriétés seront également fondamentales pour l'étude du comportement asymptotique. On va donc en premier lieu établir les propriétés spectrales de cet opérateur.

On note $\sigma_p(A)$ le spectre ponctuel de A c'est-à-dire l'ensemble des valeurs propres de $(A, D(A))$. On va montrer qu'il existe une unique valeur propre réelle positive de cet opérateur. On a le théorème suivant :

Théorème 2.1.4

Il existe une unique valeur propre réelle $\lambda_0 \in]0, +\infty[$ de l'opérateur $(A, D(A))$. Plus précisément on a l'estimation :

$$(2.4) \quad M_1 < \lambda_0 < M_2$$

De plus, il existe $\varepsilon > 0$ tel que :

$$\sigma_p(A) \subset \{0 < \operatorname{Re} \lambda < \lambda_0 - \varepsilon\} \cup \{\lambda_0\}.$$

Cette valeur propre est appelée paramètre de Malthus et c'est l'unique solution réelle de :

$$(2.5) \quad F(\lambda) := \int_1^b \frac{\beta(x)}{g(x)} e^{-\int_1^x \frac{\lambda}{g(y)} dy} dx = 1.$$

Preuve :

Etape 1 :

On a que $\lambda \in \sigma_p(A)$ si et seulement si il existe $V \neq 0$ tel que :

$$\begin{cases} V \in D(A) \\ AV = \lambda V, \end{cases}$$

Par définition de A cela revient à résoudre l'équation différentielle :

$$AV = \partial_x(g(x)V) = -\lambda V, \text{ dans } [1, b[$$

dont les solutions sont données par :

$$(2.6) \quad V(x) = \frac{g(1)V(1)}{g(x)} e^{-\int_1^x \frac{\lambda}{g(y)} dy}.$$

En utilisant la condition au bord,

$$g(1)V(1) = \int_1^b \beta(x) V(x) dx$$

il vient :

$$(2.7) \quad g(1)V(1) = \int_1^b g(1)V(1) \frac{\beta(x)}{g(x)} e^{-\int_1^x \frac{\lambda}{g(y)} dy} dx$$

On remarque que la fonction gV définie par (2.6) est dans $W^{1,1}(]1, b[)$ et que $gV(b) = 0$ si et seulement si $\operatorname{Re} \lambda > 0$. De plus en utilisant l'expression de g il vient :

$$e^{-\lambda \int_1^x \frac{dy}{ay \ln \frac{b}{y}}} = \left(\frac{\ln \frac{b}{x}}{\ln b} \right)^{\frac{\lambda}{a}},$$

et donc,

$$V(x) = \frac{V(1)}{x} \left(\frac{\ln \frac{b}{x}}{\ln b} \right)^{\frac{\lambda}{a}-1}.$$

Ainsi $V \in L^1(]1, b[)$ si et seulement si $\operatorname{Re} \lambda > 0$, donc pour que $\operatorname{Re} \lambda$ appartienne au spectre de $(A, D(A))$ il faut qu'elle soit positive. On remarque de plus que si $V(1) = 0$ alors $V = 0$, donc la condition $V(1) \neq 0$ assure que $\dim(\ker(A - \lambda I)) = 1$ et $V \neq 0$.

On déduit de ce qui précède que $\lambda \in \mathbb{C}$ est une valeur propre $(A, D(A))$ si et seulement si $\operatorname{Re} \lambda > 0$ et de (2.7) il vient :

$$(2.8) \quad F(\lambda) := \int_1^b \frac{\beta(x)}{g(x)} e^{-\int_1^x \frac{\lambda}{g(y)} dy} dx = 1.$$

On introduit maintenant la fonction G définie par :

$$(2.9) \quad G(x) = \int_1^x \frac{dy}{g(y)}.$$

Les propriétés (H1) sur la fonction g impliquent que la fonction G est strictement décroissante, de classe $\mathcal{C}^1$ et bijective de $]1, b[$ sur $]0, +\infty[$. Comme $G'(x) \neq 0, \forall x \in]1, b[$, G est un $\mathcal{C}^1$ difféomorphisme. On peut réécrire $F(\lambda)$ de la façon suivante :

$$F(\lambda) = \int_0^{+\infty} \beta(G^{-1}(y)) e^{-\lambda y} dy.$$

En posant, $\theta = \beta \circ G^{-1}$, on remarque que :

$$F(\lambda) = \int_0^{+\infty} \theta(y) e^{-\lambda y} dy.$$

Comme F est la transformée de Laplace de $\theta = \beta \circ G^{-1} \in L^\infty(]0, \infty[)$, on déduit que F est bien définie et **holomorphe**, (propriété de la transformée de Laplace) dans le demi plan complexe $\Omega = \{\lambda \in \mathbb{C}, \operatorname{Re} \lambda > 0\}$. Ainsi les solutions de l'équation $F(\lambda) = 1$ sont toutes isolées. Finalement on peut écrire V de la façon suivante :

$$V(G^{-1}(x)) = g(1)V(1)G'(G^{-1}(x))e^{-\lambda x}, \forall x \in]0, +\infty[.$$

Étape 2 :

Il existe une unique valeur propre réelle λ_0 de $(A, D(A))$.

On va regarder les solutions de l'équation (2.8) sur la droite réelle. Comme F est strictement décroissante, si $F(0) < 1$, alors pour tout $\lambda > 0$ il vient que $F(\lambda) < 1$ et donc dans ce cas il n'y a pas de valeur propre. Considérons le cas où $F(0) > 1$, la fonction F étant continue et strictement décroissante sur $]0, +\infty[$ on voit que :

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} F(\lambda) = 0.$$

D'après le théorème des valeurs intermédiaires, l'équation (2.8) admet une unique solution $\lambda_0 \in \mathbb{R}^+$.

Comme $\lambda_0 > 0$, on va montrer que $\ker(A - \lambda_0 I) = \mathbb{R}V$ pour V défini par (2.6). Comme $V(1) \in \mathbb{R}$ est arbitraire, dans la suite on prendra $V(1) > 0$.

On montre maintenant l'estimation (2.4) sur λ_0 . D'après (2.8), on a :

$$F(\lambda_0) = \int_0^{+\infty} \beta(G^{-1}(x)) e^{-\lambda_0 x} dx = 1.$$

Comme $M_1 < \beta(x) < M_2$ pour $x \in]1, b[$, on a que :

$$\frac{M_1}{\lambda_0} < 1 < \int_0^{+\infty} M_2 e^{-\lambda_0 x} dx = \frac{M_2}{\lambda_0},$$

ainsi

$$M_2 < \lambda_0 < M_2.$$

Dans le cas où β est donnée par (1.5), on a que $m < \beta(x) < mb^\alpha$, ainsi l'estimation précédente devient :

$$m < \lambda_0 < mb^\alpha.$$

Comme on va le voir dans la suite, λ_0 donne le comportement asymptotique des solutions de (2.1).

Étape 3 :

Il existe une unique valeur propre dont la partie réelle vaut λ_0 .

Soit λ_0 la solution réelle de $F(\lambda_0) = 1$. Si $\lambda = \lambda_0 + i\alpha$, $\alpha \in \mathbb{R}$, est une valeur propre de $(A, D(A))$ puisque $\theta = \beta(G^{-1})$ est une fonction réelle on a :

$$F(\lambda) = 1 \text{ si et seulement si } \begin{cases} \int_0^\infty \theta(x)e^{-\lambda_0 x} \cos(\alpha x) dx = 1 \\ \int_0^\infty \theta(x)e^{-\lambda_0 x} \sin(\alpha x) dx = 0 \end{cases}$$

Comme $F(\lambda_0) = 1$, on peut déduire que :

$$(2.10) \quad \int_0^\infty \theta(x)e^{-\lambda_0 x} (1 - \cos(\alpha x)) dx = 0.$$

En prenant en compte que $\theta > 0$ presque partout, (2.10) peut être vérifié si et seulement si $1 - \cos(\alpha x) = 0$, pour tout $x \in \mathbb{R}$. On a donc que $\alpha = 0$.

Étape 4 :

Il n'y a pas de valeur propre de partie réelle plus grande que λ_0 .

En effet si $\lambda \in \{Re \lambda > \lambda_0\}$, alors $|F(\lambda)| < F(\lambda_0) = 1$ et donc $\lambda \notin \sigma_p(A)$.

Étape 5 :

Il existe au plus un nombre fini de valeurs propres de parties réelles appartenant à un compact de $]0, \lambda_0[$ et il existe $\varepsilon > 0$ tel que $\sigma_p(A) \setminus \{\lambda_0\} \subset \{0 < Re \lambda \leq \lambda_0 - \varepsilon\}$.

Soit $\lambda = a + ib$ avec $0 < a < \lambda_0$,

$$F(\lambda) = 1 \text{ si et seulement si } \begin{cases} \int_0^\infty \theta(x)e^{-ax} \cos(bx) dx = 1, \\ \int_0^\infty \theta(x)e^{-ax} \sin(bx) dx = 0. \end{cases}$$

D'après le théorème de Riemann-Lebesgue on a :

$$\int_0^\infty \theta(x)e^{-ax} \cos(bx) dx \xrightarrow{b \rightarrow +\infty} 0,$$

uniformément par rapport à a sur tout compact de $\{z \in \mathbb{C}; Re(z) \in (0, \lambda_0)\}$. Donc il existe B tel que $|Im \lambda| > B \Rightarrow F(\lambda) \neq 1$.

Comme les valeurs propres sont toutes isolées, il ne peut en exister qu'un nombre fini sur chaque compact de $\{0 < Re \lambda < \lambda_0\}$, il s'ensuit que :

$$\exists \varepsilon > 0; F(\lambda) = 1 \text{ et } \lambda \neq \lambda_0 \Rightarrow Re \lambda \notin]\lambda_0 - \varepsilon, \lambda_0[.$$

Ainsi $\sigma_p(A) \setminus \{\lambda_0\} \subset \{0 < Re \lambda \leq \lambda_0 - \varepsilon\}$. ■

On en vient maintenant à l'étude de l'adjoint de l'opérateur $(A, D(A))$.

Proposition 2.1.5 (voir [BK89])

Le domaine $D(A)$ est dense dans $L^1([1, b[)$.

Preuve : Soit $f \in \mathcal{C}_c^1(]1, b[)$ et soit $n \in \mathbb{N}^*$. On considère les suites de fonctions suivantes :

$$f_n(x) = \begin{cases} f(x), & \text{si } x \in \left[1 + \frac{1}{n}, b\right], \\ f\left(1 + \frac{1}{n}\right) & \text{si } x = 1 \end{cases}$$

et

$$h_n(x) = \begin{cases} 0, & \text{si } x \in \left[1 + \frac{1}{n}, b\right], \\ -nx + (1 + n) & \text{si } x = 1 \end{cases}$$

On va montrer qu'il existe une suite réelle $(a_n)_n$ définie par :

$$g(1) \left(f\left(1 + \frac{1}{n} + a_n\right) \right) = \int_1^b \beta(x) [f_n(x) + a_n h_n(x)] dx.$$

L'existence de la suite $(a_n)_n$ est garantie si et seulement si :

$$(2.11) \quad a_n = \frac{\int_1^b \beta(x) f_n(x) dx - g(1) f\left(1 + \frac{1}{n}\right)}{g(1) - \int_1^b \beta(x) h_n(x) dx}$$

Par définition de la suite $(h_n)_n$ et comme de plus $\beta \in L^\infty(]1, b[)$, on a :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \int_1^b \beta(x) h_n(x) dx = 0,$$

donc pour n assez grand la propriété (2.11) sera vérifiée. On pose alors :

$$k_n = f_n + a_n h_n,$$

elle vérifie :

$$g(1) k_n(1) = \int_1^b \beta(x) k_n(x) dx,$$

et $k_n \in W^{1,1}(]1, b[)$, k_n est à support compact dans $[1, b[$. La définition de $(a_n)_n$ garantit la condition aux limites, donc $(k_n) \subset D(A)$. On a de plus $f_n \xrightarrow{\frac{L^1}{n}} f$ et $h_n \xrightarrow{\frac{L^1}{n}} 0$ et $(a_n)_n$ bornée, cela implique que $k_n \xrightarrow{\frac{L^1}{n}} f$.

Comme $\mathcal{C}_c^1(]1, b[)$ est dense dans $L^1(]1, b[)$ on en déduit la densité de $D(A)$ dans $L^1(]1, b[)$. ■

On énonce maintenant une proposition concernant l'opérateur adjoint $(A^*, D(A^*))$.

Proposition 2.1.6

L'opérateur adjoint $(A^, D(A^*))$ de $(A, D(A))$ est défini par :*

$$D(A^*) = \left\{ w \in L^\infty(]1, b[); \exists c \geq 0 \text{ tel que} \right. \\ \left. |\langle Av, w \rangle_{L^1, L^\infty}| \leq c \|v\|_{L^1(]1, b[)}, \forall v \in D(A) \right\},$$

et

$$\langle Av, w \rangle_{L^1, L^\infty} = \langle v, A^*w \rangle_{L^1, L^\infty}.$$

ou de manière plus explicite par :

$$(2.12) \quad D(A^*) = \{w \in L^\infty(]1, b[), g\partial_x w \in L^\infty(]1, b[)\}$$

$$(2.13) \quad A^*w(x) = g(x)\partial_x w(x) + \beta(x)w(1), \forall w \in D(A^*)$$

Preuve : Certaines idées de cette preuve viennent d'une communication privée avec Thierry Gallouët.

Posons $K = \{w \in L^\infty(]1, b[), g\partial_x w \in L^\infty(]1, b[)\} \subset D(A^*)$. On va montrer que $K = D(A^*)$ et A^* est donné par (2.12) en utilisant le corollaire VIII.9 dans ([Bre93]).

Proposition 2.1.7

Soit $v \in L^1(]1, b[)$ tel que $gv \in W^{1,1}(]1, b[)$ et $gv(b) = 0$ et soit $w \in L^\infty(]1, b[)$ tel que $gw \in W^{1,\infty}(]1, b[)$. Alors $gvw \in W^{1,\infty}(]1, b[)$ et

$$\partial_x(gvw) = \partial_x(gv)w + \partial_x wgv.$$

De plus on a :

$$\int_1^b \partial_x(gv)w = -(gv)(1)w(1) - \int_1^b vg\partial_x w.$$

- On montre tout d'abord que $K = \{w \in L^\infty(]1, b[), g\partial_x w \in L^\infty(]1, b[)\} \subset D(A^*)$. Soit $w \in K$ et soit $v \in D(A)$, on a d'après ce qui précède :

$$\begin{aligned} \langle Av, w \rangle_{L^1, L^\infty} &= - \int_1^b \partial_x(gv)w dx \\ &= \int_1^b (gv\partial_x w - \beta w(1)v)(x) dx \end{aligned}$$

et donc

$$|\langle Av, w \rangle_{L^1, L^\infty}| \leq \|v\|_{L^1} (\|g\partial_x w\|_{L^\infty} + \|\beta\|_{L^\infty} w(1))$$

En posant $C = \|g\partial_x w\|_{L^\infty} + \|\beta\|_{L^\infty} w(1)$ on obtient :

$$|\langle Av, w \rangle_{L^1, L^\infty}| \leq C \|v\|_{L^1}$$

et donc $v \in D(A^*)$.

- Montrons maintenant l'inclusion réciproque. Si $w \in D(A^*)$, on montre que $v \mapsto \langle g\partial_x w, v \rangle$ est une forme linéaire continue sur L^1 ce qui permettra de conclure en utilisant le théorème de Riesz. On va montrer qu'il existe une constante $c > 0$ telle que

$$(2.14) \quad |\langle g\partial_x w, v \rangle| \leq c\|v\|_{L^1}, \quad \forall v \in \mathcal{C}_c^\infty([1, b[),$$

puis par densité on peut étendre la forme linéaire à tout $L^1([1, b[)$. Soit $v \in \mathcal{C}_c^\infty$, si $v \in D(A)$ alors (2.14) est une conséquence de la définition de $D(A^*)$. Or, en général $v \notin D(A)$, pour s'y ramener on décompose v comme $v = u + w$ et on définit l'ensemble E comme :

$$E = \mathcal{C}_c^\infty([1, b[) \cap \left\{ \int_1^b \beta v = 0 \right\} = \left\{ v \in \mathcal{C}_c^\infty, \int_1^b \beta v = 0 \right\}$$

L'ensemble E est quant à lui inclus dans $D(A)$, en effet soit $v \in E$, on a du fait que $\mathcal{C}_c^\infty([1, b[) \subset L^1([1, b[)$ que $v \in L^1([1, b[)$ et comme $g \in \mathcal{C}^1([1, b[)$ on a aussi évidemment $\partial_x(gv) \in L^1([1, b[)$. Soit $v_1 \in \mathcal{C}_c^\infty([1, b[)$ une fonction fixée telle que $\int_1^b \beta v_1 dx = 1$ (on peut prendre $v_0 \in \mathcal{C}_c^\infty([1, b[)$ quelconque et poser $v_1 = \frac{v_0}{\int \beta v_0}$). On a alors que :

$$v = \underbrace{v - \int_1^b \beta(x)v(x)dx}_{\in E} v_1 + \underbrace{\int_1^b \beta(x)v(x)dx}_{\in \mathbb{R}v_1} v_1$$

En posant $u = \left(v - \int_1^b \beta(x)v(x)dx\right) v_1$ il vient :

$$\partial_x(gv) = \partial_x(gu) + \left(\int_1^b \beta(x)v(x)dx\right) \partial_x(gv_1).$$

Comme $u \in E$ et v_1 est fixée dans $\mathcal{C}_c^\infty$ on déduit que :

$$\begin{aligned} |\langle \partial_x(gv), w \rangle_{L^1, L^\infty}| &\leq c\|u\|_{L^1} + \left| \int_1^b \beta v dx \right| |\langle \partial_x(gv_1), w \rangle| \\ &\leq c\|v\|_{L^1} \end{aligned}$$

donc pour tout $w \in D(A^*)$, il existe $c \geq 0$ tel que pour tout $v \in \mathcal{C}_c^\infty([1, b[)$ on ait :

$$|\langle \partial_x(gv), w \rangle_{L^1, L^\infty}| \leq c\|v\|_{L^1}$$

Comme $(gv) \in \mathcal{C}_c^\infty$ la distribution $\partial_x w$ vérifie $|\langle gv, \partial_x w \rangle| \leq c\|v\|_{L^1}$ et de plus comme $g \in \mathcal{C}^\infty([1, b[)$ on en déduit que pour tout $w \in D(A^*)$:

$$|\langle v, g\partial_x w \rangle| \leq c\|v\|_{L^1}, \quad \forall v \in \mathcal{C}_c^\infty([1, b[),$$

donc $v \mapsto \langle g\partial_x w, v \rangle$ est une forme linéaire sur $L^1([1, b[)$, c'est donc un élément de L^∞ ce qui achève la démonstration. ■

On résume maintenant les propriétés spectrales de $(A, D(A))$ et $(A^*, D(A^*))$ dans la proposition suivante :

Proposition 2.1.8

Il existe un unique triplet $(\lambda_0, \phi, V) \in]0, +\infty[\times D(A^) \times D(A)$ tel que*

$$\begin{cases} AV = \lambda_0 V, & A^* \phi = \lambda_0 \phi \\ \phi > 0, \phi(1) = 1, \text{ et } \int_1^b V(x) \phi(x) dx = 1. \end{cases}$$

On a l'encadrement suivant sur ϕ :

$$(2.15) \quad \frac{\beta(x)}{\lambda_0} \leq \phi(x) \leq \frac{M_2}{\lambda_0},$$

et

$$(2.16) \quad \phi \in C^0([1, b[).$$

Preuve : Il nous reste à montrer la dernière partie concernant l'estimation sur ϕ . Pour cela il faut calculer la fonction propre de $(A^*, D(A^*))$ associée à λ_0 :

On résout l'équation différentielle

$$g(x) \partial_x \phi(x) + \beta(x) = \lambda_0 \phi(x)$$

et on obtient :

$$\phi(x) = e^{\lambda_0 G(x)} \left(\int_x^b \frac{\beta(y)}{g(y)} e^{-\lambda_0 G(y)} dy \right),$$

où G est définie par (2.9). En se rappelant que $\theta = \beta(G^{-1})$, on en déduit que :

$$(2.17) \quad \phi(x) = e^{\lambda_0 G(x)} \left(\int_{G(x)}^{+\infty} \theta(z) e^{-\lambda_0 z} dz \right) > 0.$$

Ainsi $\phi \in C^0([1, b[)$. De plus, comme β est une fonction croissante sur $[1, b]$, on a

$$\beta(x) \frac{e^{-\lambda_0 G(x)}}{\lambda_0} \leq \int_{G(x)}^{+\infty} \theta(z) e^{-\lambda_0 z} dz \leq M_2 \frac{e^{-\lambda_0 G(x)}}{\lambda_0},$$

et donc l'estimation (2.15) s'ensuit immédiatement.

On peut finalement choisir $V(1)$ tel que $\int_1^b V(x) \phi(x) dx = 1$. ■

Ces propriétés nous permettent d'énoncer le théorème suivant :

Théorème 2.1.9

L'opérateur $(A, D(A))$ génère un semi-groupe sur $L^1([1, b[)$ que l'on note e^{tA} .

Preuve :

On va commencer par rappeler quelques propriétés sur les semi-groupes (voir [EN00] pour plus de détails). Soit $(X, \|\cdot\|)$ un espace de Banach :

Définition 2.1.10

On dira que l'opérateur $(A, D(A))$ sur un espace de Banach X est dissipatif si :

$$\|(\lambda I - A)x\| \geq \lambda \|x\|,$$

Le théorème 2.1.9 est une conséquence du résultat suivant :

Théorème 2.1.11 ([EN00])

Soit $(A, D(A))$ un opérateur dissipatif sur un espace de Banach X tel qu'il existe $\lambda > 0$ tel que $(\lambda I - A)$ est surjectif, alors la restriction de A sur $\overline{D(A)}$ génère un semi-groupe de contractions sur $\overline{D(A)}$.

En particulier, les conditions $\overline{D(A)} = X$, $R(\lambda I - A) = X$ pour un certain $\lambda > 0$, et $\exists \omega \in \mathbb{R}$ tel que $(A - \omega I)$ est dissipatif implique que l'opérateur $(A, D(A))$ génère un semi-groupe sur X .

Les deux premiers points sont une conséquence de la proposition 2.1.5. Il reste à vérifier la condition de dissipativité. Il est classique d'obtenir la dissipativité d'un opérateur par un argument de dualité. Si pour tout $x \in X$, on définit l'ensemble dual de x par :

$$J(x) = \{x' \in X'; \langle x, x' \rangle_{X, X'} = \|x\|^2 = \|x'\|^2\},$$

où X' est l'ensemble dual de X il est alors établi dans [EN00] le résultat suivant :

Proposition 2.1.12

$(A, D(A))$ est dissipatif si et seulement si pour tout $x \in D(A)$, il existe $j(x) \in J(x)$ tel que :

$$(2.18) \quad \operatorname{Re} \langle Ax, j(x) \rangle_{X, X'} \leq 0.$$

Rappel de la démonstration :

Supposons que (2.18) soit vérifiée pour $x \in D(A)$, $\|x\| = 1$ et $j(x) \in J(x)$. On a ainsi $\langle x, j(x) \rangle_{X, X'} = \|j(x)\|^2 = 1$ et :

$$\|(\lambda I - A)x\| \geq |\langle \lambda x - Ax, j(x) \rangle| \geq \operatorname{Re} \langle \lambda x - Ax, j(x) \rangle \geq \lambda,$$

quel que soit $\lambda > 0$.

Réciproquement, soit $x \in D(A)$ tel que $\|x\| = 1$ et supposons que $\|(\lambda I - A)x\| \geq \lambda\|x\|$, pour tout $\lambda > 0$. Soit $y'_\lambda \in J(\lambda x - Ax)$ et $z'_\lambda = \frac{y'_\lambda}{\|y'_\lambda\|}$, on a :

$$\begin{aligned} \lambda \leq \|(\lambda I - A)x\| &= \langle (\lambda I - A)x \rangle = \langle \lambda x - Ax, z'_\lambda \rangle = \lambda \operatorname{Re} \langle x, z'_\lambda \rangle - \operatorname{Re} \langle Ax, z'_\lambda \rangle \\ &\leq \min\{\lambda - \operatorname{Re} \langle Ax, z'_\lambda \rangle, \lambda \operatorname{Re} \langle x, z'_\lambda \rangle + \|Ax\|\} \quad (\text{car } |\operatorname{Re} \langle x, z'_\lambda \rangle| \leq \|x\| \|z'_\lambda\| = 1) \end{aligned}$$

Ce qui implique que :

$$\operatorname{Re} \langle Ax, z'_\lambda \rangle \leq 0 \quad \text{et} \quad 1 - \frac{1}{\lambda} \|Ax\| \leq \operatorname{Re} \langle x, z'_\lambda \rangle.$$

Soit $(\lambda_n)_n$ une suite qui tend vers l'infini. La suite $(z_{\lambda_n})'$ est bornée dans X' , elle admet un point d'accumulation, z' dans la topologie faible étoile. On aura :

$$\|z'\| \leq 1, \quad \operatorname{Re} \langle Ax, z' \rangle \leq 0 \quad \text{et} \quad \operatorname{Re} \langle x, z' \rangle \leq 1.$$

Comme $\|x\| = 1$,

$$\left. \begin{array}{l} \operatorname{Re} \langle x, z' \rangle \geq 1 \\ \|z'\| \leq 1 \end{array} \right\} \Rightarrow \operatorname{Re} \langle x, z' \rangle = 1 = \|z'\|^2 = \|x\|^2,$$

donc $z' \in J(x)$ et donc (2.18) est vérifiée. ■

On peut énoncer maintenant une proposition concernant la dissipativité de l'opérateur :

Proposition 2.1.13

Pour tout $\omega \geq \|\beta\|_{L^\infty}$, $A - \omega I$ est dissipatif.

Preuve :

Soit $v \in D(A)$ et $E = \{x \in [1, b[; v(x) = 0\}$. On pose $j(v) = \frac{v}{|v|} \|v\|_{L^1} \mathbf{1}_{E^c} \in J(v)$. En effet $|j(v)| \leq \|v\|_{L^1} < +\infty$ et donc $j(v) \in L^\infty$. On a de plus :

$$\langle v, j(v) \rangle_{L^1, L^\infty} = \int_1^b \frac{v^2}{|v|} \|v\|_{L^1} \mathbf{1}_{E^c} dx = \|v\|_{L^1} \int_1^b |v| = \|v\|_{L^1}^2 = \|j(v)\|_{L^\infty}^2.$$

On a par ailleurs :

$$\begin{aligned} \langle Av - \omega, j(v) \rangle_{L^1, L^\infty} &= - \int_1^b j(v) \partial_x (gv) dx - \omega \int_1^b v j(v) dx \\ &= - \int_1^b j(v) \partial_x (gv) dx - \omega \|v\|_{L^1}^2. \end{aligned}$$

On montre maintenant le lemme suivant

Lemme 2.1.14

Pour toute fonction $v \in L^1(]1, b[)$ telle que $gv \in W^{1,1}(]1, b[)$, on a :

$$\int_1^b \partial_x (gv) j(v) dx = - g(1) \|v\|_{L^1} |v(1)|.$$

Preuve :

On va considérer la suite suivante :

$$\Gamma_n(s) = \begin{cases} 1, & \text{si } s \geq \frac{1}{n} \\ -1, & \text{si } s \leq -\frac{1}{n} \\ -\frac{n^3}{2}s^3 + \frac{3n}{2}s, & \text{sinon} \end{cases},$$

Pour toute fonction $v \in D(A)$, on a $g\partial_x v \in L^1(]1, b[)$ et $g\partial_x v \Gamma'_n(v) \in L^1(]1, b[)$. De plus

$$\{x \in]1, b[; \Gamma'_n(v(x)) \neq 0\} = \left\{ |v| \leq \frac{1}{n} \right\}.$$

On a donc que $vg\partial_x v \Gamma'_n(v) \in L^1(]1, b[)$ et

$$\begin{aligned} \int_1^b \partial_x(gv) \Gamma_n(v) &= - \int_1^b vg\partial_x v \Gamma'_n(v) dx \\ &= -g(1)v(1)\Gamma_n(v(1)). \end{aligned}$$

On peut donc déduire d'après le théorème de convergence dominée que :

$$\partial_x(gv) \Gamma_n(v) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} \partial_x(gv) \frac{j(v)}{\|v\|_{L^1}} \quad \text{dans } L^1(]1, b[)$$

et de plus

$$\Gamma_n(v(1)) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} |v(1)|.$$

Par ailleurs, comme $g\partial_x v \in L^1(]1, b[)$, on en conclut que

$$g(\partial_x v) v \Gamma'_n(v) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} 0 \quad \text{dans } L^1(]1, b[).$$

■

Une application directe de ce lemme mène à :

$$\langle Av - \omega v, j(v) \rangle_{L^1, L^\infty} = g(1) \|v\|_{L^1} |v(1)| - \omega \|v\|_{L^1}^2$$

En utilisant la condition aux limites, comme $v \in D(A)$, on obtient :

$$\begin{aligned} \langle Av - \omega v, j(v) \rangle_{L^1, L^\infty} &= \|v\|_{L^1} \left| \int_1^b \beta(x) v(x) dx \right| - \omega \|v\|_{L^1}^2 \\ &\leq (\|\beta\|_{L^\infty} - \omega) \|v\|_{L^1}^2. \end{aligned}$$

Il est donc suffisant de choisir $\|\beta\|_{L^\infty} \leq \omega$ pour obtenir (2.18).

■

On a donc prouvé que $(A, D(A))$ génère un $\mathcal{C}_0$ -semi-groupe noté e^{tA} .

■

2.1.2.1 Problème homogène avec une méthode de semi-groupes

Dans cette section on montre que le problème

$$(2.19) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [g(x)v(t, x)] = 0, & t > 0, x \in]1, b[\\ g(1)v(t, 1) = \int_1^b \beta(x)v(t, x)dx & t > 0, \\ v(0, x) = v_0(x), & x \in]1, b[. \end{cases}$$

est bien posé. On commence par rappeler quelques définitions relatives aux solutions semi-groupes (voir [Paz83] pour plus de détails).

Définition 2.1.15

Soit X un espace de Banach et soit $(A, D(A))$ le générateur d'un C^0 -semi-groupe sur X , noté e^{tA} . Soit

$$(2.20) \quad \begin{cases} y'(t) = Ay(t), & t \in]0, T] \\ y(0) = x \end{cases}$$

On appelle

– **solution faible ou solution "mild"** de (2.20), une fonction $y \in \mathcal{C}([0, +\infty[; X)$ telle que $\int_0^t y(s)ds \in D(A)$ et

$$y(t) = A \int_0^t y(s)ds + y_0.$$

– **solution forte ou solution classique** de (2.20) une fonction $y \in \mathcal{C}([0, +\infty[; D(A)) \cap \mathcal{C}^1([0, +\infty[; X)$ satisfaisant (2.20) dans $\mathcal{C}([0, +\infty[; X)$.

On montre dans la proposition suivante l'équivalence entre solution "mild" et solution faible comme dans la définition :

Proposition 2.1.16

Soit $v \in \mathcal{C}([0, +\infty[; L^1(]1, b[)))$ alors v est solution "mild" si et seulement si v est solution faible.

Preuve. :

- ($\Rightarrow$) : Soit $v \in \mathcal{C}([0, +\infty[; L^1(]1, b[)))$ solution mild du problème homogène au sens de la définition 2.1.15. On va montrer que pour tout $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([0, +\infty[\times]1, b[)$, v satisfait (2.1.2). On réécrit (2.1.2) comme :

$$\langle v, \partial_t \varphi + g \partial_x \varphi \rangle = - \int_1^b v_0(x) \varphi(0, x) dx + \int_0^\infty \varphi(t, 1) \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx dt.$$

En utilisant le fait que v est solution mild c'est-à-dire que :

$$v(t) = A \left(\int_0^t v(s) ds \right) + v_0,$$

pour une fonction $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([0, +\infty[\times]1, b[)$ fixée, il vient :

$$\langle v, \partial_t \varphi + g \partial_x \varphi \rangle = \langle A \int_0^t v(s) ds, \partial_t \varphi \rangle + \langle v_0, \partial_t \varphi \rangle + \langle v, g \partial_x \varphi \rangle.$$

Comme $\int_0^t v(s) ds \in D(A)$ et $\partial_t \varphi \in D(A^*)$, il vient en intégrant par parties et en notant que $A^* \partial_t \varphi = g \partial_x (\partial_t \varphi) - \beta(x) \partial_t \varphi(t, 1) = \partial_t A^* \varphi$:

$$\langle v, \partial_t \varphi + g \partial_x \varphi \rangle = \langle \int_0^t v(s) ds, A^* \partial_t \varphi \rangle + \langle v_0, \partial_t \varphi \rangle + \langle v, g \partial_x \varphi \rangle.$$

On pose $\mathcal{V}(t) = \int_0^t v(s) ds \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[; L^1(]1, b[))$ et vérifie dans $L^1(]1, b[)$ que $\mathcal{V}'(t) = v(t)$. On intègre par parties le premier terme du membre de droite dans l'équation précédente, il vient :

$$\begin{aligned} \langle \int_0^t v(s) ds, A^* \partial_t \varphi \rangle &= \int_1^b \int_0^\infty \mathcal{V}(t) \partial_t (A^* \varphi) dt dx \\ &= - \int_1^b \int_0^\infty \mathcal{V}'(t) A^* \varphi dt dx = - \int_1^b \int_0^\infty v(t) A^* \varphi dt dx \\ &= - \langle v, A^* \varphi \rangle, \\ &= - \int_1^b \int_0^\infty v(g \partial_x \varphi - \beta(x) \varphi(t, 1)) dt dx \end{aligned}$$

On retrouve bien la partie “condition limite” de (2.1.2). Il reste à voir la partie “condition initiale”, on voit que :

$$\langle v_0, \partial_t \varphi \rangle = \int_1^b v_0(x) \int_0^\infty \partial_t \varphi dx dt = - \int_1^b v_0(x) \varphi(0, x) dx,$$

on a donc bien obtenu l'expression (2.1.2).

- ($\Leftarrow$) : Soit $v \in \mathcal{C}([0, +\infty[; L^1(]1, b[))$ une solution au sens de (2.1.2). On veut montrer que pour tout $t > 0$ on a :

$$\int_0^t v(s) ds \in D(A) \quad \text{et} \quad v(t) = v_0 + A \int_0^t v(s) ds$$

On note toujours $\mathcal{V}(t) = \int_0^t v(s) ds$. On procède en deux temps, on montre d'abord que $v \in E = \{u \in L^1(]1, b[) \mid \partial_x(gu) \in L^1(]1, b[)\}$ puis que $g(1)v(1) = \int_1^b \beta(x)v(x)dx$.

(i) Soit $t > 0$ et $\varphi \in \mathcal{C}_c([1, b[)$ une fonction test admissible, on repart de la définition (2.1.2) et on intègre de 0 à t :

$$(2.21) \quad \int_1^b \int_0^t v(s) ds g \partial_x \varphi dx = - \int_1^b v_0(x) \varphi(x) dx + \int_1^b v(t, x) \varphi(x) dx, \quad \varphi \in \mathcal{C}_c^1(]1, b[)$$

la fonction φ étant à support compact dans $]1, b[$ le terme de bord s'annule. L'égalité précédente signifie par définition de $\partial_x(g\mathcal{V})$ dans $\mathcal{D}'(]1, b[)$ que :

$$-\partial_x(g\mathcal{V}) = v(t, \cdot) - v_0 \quad \text{dans } \mathcal{D}'(]1, b[) \quad \text{et} \quad \mathcal{V} \in E$$

ceci peut se réécrire comme $\mathcal{V}'(t) = v(t) = v_0 + A \int_0^t v(s) ds$ et $-\partial_x(g\mathcal{V}) \in L^1(]1, b[)$ car v et v_0 sont dans $L^1(]1, b[)$.

(ii) Il nous reste à voir la partie condition au bord. Soit $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([1, b])$, On repart de l'expression (2.21) ce qui donne :

$$\int_1^b \mathcal{V}(t) g \partial_x \varphi dx + \int_1^b v_0(x) \varphi(x) dx - \int_1^b v(t, x) \varphi(x) dx = \varphi(1) \int_1^b \beta(x) \mathcal{V}(t) dx,$$

car comme $\varphi \in \mathcal{C}_c([1, b])$ on prend en compte la condition au bord. On peut intégrer par parties en espace le membre de gauche puisqu'on a vu que $\mathcal{V}(t) \in E$, on obtient :

$$- \int_1^b \partial_x (g \mathcal{V}) \varphi(x) dx + \mathcal{V}(t)(1) g(1) \varphi(1) + \int_1^b v_0(x) \varphi(x) dx - \int_1^b v(t, x) \varphi(x) dx = \int_1^b \beta(x) \mathcal{V}(t) dx,$$

enfin en utilisant le fait que $-\partial_x (g \mathcal{V}) = v - v_0$ il reste :

$$\mathcal{V}(t)(1) g(1) = \int_1^b \beta(x) \mathcal{V}(t) dx,$$

la condition au bord est donc bien vérifiée pour $\mathcal{V}(t)$, ce qui achève la preuve. ■

On rappelle quelques propriétés classiques des semi-groupes montrées dans [Paz83] :

Théorème 2.1.17

Soit e^{tA} un C_0 -semi-groupe sur X de générateur $(A, D(A))$. Alors :

- pour tout $x \in X$, (2.20) a une unique solution faible,
- pour tout $x \in D(A)$, (2.20) a une unique solution forte.

On obtient donc dans le cadre de notre problème :

Théorème 2.1.18

– Pour tout $v_0 \in D(A)$ et $T > 0$ il existe une unique solution forte $v \in \mathcal{C}([0, T], D(A)) \cap \mathcal{C}^1([0, T], L^1([1, b]))$. Elle vérifie le système (2.19) dans $L^1([1, b])$

– Pour tout $v_0 \in L^1([1, b])$ et $T > 0$, il existe une unique solution faible $v \in \mathcal{C}([0, T], L^1([1, b]))$ tel que (2.19) est vérifié au sens des distributions.

Ceci achève la partie existence de solutions pour le problème homogène associé à (2.1).

2.1.2.2 Résolution du problème non homogène par une méthode de point fixe

On considère maintenant le système :

$$(2.22) \quad \begin{cases} \partial_t v(t, x) + \partial_x [g(x) v(t, x)] = 0, & x \in]1, b[, \quad t > 0, \quad x \in]1, b[\\ g(1) v(t, 1) = \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx + f(t), & t > 0, \\ v(0, x) = 0, & x \in]1, b[. \end{cases}$$

Définition 2.1.19

On appelle **solution forte** sur $[0, T]$ du système (2.22) une fonction $v \in \mathcal{C}^1([0, T]; L^1(]1, b[))$ telle que $gv \in \mathcal{C}([0, T]; W^{1,1}(]1, b[))$ et v satisfait (2.22). La fonction v peut être vue comme un opérateur linéaire $\mathcal{T}$ du terme source $f : v = \mathcal{T}f$.

Le problème (2.22) est bien posé dans l'espace des solutions fortes :

Théorème 2.1.20

Pour tout $f \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[)$ tel que $f(0) = 0$ il existe une unique solution forte du système (2.22). De plus, l'opérateur $\mathcal{T}$ défini sur $\{f \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[); f(0) = 0\}$ est positif :

$$(2.23) \quad f \geq 0 \Rightarrow \mathcal{T}f \geq 0.$$

et continu :

$$(2.24) \quad \|\mathcal{T}f\|_{\mathcal{C}([0, T]; L^1(]1, b[))} \leq e^{T\|\beta\|_{L^\infty(]1, b[)}} \|f\|_{L^1(]0, T[)}.$$

Preuve :

On va construire les solutions fortes par une méthode de point fixe en s'inspirant de ce qui est fait dans [Per07] en ce qui concerne l'équation de renouvellement. Il nous faudra utiliser un "bootstrap" en temps pour pouvoir définir ces solutions sur $[0, +\infty[$, c'est-à-dire que l'on va appliquer l'argument de point fixe sur des intervalles de temps du type $[T_0, T_1]$ où T_1 ne dépend pas de T_0 puis itérer cet argument afin de se ramener à l'intervalle $[0, +\infty[$. Pour ce faire on va considérer une donnée initiale plus générale que 0. On montre le lemme suivant :

Lemme 2.1.21

Pour toute fonction $v_0 \in L^1(]1, b[)$ telle que $gv_0 \in W^{1,1}(]1, b[)$, $(gv_0)(b) = 0$ et pour toute fonction $f \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[)$ telle que $f(0) = g(1)v_0(1) - \int_1^b \beta(y)v_0(y)dy$, il existe une unique solution forte v de

$$(2.25) \quad \begin{cases} \partial_t v + \partial_x(gv) = 0, & t > 0, x \in]1, b[\\ g(1)v(t, 1) = \int_1^b \beta(y)v(t, y)dy + f(t) \\ v(., 0) = v_0. \end{cases}$$

Preuve :

Pour $0 \leq T_0 < T$, et $u \in L^1(]1, b[)$ on définit :

$$X_T^{T_0}(u) = \{w \in \mathcal{C}^1([T_0, T]; L^1(]1, b[)); w(., T_0) = u\},$$

et on notera

$$X_T = X_T^0(v_0).$$

On munit l'ensemble X_T de la distance induite par la norme :

$$\|v\|_{X_T} = \sup_{t \in [0, T]} \|v\|_{L^1} + \sup_{t \in [0, T]} \|\partial_t v\|_{L^1}$$

L'espace X_T est un espace métrique complet. Pour $w \in X_T^0(v_0)$, on définit $\mathcal{T}_{v_0, f}(w) = v$ par :

$$\begin{aligned} g(x)v(t, x) &= \left(\int_1^b \beta(y) w(t - G(x), y) dy + f(t - G(x)) \right), \quad \text{pour } G(x) < t \\ &= (gv_0)(G^{-1}(G(x) - t)), \quad \text{pour } G(x) > t. \end{aligned}$$

On rappelle que $G(x) = \int_1^x \frac{dy}{g(y)}$. On voit en premier lieu que :

$$\|v(t)\|_{L^1} \leq t \|\beta\|_{L^\infty} \sup_{t \in [0, T]} \|w(t)\|_{L^1} + T \sup_{t \in [0, T]} |f(t)| + \|v_0\|_{L^1},$$

et

$$(2.26) \quad \lim_{x \rightarrow b^-} (gv)(t, x) = 0.$$

On observe de plus que v est continue sur $[1, b[\times [0, T] \setminus \{t = G(x)\}$ et d'après les hypothèses sur w on déduit que pour tout $x_0 \in [1, b[$:

$$\begin{aligned} &\lim_{\substack{G(x) < t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} (gv)(t, x) \\ &= \lim_{\substack{G(x) < t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} \left(\int_1^b \beta(y) w(t - G(x), y) dy + f(t - G(x)) \right) \\ &= \left(\int_1^b \beta(y) w(y, 0) dy + f(0) \right). \end{aligned}$$

En utilisant les conditions de compatibilité vérifiées par $v_0, f, w(\cdot, 0)$, on obtient :

$$\lim_{\substack{G(x) < t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} (gv)(t, x) = (gv_0)(1).$$

De plus comme $gv_0 \in W^{1,1}([1, b[)$, on a :

$$\begin{aligned} \lim_{\substack{G(x) < t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} (gv)(t, x) &= \lim_{\substack{G(x) < t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} (gv_0)(G^{-1}(G(x) - t)) \\ &= (gv_0)(G^{-1}(0)). \end{aligned}$$

Comme $G^{-1}(0) = 1$, on déduit finalement que :

$$\lim_{\substack{G(x) > t \\ (t, x) \rightarrow (G(x_0), x_0)}} (gv)(t, x) = (gv_0)(1).$$

Donc $gv \in \mathcal{C}([1, b] \times [0, T])$ et $v(., 0) = v_0$. De plus, comme $w \in X_T$ et $gv_0 \in W^{1,1}[1, b]$, on a pour $x < b$

$$\begin{aligned} g(x)\partial_t v(t, x) &= \int_1^b \beta(y)\partial_t w(t - G(x), y) dy + f'(t - G(x)), & \text{si } G(x) < t \\ &= -g(G(x) - t)\partial_x(gv_0)(G^{-1}(G(x) - t)), & \text{si } G(x) > t \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} g(x)\partial_x(gv)(t, x) &= -\int_1^b \beta(y)\partial_t w(t - G(x), y) dy + \partial_t f(t - G(x)) & \text{si } G(x) < t \\ &= g(G(x) - t)\partial_x(gv_0)(G^{-1}(G(x) - t)), & \text{si } G(x) > t. \end{aligned}$$

Il vient donc :

$$(2.27) \quad \partial_t v, \partial_x(gv) \in \mathcal{C}([0, T]; L^1[1, b]),$$

et

$$(2.28) \quad \partial_t v + \partial_x(gv) = 0.$$

Ainsi $v = \mathcal{T}_{v_0, f}(w) \in X_T$. On remarque de plus que :

$$(\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x) = \frac{1}{g(x)} \left(\int_1^b \beta(y)(w_1 - w_2)(t - G(x), y) dy \right) \mathbf{1}_{G(x) \leq t},$$

et

$$\partial_t(\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x) = \frac{1}{g(x)} \left(\int_1^b \beta(y)\partial_t(w_1 - w_2)(t - G(x), y) dy \right) \mathbf{1}_{G(x) \leq t},$$

ce qui donne :

$$\|\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2)\|_{X_T} \leq T \|\beta\|_\infty \|w_1 - w_2\|_{X_T}.$$

En conséquence, pour $T < \frac{1}{\|\beta\|_\infty}$, l'application considérée est une contraction sur X_T et possède donc un unique point fixe.

On va maintenant utiliser un "bootstrap" en temps pour étendre ce résultat sur $[0, +\infty[$. On définit $T_1 = \frac{1}{2\|\beta\|_\infty}$. On note v l'unique point fixe sur $[0, T_1]$, il vérifie $\mathcal{T}_{v_0, f}(v) = v$ sur X_{T_1} .

On a $f(T_1) = g(1)v(T_1, 1) - \int_1^b (\beta(y)v(T_1, y))dy$, on peut donc définir l'opérateur $\mathcal{T}_{v(T_1, \cdot), f}$ sur $X_{2T_1}^{T_1}(v(T_1, \cdot))$ et, comme T_1 dépend seulement de $\|\beta\|_\infty$, des arguments similaires montrent qu'il possède un unique point fixe sur $[T_1, 2T_1]$. On peut itérer ce processus sur tout intervalle de longueur T_1 et donc sur $[0, +\infty[$. On a donc prouvé le lemme. ■

Montrons maintenant la propriété de positivité, c'est une conséquence directe du fait que $w \geq 0$ et, $f \geq 0$ implique que $\mathcal{T}_{v_0, f}(w) \geq 0$.

L'opérateur $\mathcal{T}$ défini de $\{f \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[); f(0) = 0\}$ dans $\mathcal{C}([0, T], L^1([1, b]))$ par $\mathcal{T}f = v$ où v est la solution construite précédemment. De plus d'après (2.27), On peut appliquer le lemme 2.1.14, et comme v satisfait (2.26), (3.1), on obtient que

$$0 = \langle \partial_t v + \partial_x(gv), j(v) \rangle_{L^1, L^\infty}.$$

ainsi,

$$\partial_t \int_1^b |v(t, x)| dx - \left| \int_1^b \beta(y) v(t, y) dy + f(t) \right| = 0.$$

et donc

$$\|v(t)\|_{L^1[1, b]} \leq \|\beta\|_{L^\infty} \int_0^t \|v(s)\|_{L^1} ds + \int_0^t |f(s)| ds.$$

On obtient donc en appliquant le lemme de Gronwall :

$$\|v(t)\|_{L^1} \leq e^{t\|\beta\|_{L^\infty}} \int_0^t |f(s)| ds, \quad \forall t \leq T,$$

ce qui nous donne (2.24). ■

On énonce maintenant une proposition sur les solutions faibles du système (2.22).

Proposition 2.1.22

Si v est une solution faible du système (2.22) au sens de la définition 2.1.2 alors s'il existe une suite de fonctions $(f_n)_n \subset \mathcal{C}^1([0, +\infty[)$ telle que $f_n(0) = 0$, qui converge vers f dans $L^1([0, T])$ pour tout $T > 0$ alors $(\mathcal{T}f_n)_n$ converge vers $\mathcal{T}f$ solution faible dans $\mathcal{C}([0, T]; L^1([1, b]))$.

Il suffit de voir que si $u = \mathcal{T}f$ alors u est solution faible. En effet il existe une suite $(f_n)_n \in \mathcal{C}([0, T])$ telle que $u_n = \mathcal{T}f_n$, or si $u_n = \mathcal{T}f_n$ on vérifie que u_n satisfait (2.1.2) et en passant à la limite on peut conclure que u est solution faible.

Remarque : D'après (2.24) la limite est indépendante du choix de la suite $(f_n)_n$. Donc d'après le théorème 2.1.20, on a

Théorème 2.1.23

Pour tout $f \in L^1_{loc}([0, +\infty[)$ il existe une unique solution faible. On note encore $\mathcal{T}$ le prolongement de $\mathcal{T}$ à $L^1_{loc}([0, +\infty[)$.

Preuve :

Il suffit de remarquer que si $f \in L^1_{loc}([0, +\infty[)$ il existe une suite $f_n \in \mathcal{C}^1([0, +\infty[)$ telle que $f_n(0) = 0$ qui converge vers f dans $L^1_{loc}([0, +\infty[)$ et d'utiliser (2.24). Si $u = \mathcal{T}f$ et v est solution faible alors $u - v$ est solution du problème homogène. On a vu précédemment l'équivalence entre solutions mild et faibles et on a unicité des solutions mild. Il vient donc que $u = v$ d'où l'unicité. ■

On peut déduire d'après ce qui précède le résultat d'existence et d'unicité pour le système global (2.1) donné par le théorème 2.1.3.

2.1.3 Comportement asymptotique des solutions faibles

Pour étudier le comportement asymptotique des solutions faibles de (2.1) on va séparer, comme dans la partie existence, les problèmes homogène et non homogène. Le comportement asymptotique du problème homogène fera l'objet du théorème 2.1.26 et celui du problème non homogène du théorème 2.1.27. De ces deux résultats il découle le comportement asymptotique global des solutions faibles de (2.1) qui s'énonce comme suit :

Théorème 2.1.24 (Comportement asymptotique des solutions faibles)

i) Pour tout $v_0 \in (\mathbb{R}\phi)^\perp$, l'unique solution faible (2.1) vérifie :

$$e^{-\lambda_0 t} \|v(t)\|_{L_\phi^1([1, b])} \leq \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} |f(\tau)| d\tau.$$

ii) Il existe $\gamma > 0$ tel que pour tout $v_0 \in L^1([1, b])$

$$\begin{aligned} & \left\| e^{-\lambda_0 t} v(t) - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V \right\|_{L_\phi^1([1, b])} \\ & \leq e^{-\gamma t} \|v_0\|_{L_\phi^1([1, b])} + \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} |f(\tau)| d\tau. \end{aligned}$$

2.1.3.1 Comportement asymptotique pour le problème homogène

On considère en premier lieu le problème homogène (2.19). Comme dans [Per07] et [MMB05] on va utiliser de façon cruciale le vecteur propre adjoint ϕ défini dans la proposition 2.1.8. Le fait que ϕ soit minorée et positive va nous permettre d'utiliser une norme appelée L_ϕ^1 , définie ci-après, équivalente à la norme L^1 afin d'établir des propriétés sur les solutions faibles telles que la décroissance de la norme L_ϕ^1 ou encore le principe de comparaison des solutions faibles.

On commence par décomposer l'espace $L^1([1, b])$ comme suit :

$$L^1([1, b]) = \mathbb{R}V \oplus (\mathbb{R}\phi)^\perp,$$

où

$$(\mathbb{R}\phi)^\perp = \left\{ u \in L^1([1, b]), \langle u, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} = \int_1^b u \phi = 0 \right\},$$

et V est la fonction propre définie dans la proposition 2.1.8. On peut décomposer $u \in L^1([1, b])$, de la manière suivante :

$$u = \langle u, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V + (u - \langle u, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V)$$

On introduit l'espace $L_\phi^1([1, b])$ que l'on définit comme :

$$L_\phi^1(]1, b[) = L^1(]1, b[; \phi dx)$$

muni de $\|u\|_\phi := \int_1^b |u(x)| \phi(x) dx$ qui est une norme car ϕ est positive et appartient à $L^\infty(]1, b[)$. D'après la proposition 2.1.8, $\|\cdot\|_\phi$ définit une norme équivalente à la norme L^1 . Dans l'espace $L_\phi^1(]1, b[)$, on peut établir :

Théorème 2.1.25

Pour toute donnée initiale dans $L^1(]1, b[)$, la solution faible du problème homogène (2.19) satisfait

1. *Décroissance de la norme $L_\phi^1(]1, b[)$*

$$(2.29) \quad \left\| e^{-\lambda_0 t} v(t) \right\|_{L_\phi^1(]1, b[)} \leq \|v_0\|_{L_\phi^1(]1, b[)}.$$

2. *Conservation de la moyenne dans $L_\phi^1(]1, b[)$*

$$(2.30) \quad \int_1^b e^{-\lambda_0 t} v(t) \phi(x) dx = \int_1^b v_0(x) \phi(x) dx, \forall t \geq 0.$$

3. *Principe de comparaison*

$$v_{0,1} \leq v_{0,2} \Rightarrow v_1(t) \leq v_2(t).$$

Preuve :

Soit $v_0 \in D(A)$, on pose $\tilde{v}(t) = e^{-\lambda_0 t} v(t)$, on a

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{v} + \partial_x (g(x) \tilde{v}) + \lambda_0 \tilde{v} = 0, & t > 0, x \in]1, b[\\ g(1) \tilde{v}(t, 1) = \int_1^b \beta(x) \tilde{v}(t, x) dx, & t > 0, \\ \tilde{v}(0, x) = v_0(x). \end{cases}$$

Comme ϕ vérifie :

$$\begin{cases} -g(x) \partial_x \phi(x) + \lambda_0 \phi(x) = \beta(x), & x \in]1, b[, \\ \phi > 0, \phi(1) = 1, \text{ et } \int_1^b V(x) \phi(x) dx = 1. \end{cases}$$

on obtient

$$(2.31) \quad \partial_t (\tilde{v} \phi)(t, x) + \partial_x (g \tilde{v} \phi)(t, x) = -\beta \tilde{v}(t, x), \quad x \in]1, b[, t > 0.$$

On remarque que $\tilde{v} \in \mathcal{C}([0, +\infty[; D(A)) \cap \mathcal{C}^1([0, +\infty[; L^1(]1, b[)])$ et donc $\tilde{v} \phi$ vérifie les hypothèses du lemme 2.1.14, on peut donc “multiplier” par la fonction signe. Ainsi, comme $\phi > 0$, on obtient :

$$\frac{d}{dt} \int_1^b |\tilde{v}| \phi dx + \int_1^b \partial_x (g |\tilde{v}| \phi) dx = - \int_1^b \beta |\tilde{v}(t, x)| dx, \quad t > 0.$$

En intégrant par parties et en tenant compte de la condition aux limites sur $\tilde{v}$, on a :

$$(2.32) \quad \frac{d}{dt} \int_1^b |\tilde{v}| \phi dx - \left| \int_1^b \beta \tilde{v}(t, x) dx \right| = - \int_1^b \beta |\tilde{v}(t, x)| dx, \quad t > 0,$$

et donc

$$\frac{d}{dt} \int_1^b |\tilde{v}| \phi \, dx = \left| \int_1^b \beta \tilde{v} dx \right| - \int_1^b \beta |\tilde{v}| \, dx \leq 0, \text{ as } \beta > 0.$$

Finalement en intégrant par rapport au temps on obtient :

$$\left\| e^{-\lambda_0 t} v(t) \right\|_{L^1_\phi} \leq \|v_0\|_{L^1_\phi}, \forall t \geq 0, \forall v_0 \in L^1[1, b[.$$

D'après ce qui précède l'inégalité (2.29) s'ensuit facilement pour tout $v_0 \in D(A)$. Par densité de $D(A)$ dans $L^1(]1, b[)$ on déduit que (2.29) est vrai pour toute donnée initiale dans $L^1(]1, b[)$. Pour obtenir (2.30) on intègre (2.31) par rapport à x

$$\frac{d}{dt} \int_1^b \tilde{v} \phi \, dx + \int_1^b \partial_x(\tilde{v} \phi \, g) dx = - \int_1^b \beta \tilde{v}(t, x) dx.$$

En utilisant la condition aux limites, on obtient finalement :

$$\frac{d}{dt} \int_1^b \tilde{v} \phi \, dx = 0.$$

Montrons maintenant la propriété de positivité :

On repart de l'équation (2.31). On montre tout d'abord que si $v_0 \leq 0$ alors $v(t) \leq 0, \forall t \geq 0$, pour $v_0 \in D(A)$. On considère la fonction :

$$\text{sgn}^+(v) = \frac{\max(v, 0)}{|v|} \mathbf{1}_{E^c}.$$

En utilisant à nouveau le lemme 2.1.14 on obtient :

$$\int_1^b \partial_x(gv) \text{sgn}^+(v) dx = -g(1) \|v\|_{L^1} v_+(1)$$

On multiplie maintenant (2.31) par $\text{sgn}^+(\tilde{v})$ et on a :

$$\frac{d}{dt} \int_1^b \tilde{v}^+ \phi dx \leq 0,$$

on obtient en intégrant par rapport au temps

$$\int_1^b \tilde{v}^+(t, x) \phi(x) dx \leq \int_1^b v^+(0, x) \phi(x) dx,$$

et comme $v^+(0, x) = 0$, on a :

$$\int_1^b \tilde{v}^+ \phi dx = 0, \forall t \geq 0.$$

Finalement comme on a déjà montré que $\phi \geq \frac{M_2}{\lambda_0}$, on obtient :

$$\tilde{v}^+(t, x) = 0, \forall t \geq 0, \text{ ou encore } v(t) \leq 0.$$

On a ainsi montré la propriété de monotonie pour toute donnée initiale dans $D(A)$ et donc par densité pour une donnée initiale dans $L^1(]1, b[)$. ■

On peut améliorer ce résultat en utilisant l'encadrement de ϕ (2.15), on s'inspire à nouveau de [Per07] pour obtenir le théorème suivant :

Théorème 2.1.26

Il existe une constante $\gamma > 0$ telle que $\beta(x) \geq \gamma\phi(x), \forall x \in [1, b]$. De plus pour tout $v_0 \in (\mathbb{R}\phi)^\perp$, on a

$$\left\| e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0 \right\|_{L_\phi^1([1, b])} \leq e^{-\gamma t} \|v_0\|_{L_\phi^1([1, b])}.$$

Ainsi quel que soit $v_0 \in L^1([1, b])$ on a pour tout $\gamma' < \gamma$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{(-\lambda_0 + \gamma')t} \left\| e^{tA} v_0 - e^{\lambda_0 t} \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V \right\|_{L_\phi^1([1, b])} = 0.$$

Preuve :

D'après (2.15) on peut vérifier que $\gamma \geq \frac{\lambda_0}{M_2}$. Soit $v_0 \in (\mathbb{R}\phi)^\perp$, puisque $e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0$ est à moyenne nulle dans $L_\phi^1([1, b])$, d'après (2.32) on peut déduire :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_1^b |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| \phi(x) dx &= \left| \int_1^b \beta e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0 dx \right| - \int_1^b \beta |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx \\ &= \left| \int_1^b (\beta - \gamma\phi) e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0 dx \right| - \int_1^b \beta |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx \\ &\leq \int_1^b |(\beta - \gamma\phi) e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx - \int_1^b \beta |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx \\ &\leq \int_1^b (\beta - \gamma\phi) |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx - \int_1^b \beta |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| dx \\ &\leq -\gamma \int_1^b |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| \phi dx, \end{aligned}$$

donc

$$(2.33) \quad \int_1^b |e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0| \phi dx \leq e^{-\gamma t} \int_1^b |v_0| \phi dx.$$

Comme pour tout $v_0 \in L^1([1, b])$

$$v_0 = \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V + (v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V),$$

on obtient

$$e^{tA} v_0 = \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} e^{\lambda_0 t} V + e^{tA} (v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V).$$

On a alors :

$$e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0 = \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V + e^{-\lambda_0 t} e^{tA} (v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V).$$

En prenant la norme et en utilisant (2.33), on obtient

$$\|e^{-\lambda_0 t} e^{tA} v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V\|_{L_\phi^1} \leq e^{-\gamma t} \|v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V\|_{L_\phi^1}$$

ce qui implique finalement que

$$e^{-\lambda_0 t} \|e^{tA} v_0 - e^{\lambda_0 t} \langle v_0, \phi \rangle V\|_{L^1_\phi} \leq e^{-\gamma t} \|v_0 - \langle v_0, \phi \rangle_{L^1, L^\infty} V\|_{L^1_\phi}$$

et achève ainsi la démonstration du théorème. $\blacksquare$

2.1.3.2 Comportement asymptotique pour le problème non homogène

On s'intéresse maintenant au comportement asymptotique des solutions faibles pour le problème non homogène avec une condition initiale nulle.

Théorème 2.1.27

Pour toute donnée initiale $v_0 \in L^1([1, b])$ et $f \in L^1([0, T])$ l'unique solution faible de (2.22) vérifie pour tout $t \geq 0$:

$$(2.34) \quad \int_1^b e^{-\lambda_0 t} \mathcal{T} f(t, x) \phi(x) dx = \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} f(\tau) d\tau.$$

$$(2.35) \quad \|\mathcal{T} f(t)\|_{L^1_\phi([1, b])} \leq e^{\lambda_0 t} \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} |f(\tau)| d\tau, \quad \forall t \geq 0.$$

Preuve :

On considère la suite $(f_n) \in \{\mathcal{C}^1([0, T]); f_n(0) = 0\}$ telle que $f_n \rightarrow f$ dans $L^1_{loc}([0, T])$. D'après (2.27), on a

$$\frac{d}{dt} \left(\int_1^b e^{-\lambda_0 t} \mathcal{T} f_n(t, x) \phi(x) dx - \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} f_n(\tau) d\tau \right) = 0.$$

En intégrant par rapport au temps, en passant à la limite quand $n \rightarrow \infty$ et en tenant compte de la continuité de $\mathcal{T}$, On déduit (2.34). De plus, toujours d'après (2.27) on peut à nouveau appliquer le lemme 2.1.14 à $e^{\lambda_0 t} \mathcal{T} f_n$:

$$\int_1^b \phi(x) e^{-\lambda_0 t} |\mathcal{T} f_n(t, x)| dx \leq \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} |f_n(\tau)| d\tau.$$

En passant à nouveau à la limite, on obtient (2.35). Ceci achève la preuve du théorème 2.1.27. $\blacksquare$

2.1.3.3 Comportement asymptotique de l'équation de Von Foerster avec une croissance Gompertzienne

On avait considéré jusqu'à présent que les fonctions g et β vérifiaient les hypothèses (H1) et (H2), on s'intéresse maintenant plus précisément au cas où $g(x) = ax \ln \frac{b}{x}$ et $\beta(x) = mx^\alpha$.

De plus dans le modèle de croissance de tumeurs métastatiques qui nous intéresse on a $v_0 = 0$ et $f > 0$, l'unique solution de (1.4) est positive et d'après le théorème 2.1.27 (équation (2.34)), on a :

$$\begin{aligned} \|v(t)\|_{L^1_\phi([1,b])} &= e^{\lambda_0 t} \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} f(\tau) d\tau \\ &= e^{\lambda_0 t} \int_0^t e^{-\lambda_0 \tau} \beta(x_p(\tau)) d\tau. \end{aligned}$$

On va maintenant définir une quantité intéressante en vue d'une application clinique. Pour un clinicien, il est peut être intéressant de connaître le nombre de métastases MI_1 à un temps donné et en particulier le nombre de métastases détectables c'est-à-dire par exemple les tumeurs de taille supérieure à 10^8 cellules, ce qui correspond approximativement à une masse d'un gramme. On définit ainsi la quantité suivante que l'on appellera *index métastatique* (Metastatic Index) qui donne le nombre de métastases dont la taille est comprise entre $b_{\min}$ et b :

$$(2.36) \quad MI_{b_{\min}}(t) = \int_{b_{\min}}^b v(t, x) dx.$$

On peut calculer une estimation de MI_1 , ceci fait l'objet du résultat suivant :

Proposition 2.1.28

Pour tout $t \geq 0$ on a :

$$(2.37) \quad mb^{-1}e^{\lambda_0 t} - 1 \leq MI_1(t) \leq b^\alpha e^{\lambda_0 t}.$$

Preuve :

En effet d'après (2.15) on a

$$\frac{m}{\lambda_0} \leq \phi \leq \frac{mb^\alpha}{\lambda_0}.$$

Donc, puisque :

$$\frac{\|v\|_{L^1_\phi}}{\max \phi} \leq MI_1(t) = \int_1^b \frac{1}{\phi(x)} v(t, x) \phi(x) dx \leq \frac{\|v\|_{L^1_\phi}}{\min \phi}$$

on obtient

$$\lambda_0 \int_0^t e^{\lambda_0(t-\tau)} b^{-\alpha e^{-a\tau}} d\tau \leq MI_1(t) \leq \lambda_0 \int_0^t e^{\lambda_0(t-\tau)} b^{1-\alpha e^{-a\tau}} d\tau$$

On obtient enfin que pour tout $t \geq 0$,

$$mb^{-1}e^{\lambda_0 t} - 1 \leq MI_1(t) \leq b^\alpha e^{\lambda_0 t}.$$

■

Ce résultat montre donc que le nombre de métastases croît de manière exponentielle. On mettra ceci en évidence dans les simulations numériques dans la section suivante en donnant des estimations sur λ_0 .

2.2 Discrétisation du modèle

On va décrire dans cette partie une approximation numérique du problème (1.4) à partir de données provenant de l'observation d'un hépatocarcinome métastatique non traité, (voir [IKS00]), les paramètres sont les suivants :

$$a = 0.00286, b = 7.3 \times 10^{10}, \alpha = \frac{2}{3}, m = 5.3 \times 10^{-8}.$$

2.2.1 Un schéma aux caractéristiques

Pour l'implémentation du modèle on a choisi un schéma aux caractéristiques plutôt qu'un schéma décentré amont classique. Ce choix est la conséquence des différentes échelles imposées par les paramètres du modèle. En effet pour implémenter ce modèle avec un schéma décentré amont on aurait eu besoin d'une discrétisation très fine pour rester stable en temps long. C'est pourquoi on préférera ici une approche différente basée sur le comportement des solutions de (1.4) le long des courbes caractéristiques. De telles méthodes ont déjà été étudiées dans [ALM99] pour des taux de croissances g plus généraux mais pour des intervalles en espace de longueur 1. Une approche différente basée sur des schémas de type WENO a été étudiée dans [DGL09]. Nous obtiendrons dans le théorème 2.2.2 des estimations d'erreur où les dépendances en ces différentes échelles sont explicitées. Dans le cas des problèmes qui nous intéressent l'unité de temps est le jour et l'échelle de temps considérée sur le système est l'année, on a donc affaire à des temps longs. Dans le cas d'une croissance de Gompertz, l'écriture du schéma est plus simple du fait que l'on peut calculer de manière explicite la solution le long des caractéristiques (1.2).

Soit k le pas de temps que l'on choisit constant, $k = \frac{T}{N}$, sur l'intervalle $[0, T]$:

$$0 = t_1 < \dots < t_n = (n-1)k < \dots < T_N = T.$$

La discrétisation en espace peut être restreinte à l'intervalle $[1, x_p(T)]$, puisqu'on a vu dans la section 2.1.2.2 que la solution s'annulait pour (t, x) tel que $x \geq x_p(T)$. Soit $x_n = x_p(t_n) = b^{1-e^{-at_n}}$ cette discrétisation :

$$1 = x_1 < x_2 < \dots < x_N < x_N = x_p(T).$$

On note v_i^n une approximation de la solution v du problème (1.4) au point (t_n, x_i) .

Le point clé de la construction du schéma est le fait que les points (t_n, x_i) et (t_{n+1}, x_{i+1}) appartiennent à la même caractéristique pour tout $n \geq 1$ et $i \geq 1$: $x_{i+1} = X(t_{n+1}; t_n, x_i)$, du fait que le système est autonome. Notons $V(t) = v(t, X(t; s, x))$, on a :

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial v}{\partial t} \frac{dX}{dt} \\ &= -g'(X)V(t) \end{aligned}$$

c'est-à-dire :

$$V(t) = V(s)e^{-\int_s^t g'(X(\tau; s, x))d\tau}$$

On remarque que :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(e^{-at}X(t; s, x)v(X(t; s, x), t)) &= e^{at}(-aXv(t, X) + X\partial_t v + X\partial_x v\partial_t X) \\ &= e^{at}v(t, X)(-aX + g(X) - Xg'(X)) = 0 \end{aligned}$$

où l'on a utilisé que $\partial_t X = g(X)$. On a en effet pour $g(x) = ax \ln(b/x)$:

$$-ax + g(x) - xg'(x) = -ax + ax \ln\left(\frac{b}{x}\right) - x\left(a \ln\left(\frac{b}{x}\right) - a\right) = 0$$

Ceci nous permet de dire que :

$$\int_s^t g'(X(\tau, X(\tau; s, x)))d\tau = a(t-s) + \ln\left(\frac{X(t; s, x)}{x}\right)$$

On obtient finalement la formule suivante pour l'expression de la densité :

$$(2.38) \quad v(X(t; s, x), t) = v(s, x)e^{a(t-s)}\frac{x}{X(t; s, x)}$$

On va maintenant déduire le schéma numérique de l'expression (2.38). Pour tout $n \geq 1$, on résout de manière explicite l'équation de transport sur l'intervalle de temps $[t_n, t_{n+1}]$ d'après (2.38) et on utilise une méthode de quadrature d'ordre un ou deux pour prendre en compte la condition au bord. En calculant les caractéristiques entre les points (t_{n-1}, x_{i-1}) et (t_n, x_i) . On observe que $v_i^n = v(t_n, x_i) = 0$ pour tout $i = n+2, \dots, N$, on obtient ainsi le schéma suivant :

$$(2.39) \quad \begin{cases} v_1^0 = \frac{1}{g(1)}\beta(x_p(0)) \\ v_i^n = v_{i-1}^{n-1}e^{ak\frac{x_{i-1}}{x_i}}, \quad i = 2, \dots, n+1, n = 1, \dots, N \\ v_1^n = \frac{1}{g(1)}(\beta(x_p(t_n)) + \mathfrak{Q}(h_i, (v_i^n)_{i \geq 2}, x_i)) \quad n = 1, \dots, N \end{cases}$$

où $h_i = x_i - x_{i-1}$ et $\mathfrak{Q}$ désigne la formule de quadrature utilisée pour approcher la condition aux limites intégrale. On peut choisir une méthode de rectangles à gauche ou une méthode de type trapèzes, c'est-à-dire :

$$(2.40a) \quad \mathfrak{Q}(h_i, (v_i^n)_{i \geq 2}, x_i) = \sum_{i=2}^N h_i \beta(x_i) v_i^n, \quad \text{rectangles}$$

$$(2.40b) \quad \mathfrak{Q}(h_i, (v_i^n)_{i \geq 2}, x_i) = h_2 \beta(x_2) v_2^n + \sum_{i=3}^N \frac{h_i}{2} (\beta(x_i) v_i^n + \beta(x_{i-1}) v_{i-1}^n), \quad \text{trapèzes}$$

2.2.2 Convergence et estimations d'erreur pour le schéma

On s'intéresse dans ce paragraphe à la convergence du schéma aux caractéristiques. On note $e_i^n = v(t_n, x_i) - v_i^n$ l'erreur du schéma. On remarque que si l'on part de la solution exacte au point (t_n, x_i) alors le schéma est exact au point (t_{n+1}, x_{i+1}) :

$$v(t_n, x_i) = v(x_{i-1}, t_{n-1}) \frac{x_{i-1}}{x_i} e^{ak}$$

ainsi on obtient par linéarité :

$$\begin{cases} e_i^0 = 0, & i = 1, \dots, N \\ e_i^n = e_{i-1}^{n-1} \frac{x_{i-1}}{x_i} e^{ak}, & i = 2, \dots, n+1, n = 1, \dots, N \\ e_1^n = \frac{1}{g(1)} \mathfrak{Q}(h_i, \beta, (e_i^n)_{i \geq 2}, x_i) + r^n, & n = 1, \dots, N \end{cases}$$

où $r^n = \frac{1}{g(1)} \left(\int_1^b \beta(x) v(t_n, x) dx - \mathfrak{Q}(h_i, (v_i^n)_{i \geq 2}, x_i) \right)$. L'erreur de consistance r^n ne provient que de l'erreur de quadrature ; on peut estimer r^n dès que la fonction βv est assez régulière :

Proposition 2.2.1 (Erreur de quadrature)

Soit $v \in \mathcal{C}^1(\Omega_T)$ où $\Omega_T = \{(t, x) \in [1, b] \times [0, \frac{T}{a}] ; x \leq x_p(t)\}$. Il existe $C_T = C(T, b)$ tel que

1. Méthode des rectangles :

$$(2.41) \quad |r^n| \leq k C_T \sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x(\beta v)(t_n, \cdot)|, \forall t_n \leq \frac{T}{a}$$

2. Méthode des trapèzes :

$$(2.42) \quad |r^n| \leq \frac{C k^2}{2} \sup_{x \in [1, x_2]} |\partial_x(\beta v)(t_n, \cdot)| + \frac{C'_T k^2}{3} \sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x^2(\beta v)(t_n, \cdot)|, \forall t_n \leq \frac{T}{a}$$

Preuve :

1. Méthode des rectangles : En utilisant le fait que $v(t_n, x) = 0$ pour tout $x > x_p(t_n)$, on peut écrire :

$$\begin{aligned} r^n &= \frac{1}{g(1)} \left(\sum_{i=2}^{n+1} \int_{x_{i-1}}^{x_i} (\beta(x) v(t_n, x) - \beta(x_i) v(t_n, x_i)) dx \right) \\ &= \frac{1}{g(1)} \left(\sum_{i=2}^{n+1} \int_{x_{i-1}}^{x_i} \int_{x_{i-1}}^x \partial_x(\beta v(t_n, \cdot))(s) ds dx \right) \\ &\leq \frac{\sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x(\beta v(t_n, \cdot))|}{2g(1)} \left(\sum_{i=2}^{n+1} (x_i - x_{i-1})^2 \right) \end{aligned}$$

On définit la fonction suivante $\Psi(x) = x \left(1 - \left(\frac{b}{x} \right)^{1-e^{ak}} \right)$. Un simple calcul montre que $x_i - x_{i-1} = \Psi(x_i)$. La fonction Ψ est concave sur $[1, b]$, elle est positive et maximale en un point x^* , avec $x^* = b e^{-\frac{ak}{e^{ak}-1}}$. Il vient :

$$\sum_{i=2}^{n+1} (x_i - x_{i-1})^2 = \sum_{i=2}^{n+1} (x_i - x_{i-1}) \Psi(x_{i-1}) \leq 2(x_p(t_n) - 1) \Psi(x^*) \leq (b^{1-e^{-at_n}} - 1) b a k.$$

Ceci termine la preuve avec $C_T = \frac{b}{\ln(b)} (b^{1-e^{-T}} - 1)$.

2. Méthode des trapèzes :

La preuve est semblable à celle des rectangles. On a toujours que $v(t_n, x) = 0$ pour tout $x \geq x_p(t_n)$, on peut donc écrire :

$$r^n = \frac{1}{g(1)} \left(\int_1^{x_2} \beta(x)v(t_n, x) dx + \int_{x_2}^b \beta(x)v(t_n, x) dx - \int_1^{x_2} \beta(x_2)v(t_n, x_2) dx - \sum_{i=3}^{n+1} \int_{x_{i-1}}^{x_i} \frac{1}{2} (\beta(x_{i-1})v(t_n, x_{i-1}) + \beta(x_i)v(t_n, x_i)) dx \right).$$

Il vient donc en utilisant le résultat classique d'estimation d'erreur pour la formule des trapèzes :

$$|r^n| \leq \frac{1}{g(1)} \left(\frac{(x_2 - 1)^2}{2} \sup_{x \in [1, x_2]} |\partial_x(\beta v)(t_n, \cdot)| + \frac{\sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x^2(\beta v(t_n, \cdot))|}{12} \sum_{i=3}^{n+1} (x_i - x_{i-1})^3 \right)$$

On a d'une part que :

$$(x_2 - 1)^2 \leq (ak \ln b)^2,$$

d'autre part :

$$\begin{aligned} \sum_{i=3}^{n+1} (x_i - x_{i-1})^3 &= \sum_{i=3}^{n+1} (x_i - x_{i-1}) \Psi^2(x_{i-1}), \\ &\leq 2(x_p(t_{n+1}) - x_2) \Psi^2(x^*) \\ &\leq (b^{1-e^{-at_n}} - b^{1-e^{-at_2}}) (bak)^2 \end{aligned}$$

et il vient donc,

$$|r^n| \leq k^2 \left(\frac{C}{2} \sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x(\beta v(t_n, \cdot))| + \frac{C'_T}{3} \sup_{[1, x_p(t_n)]} |\partial_x^2(\beta v(t_n, \cdot))| \right)$$

où $C = a \ln b$ et $C'_T = a \left(\frac{b}{\ln(b)} \right)^2 (b^{1-e^{-T}} - b^{1-e^{-at_2}})$.

■

La convergence du schéma s'ensuit de l'estimation d'erreur suivante :

Théorème 2.2.2 (Estimation d'erreur)

Soit $\Omega_T = \{(t, x) \in [1, b] \times [0, \frac{T}{a}] ; x \leq x_p(t)\}$ et $v \in \mathcal{C}^p(\Omega_T)$.

1. Il existe $C_T = C(T, \beta, v, b)$ et k_0 tel que pour tout $k \leq k_0$

$$\|e^n\|_1 \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=1}^N h_i |e_i^n| \leq C_T k^p e^{\lambda_0 t_n}.$$

2. Il existe $C_T = C(T, \beta, v)$ tel que

$$\|e^n\|_{1,\phi} \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=1}^N h_i |e_i^n \phi(x_i)| \leq C_T k^p e^{\lambda_0 t_n}.$$

avec $p = 1$ si (2.41) et $p = 2$ si (2.42).

On observe maintenant que les solutions fortes du problème (1.4) vérifient les hypothèses de ce théorème et ainsi la convergence du schéma (2.39) est démontrée pour les solutions fortes du problème (1.4) pour des temps longs.

Preuve :

1. Estimation d'erreur en norme L^1

On a

$$\begin{aligned} \|e^{n+1}\|_1 &= h_1 |e_1^{n+1}| + e^{ak} \sum_{i=2}^N h_i |e_{i-1}^n| \frac{x_{i-1}}{x_i} \\ &= h_1 |e_1^{n+1}| + e^{ak} \sum_{i=1}^{N-1} h_{i+1} |e_i^n| \frac{x_i}{x_{i+1}} \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} h_1 |e_1^{n+1}| &\leq \frac{h_1}{a \ln b} \sum_{i=2}^N h_i \beta_i |e_i^{n+1}| + h_1 |r^{n+1}| \\ &\leq \frac{h_1}{a \ln b} \sum_{i=1}^{N-1} h_{i+1} \beta_{i+1} e^{ak} \frac{x_i}{x_{i+1}} |e_i^n| + h_1 |r^{n+1}|. \end{aligned}$$

On obtient donc

$$(2.43) \quad \|e^{n+1}\|_1 \leq h_1 |r^{n+1}| + \sum_{i=1}^{N-1} h_i |e_i^n| e^{ak} A_i^1 A_i^2.$$

avec $A_i^1 = \frac{x_i h_{i+1}}{x_{i+1} h_i}$ et $A_i^2 = \left(1 + h_1 \frac{\beta_{i+1}}{a \ln b}\right)$. On remarque maintenant que :

- On a que pour tout $i \geq 1$, $A_i^1 \leq 1$.

On peut en effet écrire :

$$\begin{aligned} h_i &= e^{\ln(b)(1-e^{-aik})} \left(1 - e^{\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})} \right) \\ h_{i+1} &= e^{\ln(b)(1-e^{-aik})} \left(e^{\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})} - 1 \right) \end{aligned}$$

De plus on a :

$$\frac{x_i}{x_{i+1}} = e^{-\ln(b)e^{-iak}(1-e^{-ak})},$$

donc :

$$\begin{aligned} \frac{x_i h_{i+1}}{x_{i+1} h_i} &= e^{-\ln(b)e^{-iak}(1-e^{-ak})} \frac{e^{\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})} - 1}{1 - e^{\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})}} \\ &= \frac{1 - e^{-\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})}}{1 - e^{\ln(b)e^{-aik}(1-e^{-ak})}} \\ &= \frac{1 - z^{e^{-ak}}}{1 - z} \leq 1 \end{aligned}$$

comme $z = e^{-\ln(b)e^{-aik}(e^{ak}-1)} \leq 1$ et donc $1 - z^{e^{-ak}} \leq 1 - z$.

- Il existe k_0 tel que pour tout $k \leq k_0$, $A_i^2 \leq 1 + 2kmb^\alpha \leq e^{2kmb^\alpha}$.

Ceci découle du théorème des accroissements finis :

$$\begin{aligned} h_1 &= x_p(k) - 1 = b^{1-e^{-ak}} - 1 \\ &\leq ak \ln(b) \sup_{x \in [0, ak]} (e^{-x} e^{\ln(b)(1-e^{-x})}) \leq 2ak \ln(b) \end{aligned}$$

pour tout $k \leq k_0$ où $k_0 = \frac{1}{a} \ln \left(\frac{1}{1 - \frac{\ln(2)}{\ln(b)}} \right) \sim 0.98$.

L'inégalité (2.43) devient pour $k \leq k_0$:

$$\|e^{n+1}\|_1 \leq 2ak \ln(b) r_{n+1} + \|e^n\|_1 e^{k(a+2mb^\alpha)}.$$

On obtient en utilisant le lemme de Gronwall discret :

$$\|e^n\|_1 \leq 2ak \ln(b) \sum_{l=0}^{n-1} r_l e^{(n-1-l)k(a+2mb^\alpha)},$$

et donc :

$$\|e^n\|_1 \leq 2ak \ln(b) \max_{l=1, \dots, n} r_l \frac{e^{(a+2mb^\alpha)t_n} - 1}{e^{(a+2mb^\alpha)k} - 1},$$

On conclut en utilisant la proposition 2.2.1 et le fait que $\underbrace{2mb^\alpha}_{\sim 1.851488869} \leq \lambda_0$.

2. Estimation d'erreur en norme L_ϕ^1

On a, en norme L_ϕ^1 :

$$\begin{aligned} \|e^{n+1}\|_{1,\phi} &= h_1\phi(x_1)|e_1^{n+1}| + e^{ak} \sum_{i=2}^N h_i\phi(x_i)|e_{i-1}^n| \frac{x_{i-1}}{x_i} \\ &= h_1\phi(1)|e_1^{n+1}| + e^{ak} \sum_{i=1}^{N-1} h_{i+1}\phi(x_{i+1})|e_i^n| \frac{x_i}{x_{i+1}} \end{aligned}$$

et comme $\phi(1) = 1$

$$\begin{aligned} h_1|e_1^{n+1}| &\leq \frac{h_1}{g(1)} \sum_{i=2}^N h_i\beta_i|e_i^{n+1}| + h_1|r^{n+1}| \\ &\leq \frac{h_1}{g(1)} \sum_{i=1}^{N-1} h_{i+1}\beta_{i+1}e^{ak} \frac{x_i}{x_{i+1}}|e_i^n| + h_1|r^{n+1}|, \end{aligned}$$

ce qui donne :

$$(2.44) \quad \|e^{n+1}\|_{1,\phi} \leq h_1|r^{n+1}| + \sum_{i=1}^{N-1} h_i\phi(x_i)|e_i^n|e^{ak}A_i^1A_i^3,$$

avec

$$A_i^1 = \frac{x_i}{x_{i+1}} \frac{h_{i+1}}{h_i}, \quad A_i^3 = \frac{1}{\phi(x_i)} \left(\phi(x_{i+1}) + h_1 \frac{\beta_{i+1}}{g(1)} \right).$$

On fait les remarques suivantes :

– Pour tout $i \geq 1$ on rappelle que :

$$A_i^1 \leq 1$$

– Il existe $k_0 > 0$ tel que pour tout $k < k_0$ on ait

$$(2.45) \quad A_i^3 \leq e^{k\lambda_0 + C_2ak^2}.$$

Pour montrer (2.45), on rappelle que

$$g(x)\phi'(x) + \beta(x) = \lambda_0\phi(x)$$

et on obtient :

$$\begin{aligned} A_i^3 &= 1 + \frac{1}{\phi(x_i)} \left(\phi(x_{i+1}) - \phi(x_i) + \frac{h_1}{g(1)} (\lambda_0\phi(x_{i+1}) - g(x_{i+1})\phi'(x_{i+1})) \right) \\ &= 1 + \frac{1}{\Phi(t_i)} \left(\Phi(t_{i+1}) - \Phi(t_i) + \frac{h_1}{g(1)} (\lambda_0\Phi(t_{i+1}) - \Phi'(t_{i+1})) \right) \end{aligned}$$

où $\Phi = \phi \circ x_p$. Comme $\frac{h_1}{g(1)} = k + ak^2C_1$ et $\phi(t_i) \geq \frac{mb^\alpha}{\lambda_0}$, on obtient que pour k assez petit

$$A_i^3 \leq e^{k\lambda_0 + C_2ak^2}.$$

Ainsi l'inégalité (2.44) devient pour $k \leq k_0$:

$$\begin{aligned} e^{-(\lambda_0 + C_2 ak)t_{n+1}} \|e^{n+1}\|_{1,\phi} \\ \leq 2ak \ln(b) e^{-(\lambda_0 + C_2 ak)t_{n+1}} r_{n+1} + e^{-(\lambda_0 + C_2 ak)t_n} \|e^n\|_{1,\phi}. \end{aligned}$$

En utilisant un lemme de Gronwall discret on obtient :

$$\begin{aligned} \|e^n\|_{1,\phi} &\leq e^{(\lambda_0 + C_2 ak)t_n} 2a \ln(b) \sum_{l=1}^n k e^{-(\lambda_0 + C_2 ak)t_l} r_l \\ &\leq 2a \ln(b) k \frac{e^{(\lambda_0 + C_2 ak)t_n} - 1}{e^{(\lambda_0 + C_2 ak)k} - 1} \max_{l=1,\dots,n} r_l \\ &\leq \frac{2a \ln(b)}{\lambda_0} e^{(\lambda_0 + C_2 ak)t_n} \max_{l=1,\dots,n} r_l, \end{aligned}$$

et la proposition 2.2.1 achève la démonstration. ■

2.2.3 Premiers résultats numériques

Les résultats numériques que l'on va présenter dans les paragraphes suivants concernent l'étude de l'évolution de l'index métastatique (MI) dont on rappelle la définition :

$$MI_{b_{\min}}(t) = \int_{b_{\min}}^b v(t, x) dx.$$

Grâce à cette quantité on peut évaluer le nombre de métastases présentes dans l'organisme à différents temps et pour différentes tailles minimales $b_{\min}$. On observera également la croissance exponentielle, de taux λ_0 , de cet index en fonction du temps et donnera une approximation du paramètre de Malthus λ_0 . On s'intéressera enfin à quelques méthodes d'approximation des caractéristiques et de la densité en vue d'appréhender les cas où les solutions ne sont plus explicites, comme ce sera le cas en présence du médicament.

2.2.3.1 Evolution du nombre de métastases en fonction de la taille tumorale

On compare l'évolution du nombre de métastases pour des tumeurs de grande taille. La figure 2.1 montre qu'avant trois ans, il n'y a que très peu de métastases de taille supérieure ou égale à 10^8 cellules. Dans la figure 2.2, on compare le nombre de métastases MI_{10^8} et MI_{10^9} .

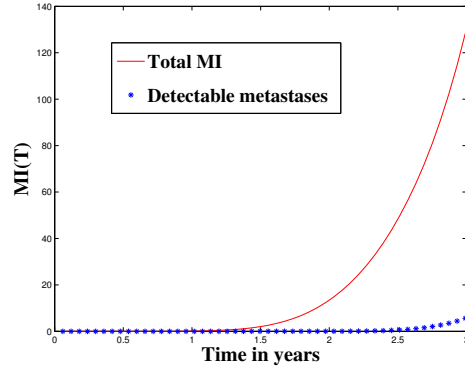


FIGURE 2.1 – Comparaison du nombre total de métastases et du nombre de celles dont la taille excède 10^8 cellules après 3 ans

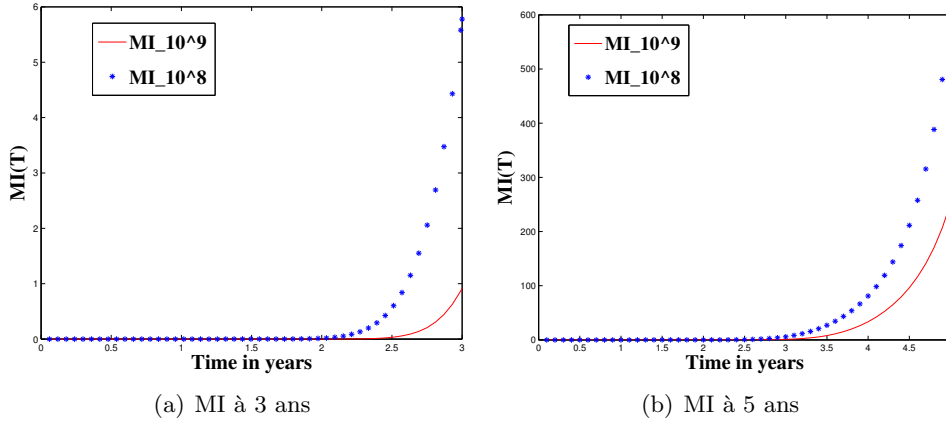


FIGURE 2.2 – Comparaison du nombre de métastases de taille supérieure à 10^8 cellules et de celles de taille excédant 10^9 cellules après 3 et 5 ans

On a choisi pour ces illustrations un pas de temps de $k = 1$ heure et $\alpha = 2/3$ et $m = 5.3 \cdot 10^{-8}$.

2.2.3.2 Influence de la production de métastases par la production de métastases créées antérieurement

Il peut être aussi intéressant de calculer l'index métastatique si l'on néglige la croissance due aux métastases elles mêmes pour des temps petits, c'est-à-dire :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t}v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}[g(x)v(t, x)] = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad \forall x \in [1, b], \\ g(1)v(t, 1) = \beta(x_p(t)), \quad \forall t \geq 0, \\ v(0, x) = 0, \quad \forall x \in [1, b]. \end{cases},$$

On obtient :

$$\begin{aligned} MI^*(t) &:= \int_1^b v(t, x) dx = \int_0^t \beta(x_p(\tau)) d\tau \\ &= m \int_0^t b^\alpha \left(\frac{1}{b}\right)^{\alpha e^{-a\tau}} d\tau, \end{aligned}$$

où MI^* désigne l'index métastatique relatif au nombre de métastases produit par la source seule.

On pourra voir ci-dessous que $MI^*(t)$ ne dépasse pas 1 pendant plus d'un an, de plus on remarquera que l'influence de l'émission de métastases par les métastases elles mêmes est aussi assez longue à apparaître. Les figures 2.3 et 2.4 montrent des comparaisons entre MI_1 et MI^* (voir (2.36) pour leurs définitions) pour des temps différents. On observe que l'influence des métastases créées antérieurement, c'est-à-dire l'influence du terme intégral dans la condition au bord, est peu visible avant pratiquement trois ans, comme on pouvait s'y attendre.

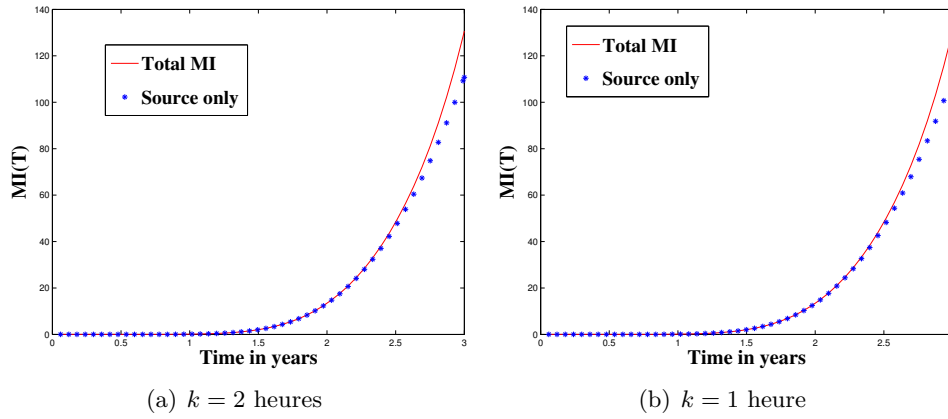


FIGURE 2.3 – Nombre de métastases après 3 ans pour deux pas de temps k différents

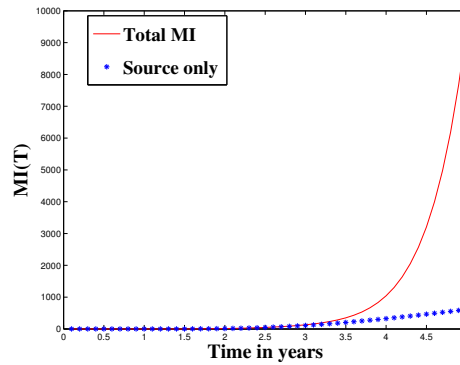


FIGURE 2.4 – Nombre de métastases après 5 ans

Les résultats obtenus sont cohérents avec des faits empiriques, par exemple pour une tumeur rénale d'environ 10 cm de diamètre le nombre de cellules tumorales transportées par

la veine rénale est d'environ $5 \cdot 10^9$ cellules toutes les 24 heures (voir [GHW98]).

On met en évidence dans les tableaux 2.1 et 2.2, que le paramètre m est lié au potentiel de migration des métastases. Dans le tableau 2.1 on s'intéresse aux métastases détectables et dans le tableau 2.2 aux micrométastases. Plus m est grand, plus l'index métastatique devient important. Physiologiquement, on peut utiliser le paramètre m pour décrire l'état angiogénique d'une tumeur.

Valeur de m	$\tau = 3$	$\tau = 5$
1.2×10^{-12}	$0.7 \cdot 10^{-4}$	$0.4 \cdot 10^{-3}$
1.2×10^{-10}	0.007	0.04
1.2×10^{-8}	0.7	5
1.2×10^{-7}	7.2	98
1.2×10^{-6}	87	$7.8 \cdot 10^3$

TABLE 2.1 – Variation du nombre de métastases détectables par rapport à m et au temps : $MI_b(T_0 + \tau) - MI_{10^{10}}(T_0 + \tau)$. Au temps T_0 , la tumeur primitive est supposée faire 1 gramme (soit $x_p(T_0) = 10^9$ cellules) et $a = 0.00286$, $b = 1.1 \cdot 10^{12}$, $\alpha = 0.48$

Valeur de m	$\tau = 0$	$\tau = 3$	$\tau = 5$
$1.2 \cdot 10^{-8}$	0.022	0.15	0.34
$1.2 \cdot 10^{-10}$	$0.2 \cdot 10^{-4}$	0.0015	0.0033
$1.2 \cdot 10^{-12}$	$0.2 \cdot 10^{-6}$	$0.15 \cdot 10^{-4}$	$0.3 \cdot 10^{-4}$

TABLE 2.2 – Variation du nombre de micrométastases par rapport à m et au temps : $MI_{10^9}(T_0 + \tau)$. Au temps T_0 , la tumeur primitive est supposée faire 1 gramme (soit $x_p(T_0) = 10^9$ cellules)

2.2.3.3 Comportement asymptotique de MI_1 et comparaison avec les résultats théoriques

Dans le tableau 2.3, on compare les valeurs de $MI_1(T)$ obtenues avec celles calculées dans [IKS00]. On observe que les résultats sont similaires.

Temps T en années	$MI_1(T)$ [IKS00]	$MI_1(T)$ auteurs
3	135	134
3.4	263	260
3.6	396	396
3.8	712	718

TABLE 2.3 – Comparaison des résultats pour $MI_1(T)$

Vérifions maintenant la borne inférieure de MI_1 donnée par (2.37). On choisit deux valeurs de a différentes (voir [IKS00]) et on calcule une approximation de λ_0 que l'on compare avec

celle obtenue dans [IKS00] et [DGL09] par transformée de Laplace. Dans la figure 2.5, on observe que la fonction $\ln(MI_1(t))$ devient linéaire après un certain temps.

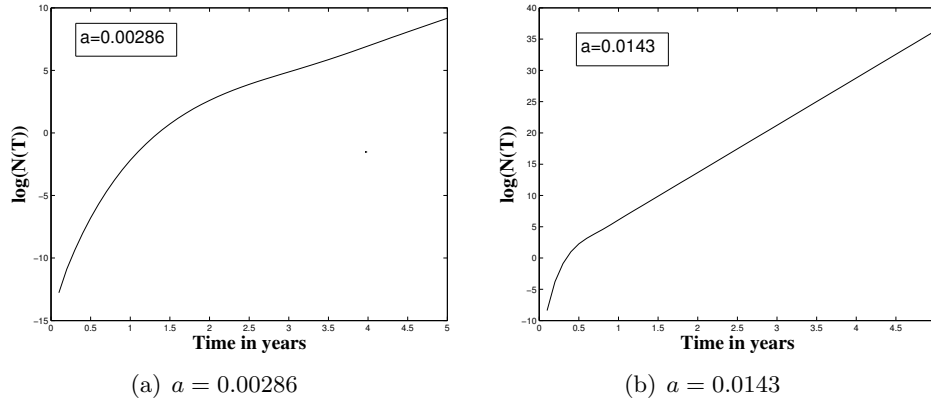


FIGURE 2.5 – Log du nombre de métastases après 5 ans pour différents a . La pente "asymptotique" de ces courbes correspond à $\lambda_0 \times 365$.

Le calcul des pentes nous donne une estimation assez précise de λ_0 (jour^{-1}), comme on peut le voir dans le tableau 2.4.

a	λ_0 estimé dans [IKS00]	λ_0 obtenu avec le schéma (2.39)
0.00286	0.058	0.055
0.0143	0.0201	0.0204

TABLE 2.4 – Résultats comparatifs pour λ_0 , (jour^{-1})

Dans la figure 2.6, on compare la solution obtenue par le schéma aux caractéristiques et le profil théorique donné dans [DGL09] et [IKS00] :

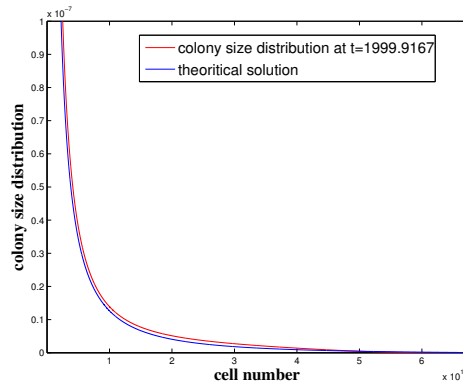


FIGURE 2.6 – Comparaison de la solution approchée et de la solution théorique après 2000 jours avec $\lambda_0 = 2.02995$

L'expression de v donnée dans [IKS00] est :

$$v(t, x) \simeq \frac{a}{mb^\alpha \ln b} \frac{1}{x} e^{\lambda_0 t} \left(1 - \frac{\ln x}{\ln b}\right)^{\frac{\lambda_0}{a} - 1} \frac{1}{c(\lambda_0)}, \quad x \in [1, x_p(t)]$$

où

$$c(\lambda_0) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-\alpha \ln b)^n}{n! \left(\frac{\lambda_0}{a} + n\right)^2}.$$

Pour $\alpha = 0.4$, on peut observer dans la figure 2.7 le profil en "U" comme dans [IKS00].

2.2.3.4 Influence de α sur les profils asymptotiques

Dans la figure 2.7 on voit qu'il y a deux types de profils asymptotiques pour les densités de cellules tumorales, le premier qui est monotone décroissant et le deuxième en forme de "U". Le premier cas obtenu ici pour $\alpha = 0.6$ correspond à une production plus importante de métastases détectables (voir figure 2.8), ceci décrirait donc une pathologie plus agressive ce qui peut être expliqué par une vascularisation homogène de la surface tumorale puisque $\alpha = 0.6$ est proche de $\frac{2}{3}$. D'autre part, le second cas en "U" obtenu pour $\alpha = 0.4$ correspondant à une vascularisation moins importante, décrirait plutôt un processus métastatique plus lent.

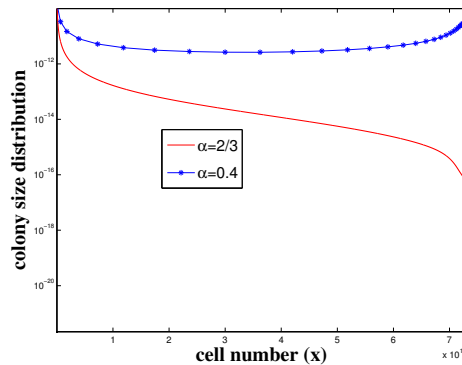


FIGURE 2.7 – Variation du profil asymptotique de la solution $e^{-\lambda_0 t} v(\cdot, t)$ pour différentes valeurs de α

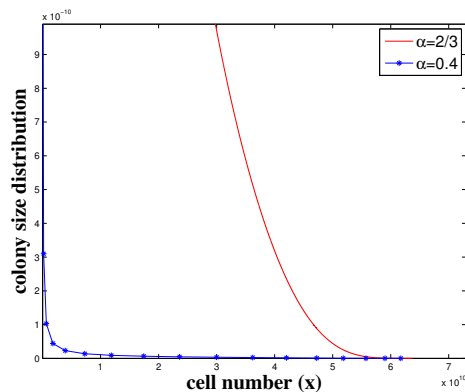


FIGURE 2.8 – Variation après 5 ans du profil de la solution $v(t, \cdot)$ pour différentes valeurs de α

2.2.4 Méthodes numériques pour le schéma

On a jusqu'à présent utilisé le fait que les caractéristiques pouvaient être calculées de manière explicite et que l'on pouvait de plus calculer l'expression de la solution $v(t, \cdot)$ le long de ces caractéristiques. Cependant, lorsqu'il sera pris en compte l'action d'un traitement, il n'y aura alors plus d'expression explicite ni pour les caractéristiques ni pour la solution. Les solutions de l'équation devront ainsi être approchées et il est nécessaire pour cela de tester certaines méthodes numériques. Les solutions approchées données par ces méthodes numériques seront comparées avec les solutions explicites et on pourra ainsi choisir parmi ces méthodes celles qui apportent les meilleurs résultats avec le coût de calcul le plus faible possible. On va donc s'attacher ici, dans un premier temps, à tester quelques méthodes numériques pour calculer de manière approchée les caractéristiques. Dans un deuxième temps on regardera l'influence de la méthode de quadrature sur le calcul de la condition au bord et enfin on calculera la densité en approchant l'équation de transport le long des caractéristiques.

2.2.4.1 Méthodes numériques pour le calcul des caractéristiques

On examine dans cette section l'influence de deux méthodes numériques (Euler explicite et Runge-Kutta 4) pour le calcul des caractéristiques sur l'index métastatique et on compare les résultats obtenus avec la solution exacte.

Sur la figure 2.9 on représente au temps $T_0 + 5$ ans l'allure de l'erreur commise pour le calcul de $x_p(t)$ suivant la méthode numérique utilisée. On voit que pour des temps longs la méthode d'Euler explicite devient imprécise si l'on n'effectue qu'une seule itération du schéma. La méthode RK4 donne de bons résultats en temps long au bout d'une seule itération du schéma alors que pour obtenir des résultats satisfaisants avec Euler explicite il faut itérer le schéma jusqu'à 35 fois. On représente dans la figure 2.9 le logarithme de l'erreur en norme infinie entre la solution exacte et la solution approchée c'est-à-dire $\log(\|x_p - x_{p_{app}}\|_\infty)$, pour le schéma d'Euler, le schéma d'Euler itéré plusieurs fois et le schéma de RK4.

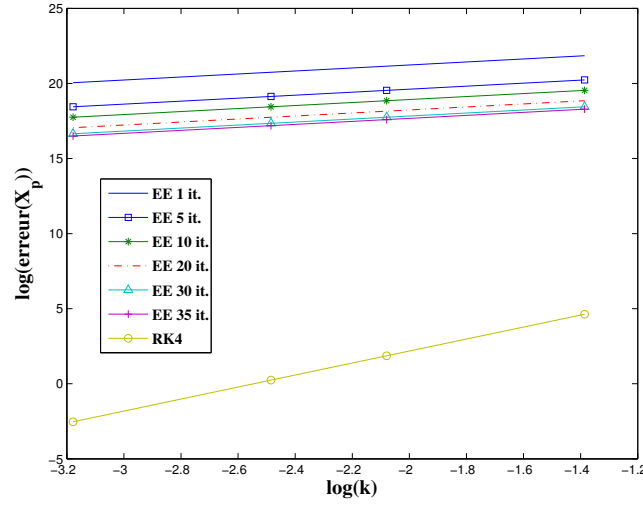


FIGURE 2.9 – Erreur en norme infinie pour le calcul des caractéristiques.

Dans le tableau 2.5 on reporte les valeurs de l'index métastatique total $MI_1(t)$ pour différents temps pour les méthodes d'Euler et de RK4. On voit qu'il faut itérer le schéma d'Euler environ 35 fois pour s'approcher au mieux de la solution exacte. Les paramètres utilisés sont $a = 0.00286$, $b = 10^{12}$, $m = 5.3 \times 10^{-8}$, $\alpha = 0.55$ et $x_0 = 10^9$ cellules.

Méthode utilisée	$MI(T_0)$	$MI(T_0 + 3)$	$MI(T_0 + 5)$
Exacte	0.3168	240.8	$6.2414 \cdot 10^3$
Euler E (une itération)	0.2937	203.8	$4.8 \cdot 10^3$
Euler E (10 it.)	0.3144	236	$6.07 \cdot 10^3$
Euler E (20 it.)	0.3156	238.8	$6.15 \cdot 10^3$
Euler E (30 it.)	0.3160	239.5	$6.18 \cdot 10^3$
Euler E (35 it.)	0.3161	239.7	$6.19 \cdot 10^3$
RK4	0.3168	240.8	$6.2414 \cdot 10^3$

TABLE 2.5 – Comparaison du MI pour différentes approximations du calcul des caractéristiques

On représente dans la figure 2.10 un tracé de l'erreur en norme infinie pour l'index métastatique selon les méthodes (Euler ou RK4) utilisées pour approcher les caractéristiques. On a ainsi calculé $\log(\|MI_{ex} - MI_{app}\|_\infty)$.

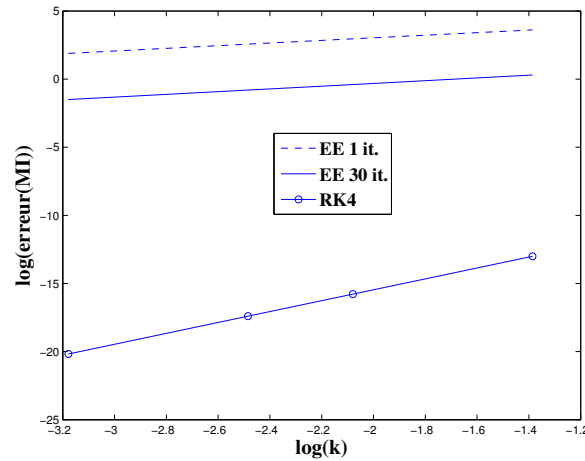


FIGURE 2.10 – Allure de l’erreur pour le calcul du MI avec Euler explicite (1 et 30 itérations) ou RK4 pour le calcul des caractéristiques.

2.2.4.2 Influence de la méthode de quadrature

- **Influence pour le calcul de la condition au bord :**

On rappelle ici que la méthode (2.40b) est plus précise que (2.40a). On observe dans le tableau 2.6 que cela n’améliore pas la précision du calcul de manière sensible. On a pris les mêmes paramètres que dans le paragraphe précédent.

Méthode utilisée	$MI(T_0)$	$MI(T_0 + 3)$	$MI(T_0 + 5)$
Rectangles	0.3198	240.2	$6.15 \cdot 10^3$
Trapèzes	0.3198	240.8	$6.24 \cdot 10^3$

TABLE 2.6 – Comparaison du MI pour différentes approximations de la condition au bord.

- **Influence pour le calcul de la densité :**

On regarde maintenant l’influence d’une méthode de quadrature, non plus sur la condition au bord mais sur la densité elle même. On obtient la densité en résolvant l’équation différentielle suivante le long des caractéristiques :

$$(2.46) \quad \frac{d}{dt}v(t, X(t; s, x)) = -g'(X(t; s, x))v(t, X(t; s, x)),$$

On compare la solution donnée par la formule explicite et celle obtenue en approchant la solution donnée par l’équation (2.46). En effet on peut résoudre cette équation ce qui donne :

$$(2.47) \quad v(t, X(t; s, x)) = v(s, x)e^{-\int_s^t g'(X(\tau; s, x))d\tau}.$$

On se propose d’approcher l’intégrale dans (2.47) par une méthode de rectangles à gauche puis par une méthode de point milieu puis de comparer ces résultats à ceux

obtenus par la solution exacte. Dans ce test on calcule les caractéristiques de manière exacte pour chaque méthode. Le schéma numérique se réécrit de la façon suivante :

$$(2.48) \quad \begin{cases} v_1^0 = \frac{1}{g(1)}\beta(x_p(0)), v_i^0 = 0, & i = 1, \dots, n+1 \\ v_i^n = v_{i-1}^{n-1} e^{-\mathfrak{T}(t_{n-1}, t_n, x_{i-1})}, & i = 2, \dots, n+1, n = 1, \dots, N \\ v_1^n = \frac{1}{g(1)}\beta(x_p(t_n)) + \mathfrak{Q}(h_i, \beta, v_i^n, x_i) & n = 1, \dots, N \end{cases}$$

où $\mathfrak{T}(s, t, x)$ est une approximation $\int_s^t g'(X(\tau; x, s)) d\tau$, on pourra prendre :

$$(2.49a) \quad \mathfrak{T}(s, t, x) = (t - s)g'(x) \quad (\text{rectangles à gauche})$$

$$(2.49b) \quad \mathfrak{T}(s, t, x) = (t - s)g'(X(t; s, x)) \quad (\text{rectangles à droite})$$

$$(2.49c) \quad \mathfrak{T}(s, t, x) = \frac{t - s}{2} (g'(X(t; s, x)) + g'(x)) \quad (\text{trapèzes}).$$

Les résultats concernant l'évolution de l'index métastatique selon les différentes méthodes de quadrature sont résumés dans le tableau 2.7 :

Méthode utilisée	$MI(T_0)$	$MI(T_0 + 3)$	$MI(T_0 + 5)$
Exacte	0.3168	240.8	$6.24 \cdot 10^3$
Trapèzes (2.49c)	0.3157	236.6	$6.04 \cdot 10^3$
Rectangles à gauche (2.49a)	0.3151	234.4	$5.95 \cdot 10^3$
Rectangles à droite (2.49b)	0.3149	234.1	$5.92 \cdot 10^3$

TABLE 2.7 – Comparaison du MI pour différentes approximations de la partie transport du problème.

On illustre de plus dans la figure 2.11 les différences entre ces méthodes en représentant l'erreur commise en fonction du pas de discrétisation choisi.

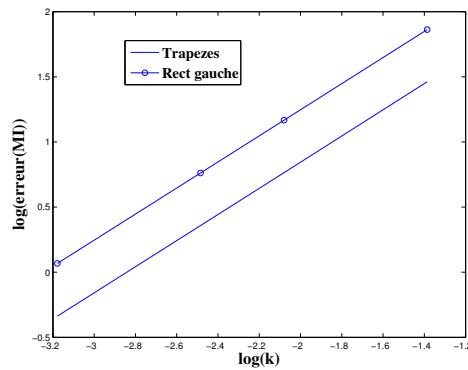


FIGURE 2.11 – Comparaison de l'erreur entre la méthode des trapèzes et des rectangles à gauche pour le calcul de la densité.

2.2.4.3 Influence des paramètres sur le calcul de T_0 .

On examine l'influence des paramètres a et b sur le calcul du temps T_0 d'origine du cancer pour différentes tailles de tumeurs primitives. L'objectif est de pouvoir s'assurer que l'on peut fixer le paramètre b en observant que son influence est moindre que celle du paramètre a . On va prendre les paramètres utilisés dans [IKS00] plus la valeur utilisée dans le cas du cancer du sein à savoir $a = 0.000471$. On prend pour les tumeurs primitives les tailles : $x_0 = 10^9$, $x_0 = 5 \cdot 10^9$, $x_0 = 10^{10}$. On rappelle que le temps T_0 est donné par :

$$T_0 = -\frac{1}{a} \ln \left(\frac{\ln(b/x_0)}{\ln b} \right),$$

on obtient les résultats suivants présentés dans le tableau 2.8 :

x_0	10^9			5×10^9			10^{10}		
$\begin{matrix} a \\ b \end{matrix}$	0.000471	0.00286	0.0143	0.000471	0.00286	0.0143	0.000471	0.00286	0.0143
$7.3 \cdot 10^{10}$	3743	616	123	4741	780	156	5376	885	177
$1.5 \cdot 10^{11}$	3470	572	114	4296	707	141	4780	787	157
10^{12}	2943	484	96	3506	577	115	3800	626	125

TABLE 2.8 – Variation de T_0 par rapport à a et b pour $x_0 = 10^9$, $x_0 = 5 \cdot 10^9$, $x_0 = 10^{10}$ cellules

On voit que le paramètre a avec b fixé a une influence importante sur la valeur de T_0 quelque soit la taille de la tumeur primitive et que l'influence de b lorsque a est fixé est moins significative. Ainsi, fixer la valeur de b dans les calculs semble cohérent. Dans le tableau 2.9, il est présenté la variation de l'index métastatique à la date $T_0 + 3$ ans en fonction des différentes valeurs de T_0 rassemblées dans le tableau 2.8.

x_0	10^9			5×10^9			10^{10}		
$\begin{matrix} a \\ b \end{matrix}$	0.000471	0.00286	0.0143	0.000471	0.00286	0.0143	0.000471	0.00286	0.0143
$7.3 \cdot 10^{10}$	11.7	56.3	$2.6 \cdot 10^4$	29.6	94.7	$3.5 \cdot 10^4$	49	132	$4.4 \cdot 10^4$
$1.5 \cdot 10^{11}$	12.1	82.3	$1.2 \cdot 10^5$	28.7	132.5	$1.6 \cdot 10^5$	44.2	175.6	$1.8 \cdot 10^5$
10^{12}	14.2	243.5	$1 \cdot 10^7$	30.5	371.4	$1.3 \cdot 10^7$	43.4	464.5	$1.5 \cdot 10^7$

TABLE 2.9 – Variation de $MI(T_0 + 3)$ par rapport à a et b pour $x_0 = 10^9$, $x_0 = 5 \cdot 10^9$, $x_0 = 10^{10}$ cellules

On voit que lorsque a varie pour b fixé, la variation du MI est beaucoup plus importante.

Chapitre 3

Étude théorique et numérique du modèle avec traitement

On développe dans ce chapitre une analyse théorique et numérique du modèle avec la prise en compte d'un traitement par chimiothérapie. A l'instar de ce qui a été fait dans le chapitre précédent on souhaite avoir un théorème d'existence et d'unicité de solutions pour le modèle. On se placera, dans la partie théorique, dans le cas particulier d'une fonction de croissance $G(t, x)$ dont on connaît la forme. On rappelle que l'effet d'un traitement par chimiothérapie est pris en compte mathématiquement par un terme de perte dans l'expression de la vitesse de croissance $g(x)$. Cela a pour conséquence première de modifier l'équation différentielle (1.2) introduite au premier chapitre. On va s'attacher dans un premier temps à étudier cette équation différentielle qui définit à nouveau les caractéristiques de l'équation de transport. Dans un second temps on montre l'existence et l'unicité de solutions fortes et faibles pour l'équation de transport. Dans l'étude numérique on utilisera à nouveau un schéma aux caractéristiques qui sera modifié pour tenir compte du traitement. On ne disposera plus toujours de solutions explicites pour l'équation comme c'était le cas dans le chapitre précédent.

3.1 Existence de solutions

Soit $0 < t_0 < t_1 < +\infty$, on considère le système suivant, introduit dans le premier chapitre :

$$(3.1) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [G(t, x)v(t, x)] = 0, & t \in]t_0, t_1[, \quad x \in]1, b[. \\ G(t, 1)v(t, 1) = \int_1^b \beta(x)v(t, x)dx + f(t), & (Gv)(t, b) = 0, \quad t \in [t_0, t_1], \\ v(t_0, x) = v_0(x), & x \in]1, b[. \end{cases}$$

où t_0 correspond à l'instant de début du traitement et t_1 à l'instant de fin du traitement. On note $Q_{t_1} =]t_0, t_1[\times]1, b[$. On fait les hypothèses suivantes sur les données du problème :

(H1) La fonction G prend la forme suivante :

$$G(t, x) = g(x) - K(x)\Gamma(t),$$

où g est la fonction de Gompertz introduite au chapitre 1, Γ est une fonction de classe $\mathcal{C}^2$ strictement positive sur $[t_0, t_1]$ telle que $\Gamma(t_0) = 0$ et K est une fonction continue positive et de classe $\mathcal{C}^2([1, b])$. Ainsi $G \in \mathcal{C}^2(\overline{Q}_{t_1})$, et $G(t, 1) > 0$, pour tout $t \in]t_0, t_1]$, $G(t, b) < 0$ pour tout $t \in [t_0, t_1]$,

(H2) $\beta \in L^\infty([1, b])$,

On veut démontrer l'existence de solutions au problème (3.1). On va le faire par la méthode des caractéristiques et en traitant la condition aux limites non locale avec une méthode de point fixe comme dans le cas du problème non homogène étudié au chapitre 2.

3.1.1 Etude de l'équation différentielle modifiée

On va commencer par définir les caractéristiques de l'équation (3.1) :

Définition 3.1.1

On appelle courbe caractéristique de l'équation (3.1) passant par $(\hat{t}, \hat{x}) \in [t_0, t_1] \times [1, b]$ la courbe donnée par la résolution de l'équation différentielle suivante :

$$(3.2) \quad \begin{cases} \frac{d}{dt}X(t; \hat{t}, \hat{x}) = G(t, X(t; \hat{t}, \hat{x})) & t \geq t_0 \\ X(\hat{t}; \hat{t}, \hat{x}) = \hat{x}. \end{cases}$$

On va donner maintenant un théorème d'existence et d'unicité pour l'équation (3.2) :

Théorème 3.1.2 (Existence et unicité)

Sous l'hypothèse (H1), pour tous $(\hat{t}, \hat{x}) \in \overline{Q}_{t_1}$, il existe une unique solution de (3.2) définie pour tout $t \in [t_0, t_1]$.

Ce théorème est une conséquence directe de la régularité $\mathcal{C}^2$ de la fonction G . De plus on a :

- $G(t, 1) > 0 \forall t \in]t_0, t_1]$,
- $G(t_0, x) > 0, \forall x \in [1, b]$,
- $G(t, b) < 0, \forall t \in [t_0, t_1]$,

Le domaine Q_{t_1} peut être partagé en trois sous-domaines qui dépendent des points d'où sont issues les caractéristiques. Pour $t \in [t_0, t_1]$ on note $X_{(t_0, 1)}(t)$ la caractéristique issue du point $(t_0, 1)$ et $X_{(t_0, b)}(t)$ la caractéristique issue du point (t_0, b) . On définit en premier lieu :

$$\Omega_1 = \{(t, x) \in Q_{t_1}, x < X_{(t_0, 1)}(t)\} = \{(t, X(t; \hat{t}, 1)), \hat{t} \in [t_0, t_1]\}.$$

Le deuxième domaine est donné par :

$$\Omega_2 = \{(t, x) \in Q_{t_1}, X_{(t_0, b)}(t) > x > X_{(t_0, 1)}(t)\} = \{(t, X(t; t_0, x)), x \in [1, b]\}.$$

Enfin le troisième domaine est donné par :

$$\Omega_3 = \{(t, x) \in Q_{t_1}, x > X_{(t_0, b)}(t)\} = \{(t, X(t; \hat{t}, b)), \hat{t} \in [t_0, t_1]\}.$$

On va définir les applications "temps d'entrée" et "points d'entrée" des courbes caractéristiques. On cite tout d'abord le résultat suivant, qui est nécessaire pour définir correctement ces applications (voir [BG10]).

Théorème 3.1.3

Si G est de classe $\mathcal{C}^2$ sur Q_{t_1} , pour tout $(\hat{t}, \hat{x}) \in Q_{t_1}$, il existe un voisinage $V \times W = [\hat{t} - \tau, \hat{t} + \tau] \times [\hat{x} - \varepsilon, \hat{x} + \varepsilon]$ de $(\hat{t}, \hat{x})$ dans Q_{t_1} et une unique application $F_{\hat{t}} \in \mathcal{C}^1(V \times W;]1, b[)$ telle que :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} F_{\hat{t}}(t, u) = G(t, F_{\hat{t}}(t, u)) & \text{pour tout } (t, u) \in V \times W \\ F_{\hat{t}}(\hat{t}, u) = u & \text{pour tout } u \in W. \end{cases}$$

D'après ce qui précède et de la dépendance $\mathcal{C}^1$ par rapport aux conditions initiales, on peut définir trois applications qui correspondent aux temps d'entrée et aux points d'entrée.

- Il existe une application $\phi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_1)$:

$$(3.3) \quad \begin{aligned} \phi : \overline{\Omega}_1 &\rightarrow [t_0, t_1] \\ (t, x) &\mapsto \phi(t, x) \end{aligned}$$

telle que $X(t; \phi(t, x), 1) = x$.

- Il existe une application $\psi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_2)$:

$$(3.4) \quad \begin{aligned} \psi : \overline{\Omega}_2 &\rightarrow]1, b[\\ (t, x) &\mapsto \psi(t, x) \end{aligned}$$

telle que $X(t; t_0, \psi(t, x)) = x$.

- Il existe une application $\theta \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_3)$:

$$(3.5) \quad \begin{aligned} \theta : \overline{\Omega}_3 &\rightarrow [t_0, t_1] \\ (t, x) &\mapsto \theta(t, x) \end{aligned}$$

telle que $X(t; \theta(t, x), b) = x$.

3.1.2 Existence et unicité de solutions fortes

On revient maintenant à l'étude de l'équation (3.1). On commence par définir la notion de solution forte pour cette équation.

Définition 3.1.4 (Solutions fortes)

On appelle solution forte du problème (3.1) sur $[t_0, t_1]$ une fonction $v \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1([1, b[))$, telle que $Gv \in \mathcal{C}([t_0, t_1], W^{1,1}([1, b[))$, $(Gv)(t, b) = 0$ pour tout $t \in [t_0, t_1]$ et v vérifie (3.1)₁ dans $\mathcal{C}([t_0, t_1], L^1([1, b[))$, (3.1)₂ dans $\mathcal{C}([t_0, t_1], \mathbb{R})$ et (3.1)₃ dans $L^1([1, b[)$.

On démontre le théorème suivant relatif à l'existence et à l'unicité de solutions fortes :

Théorème 3.1.5

Sous les hypothèses (H), $v_0 \in W^{1,1}([1, b[)$ tel que $v_0(b) = 0$ et pour tout $f \in C^1([t_0, t_1])$ satisfaisant la condition de compatibilité suivante :

$$(3.6) \quad G(t_0, 1)v_0(1) = \int_1^b \beta(x)v_0(x)dx + f(t_0),$$

il existe une unique solution forte v du problème (3.1).

Preuve :

On va construire les solutions fortes par un argument de point fixe, pour $u \in L^1([1, b])$ on définit l'ensemble :

$$E_{t_1}(u) = \{w \in C^1([t_0, t_1], L^1([1, b])), w(t_0, \cdot) = u\},$$

que l'on munit de la distance :

$$d(v, w) = \sup_{t \in [t_0, t_1]} \|v - w\|_{L^1([1, b])} + \sup_{t \in [t_0, t_1]} \|\partial_t(v - w)\|_{L^1([1, b])}.$$

Ainsi $(E_{t_1}(u), d)$ est un espace métrique complet. Dans la suite on va considérer l'espace $E_{t_1}(v_0)$ que l'on notera plus simplement E_{t_1} . En résolvant (3.1) par la méthode des caractéristiques on obtient :

$$(3.7) \quad v(t, x) = \begin{cases} R(\phi(t, x)) \exp\left(-\int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x))ds\right), & (t, x) \in \Omega_1, \\ v_0(\psi(t, x)) \exp\left(-\int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x))ds\right), & (t, x) \in \Omega_2, \\ 0, & (t, x) \in \Omega_3, \end{cases}$$

où $R(t) = \frac{1}{G(t, 1)} \left(\int_1^b \beta(y)w(y, t)dy + f(t) \right)$. On notera que du fait que $(Gv)(t, b) = 0$, la solution est nulle dans Ω_3 .

Afin d'appliquer le théorème de point fixe de Banach il nous faut considérer un opérateur puis montrer qu'il est bien défini de l'espace dans lui-même et qu'il est de plus contractant. On commence par montrer le lemme suivant :

Lemme 3.1.6

On note $\mathcal{T}_{v_0, f}$ l'opérateur qui à $w \in E_{t_1}$ associe v définie par (3.7). Pour tous $w \in E_{t_1}$, $v_0 \in W^{1,1}([1, b])$ tels que $v_0(b) = 0$ et pour tout $f \in C^1([t_0, t_1])$ on a $\mathcal{T}_{v_0, f}(w) \in E_{t_1}$.

Preuve :

On remarque en premier lieu que v définie par (3.7) vérifie :

$$|v(t, x)| \leq M(|R(\phi(t, x))| + |v_0(\psi(t, x))|)$$

où $M = \sup_{x \in]1, b[)} \sup_{t \in [t_0, t_1]} \exp \left(- \int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right)$, et :

$$|R(\phi(t, x))| \leq \|\beta\|_\infty \int_1^b |w(\phi(t, x), y)| dy + |f(\phi(t, x))|$$

donc :

$$(3.8) \quad \int_1^b |v(t, \cdot)| dx \leq M \left(\|\beta\|_\infty \sup_{t \in [t_0, t_1]} \|w(t, \cdot)\|_{L^1(]1, b[)} + t_1 \sup_{t \in [t_0, t_1]} |f(t)| + \|v_0\|_{L^1(]1, b[)} \right) < \infty.$$

De plus on observe d'après (3.7) que v est continue sur $[t_0, t_1] \times [1, b] \setminus \{x = X_{(t_0, 1)}(t)\} \cup \{x = X_{(t_0, b)}(t)\}$.

On montre maintenant que l'on a bien la continuité dans $L^1(]1, b[)$, c'est à dire que si l'on se donne une suite $(t_n)_n$ telle que $t_n \rightarrow t$ quand $n \rightarrow +\infty$ alors $\|v(t_n, \cdot) - v(\cdot, t)\|_{L^1} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$.

Par un calcul direct il vient d'après (3.8) :

$$\int_1^b |v(t_n, \cdot) - v(t, \cdot)| dx \leq M (\|\beta\|_\infty (\|w(t_n, \cdot) - w(t, \cdot)\|_{L^1}) + t_1 (|f(t_n) - f(t)|))$$

En utilisant le fait que $w \in E_{t_1}$ et $f \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1])$ on a que $\|w(t_n, \cdot) - w(t, \cdot)\|_{L^1} \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow +\infty$ et $|f(t_n) - f(t)| \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow +\infty$ ainsi il vient que :

$$\int_1^b |v(t_n, \cdot) - v(t, \cdot)| dx \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$$

Vérifions maintenant la continuité de v au travers des courbes $X_{(t_0, 1)}(t)$ et $X_{(t_0, b)}(t)$. Soit (τ, x_0) un point situé sur la caractéristique $X_{(t_0, 1)}(t)$. En utilisant que $w \in E_{t_1}$, et le fait que $\phi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_1)$ on a :

$$\int_1^b |\beta(y)w(\phi(t, x), y)| dy \xrightarrow{(t, x) \rightarrow (\tau, x_0)} \int_1^b |\beta(y)w(\phi(\tau, x_0), y)| dy,$$

on peut donc passer à la limite sous l'intégrale et on a :

$$\lim_{\substack{(t, x) \rightarrow (\tau, x_0) \\ (t, x) \in \Omega_1}} v(t, x) = \frac{1}{G(\phi(\tau, x_0), 1)} \left(\int_1^b \beta(y)w(\phi(\tau, x_0), y) dy + f(\phi(\tau, x_0)) \right) \exp \left(- \int_{\phi(\tau, x_0)}^\tau \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right)$$

Puisque $\phi(\tau, x_0) = t_0$, il vient que :

$$\begin{aligned} \lim_{\substack{(t, x) \rightarrow (\tau, x_0) \\ (t, x) \in \Omega_1}} v(t, x) &= \frac{1}{G(t_0, 1)} \left(\int_1^b \beta(y)w(t_0, y) dy + f(t_0) \right) \exp \left(- \int_{t_0}^\tau \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) \\ &= v_0(1) \exp \left(- \int_{t_0}^\tau \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) \end{aligned}$$

d'après (3.6).

D'autre part on a $\psi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_2)$ et v_0 est continue à droite en $x = 1$ ainsi $v_0(\psi(t, x)) \xrightarrow{(t, x) \rightarrow (\tau, x_0)} v_0(\psi(\tau, x_0))$,

or $\psi(\tau, x_0) = 1$ car (τ, x_0) est sur la caractéristique $X_{(t_0,1)}(t)$ donc $v_0(\psi(\tau, x_0)) = v_0(1)$, ainsi pour $(t, x) \in \Omega_2$ on a :

$$\begin{aligned} \lim_{\substack{(t,x) \rightarrow (\tau, x_0) \\ (t,x) \in \Omega_2}} v(t, x) &= v_0(\psi(\tau, x_0)) \exp \left(- \int_{t_0}^{\tau} \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) . \\ &= v_0(1) \exp \left(- \int_{t_0}^{\tau} \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) . \end{aligned}$$

Enfin soit $(\tilde{\tau}, \tilde{x}_0)$ un point situé sur la caractéristique $X_{(t_0,b)}(t)$, on a en utilisant le fait que $v_0 \in W^{1,1}([1, b])$ et que $v_0(b) = 0$:

$$\lim_{\substack{(t,x) \rightarrow (\tilde{\tau}, \tilde{x}_0) \\ (t,x) \in \Omega_2}} v(t, x) = v_0(\psi(\tilde{\tau}, \tilde{x}_0)) \exp \left(- \int_{t_0}^{\tilde{\tau}} \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) = 0,$$

car $\psi(\tilde{\tau}, \tilde{x}_0) = b$. De plus comme $v_0(b) = 0$ on a que :

$$\lim_{\substack{(t,x) \rightarrow (\tilde{\tau}, \tilde{x}_0) \\ (t,x) \in \Omega_3}} v(t, x) = 0,$$

On a donc que v est continue sur $[t_0, t_1] \times [1, b]$.

■

Montrons maintenant les régularités sur v et Gv annoncées dans le théorème. On va tout d'abord montrer un lemme qui sera utile dans les calculs qui vont suivre.

Lemme 3.1.7

Pour $\beta \in L^\infty([1, b])$ et $w \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1([1, b]))$ on a :

$$\frac{d}{dt} \int_1^b \beta(x) w(t, x) dx = \int_1^b \beta(x) \partial_t w(t, x) dx.$$

Preuve :

Comme $\beta \in L^\infty([1, b])$ et $w \in E_{t_1}$ on a que l'application qui à $t \in [t_0, t_1]$ associe $\beta w(t, \cdot)$ dans $L^1([1, b])$ est de classe $\mathcal{C}^1$. Soit $h > 0$, on a :

$$\left\| \beta(\cdot) \frac{w(t+h, \cdot) - w(t, \cdot) - h \partial_t w(t, \cdot)}{h} \right\|_{L^1} \xrightarrow{h \rightarrow 0} 0,$$

c'est à dire :

$$\int_1^b \left| \beta(\cdot) \frac{w(t+h, \cdot) - w(t, \cdot)}{h} - \beta(\cdot) \partial_t w(t, \cdot) \right| dx \xrightarrow{h \rightarrow 0} 0,$$

ou encore $\beta(\cdot) \frac{w(t+h, \cdot) - w(t, \cdot)}{h} \xrightarrow{h \rightarrow 0} \beta(\cdot) \partial_t w(t, \cdot)$ dans $L^1([1, b])$. Ceci implique que :

$$\int_1^b \beta(\cdot) \frac{w(t+h, \cdot) - w(t, \cdot)}{h} dx \xrightarrow{h \rightarrow 0} \int_1^b \beta(\cdot) \partial_t w(t, \cdot) dx,$$

$$\text{or } \int_1^b \beta(\cdot) \frac{w(t+h, \cdot) - w(t, \cdot)}{h} dx = \frac{1}{h} \left(\int_1^b \beta(\cdot) w(t+h, \cdot) dx - \int_1^b \beta(\cdot) w(t, \cdot) dx \right) \xrightarrow{h \rightarrow 0} \frac{d}{dt} \int_1^b \beta(\cdot) w(t, \cdot) dx,$$

ce qui donne finalement que :

$$\frac{d}{dt} \int_1^b \beta(x) w(t, x) dx = \int_1^b \beta(x) \partial_t w(t, x) dx.$$

■

D'après la régularité sur w et du fait que $\phi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_1)$ on a que $w(\cdot, \phi(t, \cdot)) \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1]; L^1([1, b]))$, de plus $f \circ \phi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_1)$, puis en utilisant de plus le fait que $G \in \mathcal{C}^2(\overline{Q}_{t_1})$ il vient :

$$\begin{aligned} \partial_t R(\phi(t, x)) &= \partial_t \phi(t, x) R'(\phi(t, x)) \\ &= \partial_t \phi \left[-\frac{\partial_t G(\phi(t, x), 1)}{G(\phi(t, x), 1)^2} R(\phi(t, x)) + \frac{1}{G(\phi(t, x), 1)} \left(\int_1^b \beta(y) \partial_t w(\phi(t, x), y) dy + f'(\phi(t, x)) \right) \right], \end{aligned}$$

On a :

$$\partial_t v(t, x) = \begin{cases} (\partial_t \phi R'(\phi(t, x)) - \partial_x G(\underbrace{X(t; t, x)}_x) R(\phi(t, x))) \exp \left(- \int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right), & (t, x) \in \Omega_1 \\ (\partial_t \psi v'_0(\psi(t, x)) - v_0(\psi(t, x)) \partial_x G(t, x)) \exp \left(- \int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right), & (t, x) \in \Omega_2 \\ 0, & (t, x) \in \Omega_3, \end{cases}$$

et d'autre part :

$$\partial_x (Gv)(t, x) = \begin{cases} (\partial_x G(t, x) R(\phi(t, x)) + G(t, x) \partial_x \phi R'(\phi(t, x))) \exp \left(- \int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right), & (t, x) \in \Omega_1 \\ (\partial_x G(t, x) v_0(\psi(t, x)) + G(t, x) \partial_x \psi v'_0(\psi(t, x))) \exp \left(- \int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right), & (t, x) \in \Omega_2 \\ 0, & (t, x) \in \Omega_3, \end{cases}$$

Ainsi :

$$\partial_t v + \partial_x (Gv) = \begin{cases} R'(\phi(t, x)) \exp \left(- \int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) (G(t, x) \partial_x \phi(t, x) + \partial_t \phi(t, x)), & (t, x) \in \Omega_1 \\ v'_0(\psi(t, x)) \exp \left(- \int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) (G(t, x) \partial_x \psi(t, x) + \partial_t \psi(t, x)), & (t, x) \in \Omega_2 \\ 0, & (t, x) \in \Omega_3, \end{cases}$$

Donc :

$$(3.9) \quad \partial_t v + \partial_x (Gv) = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} G(t, x) \partial_x \phi(t, x) + \partial_t \phi(t, x) = 0, & (t, x) \in \Omega_1 \\ G(t, x) \partial_x \psi(t, x) + \partial_t \psi(t, x) = 0, & (t, x) \in \Omega_2 \end{cases}$$

Vérifions cette équivalence : le long d'une caractéristique on a :

$$\partial_s \phi(s, X(s; t, x)) + G(t, X(t; s, x)) \partial_x \phi(s, X(s; t, x)) = \frac{d}{ds} \phi(s, X(s; t, x))$$

Or $\forall s \geq t_0$ on a que $\phi(s, X(s; t, x)) = \phi(t, x)$, d'où :

$$\frac{d}{ds} \phi(s, X(s; t, x)) = 0,$$

ainsi ϕ est constante le long des caractéristiques et donc (3.9)₁ est vérifiée.

De façon similaire on a :

$$\partial_t \psi(s, X(s; t, x)) + G(t, X(t; s, x)) \partial_x \psi(s, X(s; t, x)) = \frac{d}{ds} \psi(s, X(s; t, x))$$

Or $\forall s \geq t_0$ on a que $\psi(s, X(s; t, x)) = \psi(t, x)$, d'où :

$$\frac{d}{ds} \psi(s, X(s; t, x)) = 0,$$

ainsi ψ est constante le long des caractéristiques et donc (3.9)₂ est vérifiée. On a donc bien que $\partial_t v + \partial_x(Gv) = 0$.

Vérifions maintenant que $\partial_t v(t, \cdot) \in L^1([1, b])$, en utilisant l'expression de $\partial_t v$ calculée précédemment il vient :

$$\begin{aligned} \int_1^b |\partial_t v(t, \cdot)| dx &\leq M(\|\partial_t \psi\|_\infty \|v'_0\|_{L^1} + \|\partial_t \phi\|_\infty (\|\beta\|_\infty \sup_{t \in [t_0, t_1]} \|\partial_t w(t, \cdot)\|_{L^1} + \|\partial_t \phi\|_\infty t_1 \sup_{t \in [t_0, t_1]} |f'(t)|) \\ &\quad + K(\|\beta\|_\infty \sup_{t \in [t_0, t_1]} \|w(t, \cdot)\|_{L^1} + t_1 \sup_{t \in [t_0, t_1]} |f(t)| + \|v_0\|_{L^1})) < \infty \end{aligned}$$

où $K = \sup_{x \in [1, b]} \sup_{t \in [t_0, t_1]} |\partial_x G(t, x)|$. Ainsi $\partial_t v \in L^1([1, b])$ et comme $\partial_x(Gv) = -\partial_t v$ on a aussi que $\partial_x(Gv) \in L^1([1, b])$.

En revenant à l'expression de $\partial_t v$ calculée précédemment et en utilisant le fait que $w \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1([1, b]))$, $\phi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_1)$, $\psi \in \mathcal{C}^1(\overline{\Omega}_2)$ et $G \in \mathcal{C}^2(\overline{Q}_{t_1})$ on va en déduire que l'application $t \mapsto \partial_t v(t, \cdot)$, allant de $[t_0, t_1]$ dans $L^1([1, b])$, est continue. En effet en considérant à nouveau une suite $(t_n)_n$ telle que $t_n \rightarrow t$ quand $n \rightarrow +\infty$, on a :

$$\begin{aligned} (3.10) \quad \int_1^b |\partial_t v(t_n, \cdot) - \partial_t v(t, \cdot)| dx &\leq \\ M(\|\partial_t \phi\|_\infty (\|\beta\|_\infty (\|\partial_t w(t_n, \cdot) - \partial_t w(t, \cdot)\|_{L^1}) &+ \|\partial_t \phi\|_\infty t_1 (|f'(t_n) - f'(t)|))) \\ &+ K(\|\beta\|_\infty (\|\partial_t w(t_n, \cdot) - \partial_t w(t, \cdot)\|_{L^1}) + t_1 |f(t_n) - f(t)|)), \end{aligned}$$

ainsi les mêmes arguments que ceux utilisés pour la continuité L^1 donnent que :

$$\int_1^b |\partial_t v(t_n, \cdot) - \partial_t v(t, \cdot)| dx \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0,$$

d'où le résultat. On a donc finalement que $\partial_t v$ et $\partial_x Gv$ sont dans $\mathcal{C}([t_0, t_1], L^1([1, b]))$ et $\partial_t v(t, x) + \partial_x(Gv)(t, x) = 0$. On a ainsi la régularité souhaitée et donc $v = \mathcal{T}_{v_0, f}(w) \in E_{t_1}$ et $v(t_0, \cdot) = v_0$.

On montre maintenant le lemme suivant qui achèvera la preuve de l'existence et de l'unicité de solutions fortes :

Lemme 3.1.8

*L'opérateur $\mathcal{T}_{v_0, f}$ définit une **contraction** sur E_{t_1} .*

Preuve :

Soit $w_1, w_2 \in E_{t_1}$, comme ces deux solutions ont la même condition initiale, on a d'une part :

$$(\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x) = \frac{1}{G(\phi(t, x), 1)} \left(\int_1^b \beta(y)(w_1 - w_2)(\phi(t, x), y) dy \right) \\ \times \exp \left(\int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) \mathbf{1}_{(t, x) \in \Omega_1},$$

et d'autre part :

$$\partial_t (\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x) = \exp \left(\int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds \right) \times \\ \left(\frac{1}{G(\phi(t, x), 1)} \left(\int_1^b \beta(y)(w_1 - w_2)(\phi(t, x), y) dy \right) \mathcal{F}(t, x) \right. \\ \left. + \frac{1}{G(\phi(t, x), 1)} \left(\int_1^b \beta(y) \partial_t (w_1 - w_2)(\phi(t, x), y) dy \right) \mathbf{1}_{(t, x) \in \Omega_1} \right),$$

où $\mathcal{F}(\phi(t, x), x) = \partial_x G(t, x) - \frac{\partial_t \phi \partial_t G(\phi(t, x), 1)}{G(\phi(t, x), 1)^2}$. On a que :

$$|\mathcal{F}(t, x)| \leq |\partial_x G(t, x)| \leq K.$$

On a donc :

$$|(\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x) + \partial_t (\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2))(t, x)| \leq \\ M \left(\int_1^b |\beta(y)(w_1 - w_2)(\phi(t, x), y)| dy |1 + \mathcal{F}(t, x)| + \int_1^b |\beta(y) \partial_t (w_1 - w_2)(\phi(t, x), y)| dy \right)$$

On a alors que pour $t'_1 \leq t_1$:

$$\|\mathcal{T}_{v_0, f}(w_1) - \mathcal{T}_{v_0, f}(w_2)\|_{E_{t_1}} \leq 2(t'_1 - t_0) M(1 + K) \|\beta\|_\infty \|w_1 - w_2\|_{E_{t_1}},$$

Ainsi $\mathcal{T}$ est une contraction sur $[t_0, t'_1]$ pour $t'_1 - t_0 \leq \frac{1}{4M(K+1)\|\beta\|_\infty}$ et par conséquent possède un unique point fixe sur $\mathcal{C}^1([t_0, t'_1]; L^1([1, b]))$. ■

Soit maintenant $t^* = \frac{1}{4M(K+1)\|\beta\|_\infty} + t_0$. On note v l'unique point fixe de $\mathcal{T}$ sur $[t_0, t^*]$, il vérifie $\mathcal{T}_{v_0, f}(v) = v$ sur E_{t^*} . La condition de compatibilité s'écrit maintenant :

$$G(t^*, 1)v(t^*, 1) = \int_1^b \beta(y)v(t^*, y) dy + f(t^*),$$

et la fonction $v(t^*, \cdot)$ vérifiant les mêmes hypothèses que $v(t_0, \cdot)$, on peut définir l'opérateur $\mathcal{T}_{v(t^*, \cdot), f}$ sur $E_{2t^*}^{t^*}(v(t^*, \cdot))$, comme t^* ne dépend que de $\|\beta\|_\infty$, M et K , les mêmes arguments montrent qu'il existe un unique point fixe sur $[t^*, 2t^*]$. On peut ainsi itérer ce procédé sur tout intervalle de longueur t^* et donc sur $[t_0, t_1]$. Ceci achève la preuve de l'existence des solutions fortes.

On va maintenant montrer l'**unicité** des solutions fortes. On va considérer pour cela le problème non homogène avec une donnée initiale nulle et le problème homogène avec une donnée initiale non nulle c'est à dire :

$$(3.11) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [G(t, x) v(t, x)] = 0, & t \in [t_0, t_1], \quad x \in]1, b[. \\ G(t, 1) v(t, 1) = \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx + f(t), \\ v(t_0, x) = 0, \end{cases}$$

et

$$(3.12) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [G(t, x) v(t, x)] = 0, & t \in [t_0, t_1], \quad x \in]1, b[. \\ G(t, 1) v(t, 1) = \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx, \\ v(t_0, x) = v_0(x), \end{cases}$$

On définit les opérateurs $\mathcal{T}_1 f = \mathcal{T}_{0, f}$ et $\mathcal{T}_2 v_0 = \mathcal{T}_{v_0, 0}$. On montre le lemme suivant :

Lemme 3.1.9

1) Pour tout $f \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1])$, satisfaisant $f(t_0) = 0$, on a l'estimation suivante sur l'opérateur $\mathcal{T}_1 : f \mapsto v_1$, où v_1 est solution forte de (3.11) :

$$\|\mathcal{T}_1 f\|_{\mathcal{C}([t_0, t_1], L^1(]1, b[))} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1 - t_0)} \|f\|_{L^1(t_0, t_1)}.$$

2) Pour tout $v_0 \in W^{1,1}(]1, b[)$ tel que $v_0(b) = 0$ vérifiant $G(t_0, 1) v_0(1) = \int_1^b \beta(x) v_0(x) dx$, on a l'estimation suivante sur l'opérateur $\mathcal{T}_2 : v_0 \rightarrow v_2$ où v_2 est solution forte de (3.12) :

$$\|\mathcal{T}_2 v_0\|_{\mathcal{C}([t_0, t_1], L^1(]1, b[))} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1 - t_0)} \|v_0\|_{L^1(]1, b[)}.$$

Preuve :

- Preuve de 1) : En considérant l'opérateur $\mathcal{T}_{0, f} = v_1$, où v_1 est la solution construite par point fixe comme précédemment, d'après ce qu'on vient de voir l'opérateur $\mathcal{T}_1$ est bien défini. Comme $v_1 \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1(]1, b[))$ et $Gv \in \mathcal{C}([t_0, t_1], W^{1,1}(]1, b[))$ on peut appliquer, comme dans le cas autonome, le lemme 2.1.14 sur la fonction signe et il vient :

$$\langle \partial_t v + \partial_x (Gv), j(v) \rangle_{L^1, L^\infty} = 0,$$

ce qui donne en utilisant le fait que $(Gv)(t, b) = 0$:

$$\partial_t \int_1^b |v(t, x)| dx - \left| \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx + f(t) \right| = 0,$$

ainsi en intégrant par rapport à t il vient :

$$\|v(t)\|_{L^1(]1,b[)} \leq \|\beta\|_{L^\infty} \int_{t_0}^t \|v(\tau)\|_{L^1(]1,b[)} d\tau + \int_{t_0}^t |f(\tau)| d\tau,$$

on a finalement en appliquant le lemme de Gronwall que

$$\|v(t)\|_{L^1(]1,b[)} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1-t_0)} \int_{t_0}^{t_1} |f(\tau)| d\tau,$$

ainsi :

$$(3.13) \quad \|\mathcal{T}_1 f\|_{\mathcal{C}([t_0,t_1], L^1(]1,b[))} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1-t_0)} \|f\|_{L^1(t_0,t_1)}.$$

- Preuve de 2) : L'opérateur $\mathcal{T}_2$ est encore une fois bien défini d'après les hypothèses sur la donnée initiale à savoir, $v_0 \in W^{1,1}(]1,b[)$, $v_0(b) = 0$ et la condition de compatibilité $G(t_0, 1)v_0(1) = \int_1^b \beta(x)v_0(x)dx + f(t_0)$. En considérant l'opérateur $\mathcal{T}_{v_0,0}$, un calcul semblable au précédent conduit à :

$$\|v(t)\|_{L^1(]1,b[)} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1-t_0)} \|v_0\|_{L^1(]1,b[)},$$

ainsi :

$$(3.14) \quad \|\mathcal{T}_2 v_0\|_{\mathcal{C}([t_0,t_1], L^1(]1,b[))} \leq e^{\|\beta\|_\infty(t_1-t_0)} \|v_0\|_{L^1(]1,b[)}.$$

■

Des estimations (3.13) et (3.14) découle l'unicité des solutions fortes. Ceci achève ainsi la démonstration de l'existence et de l'unicité des solutions fortes. ■

3.1.3 Existence et unicité de solutions faibles

On va maintenant s'intéresser à l'existence et à l'unicité de **solutions faibles** pour le problème (3.1) que l'on définit ci-après. La définition 3.1.10 est semblable à celle proposée dans le chapitre 2.

Définition 3.1.10

Soit $v_0 \in L^1(]1,b[)$ et $f \in L^1(]t_0,t_1[)$, on appellera **solution faible** du problème (3.1) sur $]t_0,t_1[$, une fonction $v \in \mathcal{C}(]t_0,t_1[; L^1(]1,b[))$ qui vérifie pour toute fonction $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([t_0,t_1] \times [1,b[)$:

$$(3.15) \quad \int_{t_0}^{t_1} \int_1^b v(\partial_t \varphi + G \partial_x \varphi) dx dt + \int_1^b (v_0(x) \varphi(t_0, x) - \varphi(t_1, x) v(t_1, x)) dx \\ - \int_{t_0}^{t_1} \varphi(t, 1) \int_1^b \beta(x) v(t, x) dx dt - \int_{t_0}^{t_1} \varphi(t, 1) f(t) dt = 0.$$

On commence par montrer la proposition suivante :

Proposition 3.1.11

Toute solution forte est solution faible.

Preuve :

Soit v une solution forte définie comme dans la section 3.1.2. Il suffit de montrer que v vérifie (3.15). Soit donc $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b[)$, v vérifie $\partial_t v + \partial_x(Gv) = 0$, en multipliant par φ et en intégrant sur $[t_0, t_1] \times [1, b[$ on obtient :

$$\int_{t_0}^{t_1} \int_1^b \partial_t v \varphi \, dx \, dt + \int_{t_0}^{t_1} \int_1^b \partial_x(Gv) \varphi \, dx \, dt,$$

or on a montré que $v \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1]; L^1([1, b[)))$ et que $Gv \in \mathcal{C}([t_0, t_1], W^{1,1}([1, b[)))$, cette régularité permet donc d'intégrer par parties en temps la première intégrale et en espace la deuxième et le résultat suit. On a donc bien que v est solution faible. ■

On montre maintenant un théorème d'existence et d'unicité pour les solutions faibles :

Théorème 3.1.12

Sous les hypothèses (H) sur les données du problème et pour tous $v_0 \in L^1([1, b[)$ et $f \in L^1([t_0, t_1])$, il existe une unique solution faible v du problème (3.1).

Preuve :

• Étape 1 : Existence

- (i) L'espace $\{f \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1]), f(t_0) = 0\}$ est dense dans $L^1([t_0, t_1])$.
- (ii) L'espace $\{v_0 \in \mathcal{C}^1([1, b[), Gv_0 \in W^{1,1}([1, b[), G(t_0, 1)v_0(1) = \int_1^b \beta(x)v_0(x)dx, v_0(b) = 0\}$ est dense dans $L^1([1, b[)$. C'est une conséquence de la preuve de la densité du domaine dans $L^1([1, b[)$ comme dans le cas autonome pour des fonctions à support compact dans $[1, b[$.
- (iii) On utilise maintenant les opérateurs $\mathcal{T}_1 f$ et $\mathcal{T}_2 v_0$ qui sont linéaires et continus d'après les estimations (3.13) et (3.14) de $\mathcal{C}^1([t_0, t_1])$ dans $\mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1([1, b[)))$ et de $W^{1,1}([1, b[)$ dans $\mathcal{C}^1([t_0, t_1], L^1([1, b[)))$ respectivement. On peut donc prolonger ces deux applications par densité de manière unique et on construit ainsi les solutions faibles comme des limites de solutions fortes. Plus précisément si on considère une suite $(f_n)_n \in \mathcal{C}^1([t_0, t_1])$ telle que $f_n(t_0) = 0$, qui converge vers f dans $L^1([t_0, t_1])$ alors $\mathcal{T}_1 f_n$ tend vers une limite v_1 et cette limite est solution faible. De manière similaire si on considère la suite $(v_{0,n})_n \in \mathcal{C}([t_0, t_1])$ telle que $v_{0,n}(b) = 0$, converge vers v_0 dans $L^1([1, b[)$ et qui satisfait la condition $G(t_0, 1)v_{0,n}(1) = \int_1^b \beta(x)v_{0,n}(x)dx$, alors la suite $(\mathcal{T}_2 v_{0,n})_n$ tend vers v_2 solution faible. On a alors en posant $v = v_1 + v_2$ l'existence d'une solution faible pour le système (3.1).

• Étape 2 : Unicité

On montre maintenant l'unicité de la solution faible $v \in \mathcal{C}(]t_0, t_1[; L^1(]1, b[))$. Comme l'équation est linéaire il faut montrer que si $v \in \mathcal{C}(]t_0, t_1[; L^1(]1, b[))$ est une solution faible avec une condition initiale nulle et un second membre nul, c'est-à-dire vérifie, $\forall \varphi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b])$:

$$\int_1^b \int_{t_0}^{t_1} v [\partial_t \varphi(t, x) + G(t, x) \partial_x \varphi(t, x) + \beta(x) \varphi(t, 1)] dx dt = 0$$

alors $v = 0$. Il suffit de montrer que pour tout $\psi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b])$, il existe $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b])$ tel que :

$$(3.16) \quad \psi(t, x) = \partial_t \varphi(t, x) + G(t, x) \partial_x \varphi(t, x) + \beta(x) \varphi(t, 1).$$

C'est l'objet de la proposition suivante :

Proposition 3.1.13

On suppose que $\beta \in \mathcal{C}^1([1, b])$. Soit $\psi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b])$. Alors il existe $\varphi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1] \times [1, b])$ telle que :

$$(3.17) \quad \begin{cases} \partial_t \varphi(t, x) + G(t, x) \partial_x \varphi(t, x) + \beta(x) \varphi(t, 1) = \psi(t, x), \\ \forall t \in]t_0, t_1[, x \in]1, b[, \\ \varphi(t_1, x) = 0, \forall x \in [1, b] \end{cases}$$

Preuve :

On va résoudre l'équation de transport rétrograde par la méthode des caractéristiques, on a :

$$\frac{d}{ds} \varphi(s, X(t; s, x)) = \partial_x \varphi(s, X(t; s, x)) \frac{d}{ds} X(s; x, t) + \partial_t \varphi(s, X(t; s, x)) = \partial_t \varphi(t, x) + G(t, x) \partial_x \varphi(t, x)$$

or,

$$\partial_t \varphi(s, X(t; s, x)) + G(t, x) \partial_x \varphi(s, X(t; s, x)) = \psi(s, X(t; s, x)) \beta(X(t; s, x)) \varphi(s, 1),$$

il vient donc :

$$(3.18) \quad \varphi(t, X(t; t_1, x)) = - \int_{t_1}^t \beta(X(s; t_1, x)) \varphi(s, 1) ds + \int_{t_1}^t \psi(s, X(s; t_1, x)) ds, \quad t \in [t_1, t_0], \quad x \in [1, b]$$

On a donc la condition de compatibilité suivante sur $\varphi(t, 1)$:

$$(3.19) \quad \varphi(t, 1) = - \int_{t_1}^t \beta(X(s; t_1, 1)) \varphi(s, 1) ds + \int_{t_1}^t \psi(s, X(s; t_1, 1)) ds.$$

Si on construit une solution de l'équation précédente (3.19), on aura via la formule (3.18) une solution du problème (3.17). On va résoudre cette équation par une méthode de point fixe, c'est l'objet du lemme suivant.

Lemme 3.1.14

Soit $\psi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1[\times]1, b[)$ et $\beta \in \mathcal{C}^1([1, b])$. Alors il existe une solution $f \in \{\mathcal{C}^1([t_0, t_1]), f(t_1) = 0, f'(t_1) = 0\}$ à l'équation intégrale suivante :

$$f(t) = \int_{t_1}^t (\psi(s, X(s; t, 1)) - \beta(X(s; t_1, 1))f(s)) ds,$$

Preuve :

On va utiliser un argument de point fixe. Soit $t' \in [t_0, t_1[$ et $\mathcal{E}$ l'espace $\{\mathcal{C}^1([t', t_1]), f(t_1) = 0, f'(t_1) = 0\}$. On définit l'opérateur suivant,

$$\begin{aligned} \Lambda : \quad \mathcal{E} &\rightarrow \mathcal{E} \\ f &\mapsto \int_{t_1}^t (\psi(s, X(s; t, 1)) - \beta(X(s; t_1, 1))f(s)) ds \end{aligned}$$

On montre que Λ est bien défini dans $\mathcal{E}$ et que c'est une contraction. En effet pour $f \in \mathcal{E}$, on a en faisant le changement de variable $u = s - t$ dans la deuxième intégrale :

$$\Lambda f(t) = \int_{t_1}^t \psi(s, X(s; t, 1)) ds + \int_0^{t_1-t} \beta(X(u+t; t, 1))f(u+t) du,$$

ainsi,

$$\begin{aligned} \partial_t(\Lambda f)(t) &= \psi(t, X(t; t, 1)) - \beta(X(t_1; t, 1)) \underbrace{f(t_1)}_{=0} + \int_{t_1}^t \partial_x \psi(s, X(s; t, 1))(G(s, X(s; t, 1)) - G(s, 1)) ds \\ &\quad + \int_0^{t_1-t} \beta'(X(u+t; t, 1))(G(u+t, X(u+t; t, 1)) - G(t, 1))f(u+t) \\ &\quad + \beta(X(u+t; t, 1))\partial_t f(u+t) du \end{aligned}$$

où on a utilisé que $\partial_\tau X(t; \tau, 1) = -G(\tau, 1)$. Pour $f, g \in \mathcal{E}$ les calculs précédents donnent que :

$$\|\Lambda f - \Lambda g\|_{\mathcal{E}} \leq (t_1 - t')C\|f - g\|_{\mathcal{E}},$$

où $C = 2\|\beta\|_{\infty} + \|\beta'\|_{\infty}\|G\|_{\infty}$. Ainsi pour t' assez proche de t_1 l'opérateur Λ est une contraction et on conclut par un argument de bootstrap en temps. En prenant f donnée par le lemme et l'injectant dans (3.18) on obtient la fonction φ .

Par construction $\psi(t_1, \cdot) = 0$ donc $\partial_t \varphi(t_1, \cdot) = 0$. Comme $\psi \in \mathcal{C}_c^1([t_0, t_1[\times]1, b[)$, il existe $\varepsilon > 0$, tel que $\psi(t, \cdot) = 0$ pour tout $t \in [t_1 - \varepsilon, t_1[$. En posant $t_1 = t_1 - \varepsilon$ dans la proposition 3.1.13, on déduit l'existence de φ telle que $\varphi(t_1 - \varepsilon, \cdot) = \partial_t \varphi(t_1 - \varepsilon, \cdot) = 0$. Le prolongement par 0 à $[t_0, t_1]$ est solution du problème (3.16) ■

■

■

On peut maintenant déduire de la construction du point fixe un principe de comparaison pour les solutions faibles.

Théorème 3.1.15

Soit $v_{0,1}, v_{0,2} \in L^1(]1, b[)$ et $f_1, f_2 \in \mathcal{C}([t_0, t_1])$ tel que $v_{0,1} \leq v_{0,2}$ et $f_1 \leq f_2$, alors on a $v_1 \leq v_2$.

Preuve :

Soit $w_1 \in E_{t_1}(v_{0,1}), w_2 \in E_{t_1}(v_{0,2})$, on définit les suites suivantes :

$$\begin{cases} v_1^{n+1} = \mathcal{T}_{v_{0,1}, f_1}(v_1^n) \\ v_1^0 \in E(v_{0,1}) \end{cases} \quad \begin{cases} v_2^{n+1} = \mathcal{T}_{v_{0,2}, f_2}(v_2^n) \\ v_2^0 \in E(v_{0,2}) \end{cases}$$

Par construction des solutions fortes par point fixe on a que :

$$(3.20) \quad \begin{cases} v_1^n \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} v_1 & \text{dans } E(v_{0,1}) \\ v_2^n \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} v_2 & \text{dans } E(v_{0,2}) \end{cases}$$

On raisonne par récurrence, montrons que $v_1^1 \leq v_2^1$, on utilise pour cela l'expression (3.7), on a :

$$(\mathcal{T}_{v_{0,1}, f_1}(w_1) - \mathcal{T}_{v_{0,2}, f_2}(w_2))(t, x) = \begin{cases} \frac{1}{G(\phi(t, x), 1)} \left(\int_1^b \beta(x)(w_1 - w_2)(\phi(t, x), x) dx + (f_1 - f_2)(\phi(t, x)) \right) \times \\ \exp(-\int_{\phi(t, x)}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds), & (t, x) \in \Omega_1, \\ (v_1^0 - v_2^0)(\psi(t, x)) \exp(-\int_{t_0}^t \partial_x G(s, X(s; t, x)) ds), & (t, x) \in \Omega_2, \\ 0, & (t, x) \in \Omega_3, \end{cases}$$

Les hypothèses sur $v_{0,i}, f_i, w_i, i = 1, 2$ mènent directement à $v_1^1 \leq v_2^1$. On suppose maintenant que $v_1^n \leq v_2^n$, le même raisonnement conduit à $v_1^{n+1} \leq v_2^{n+1}$ et la propriété est donc vraie pour tout n . On a ainsi d'après (3.20), en passant à la limite, que $v_1 \leq v_2$. Par un argument de densité, on peut étendre cette propriété aux solutions faibles puisque celles-ci peuvent être obtenues comme limites de solutions fortes. ■

3.2 Discrétisation du modèle avec traitement

On cherche maintenant à résoudre numériquement l'équation de transport en prenant en compte le traitement. On illustrera ces résultats numériques en prenant l'exemple des trois protocoles classiques de monochimiothérapie pour l'étoposide dans le cas du cancer bronchique à petites cellules décrits dans la section 1.5.2.1. On traitera dans le chapitre 4 le cas du protocole optimisé pour le cancer du sein décrit dans la section 1.5.2.2. On va, comme dans le cas autonome, utiliser un schéma aux caractéristiques pour résoudre ce problème. Dans le cas où la fonction G est définie par (3.21a), il est encore possible de calculer une solution exacte de (3.1) comme dans le cas autonome. En revanche, lorsque G est donnée par (3.21b), on ne dispose plus de solutions explicites, il sera donc nécessaire d'utiliser des méthodes numériques pour résoudre l'équation différentielle donnant les caractéristiques puis approcher également la solution de l'équation de transport comme on l'a vu au chapitre 2.

3.2.1 Les caractéristiques

Les courbes caractéristiques associées à l'équation (3.1) sont encore une fois le point clé de la construction du schéma numérique. On appelle toujours $x_p(t)$ la solution de $x'_p(t) = g(x_p(t))$, $x_p(0) = 1$ qui correspond au nombre de cellules dans la tumeur primitive non traitée. On considère maintenant le cas où la croissance est perturbée par le traitement chimiothérapique. On va donner l'allure des courbes caractéristiques dans les cas introduits dans le chapitre 1, que l'on rappelle ci-après :

$$G(t, x) = g(x) - K(x)\Gamma(t),$$

où l'on envisage les trois possibilités suivantes pour les fonctions $K(x)$ et $\Gamma(t)$:

$$(3.21a) \quad K(x) = x \quad \text{et} \quad \Gamma(t) = \gamma c_1(t),$$

$$(3.21b) \quad K(x) = (x - \bar{x}) \frac{1}{2} (1 + \tanh(\theta(x - \bar{x}))) \quad \text{et} \quad \Gamma(t) = \gamma c_1(t),$$

$$(3.21c) \quad K(x) = (x - \bar{x}) \frac{1}{2} (1 + \tanh(\theta(x - \bar{x}))) \quad \text{et} \quad \Gamma(t) = \mathcal{R}_\rho(y(t)).$$

Dans le cas (3.21a) on a une solution explicite pour les caractéristiques, elles sont données par :

$$(3.22) \quad X(t; s, x) = b \left(\frac{x}{b} \right)^{e^{a(s-t)}} e^{-\gamma e^{-at}(I_c(t) - I_c(s))}.$$

où $I_c(t) = \int_0^t c_1(\tau) e^{a\tau} d\tau$. On remarque que lorsque $I_c = 0$ autrement dit lorsqu'il n'y a pas de médicament on retrouve que $X(t; s, x) = b(x/b)^{e^{a(s-t)}}$ et on a de plus $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t; s, x) = b$.

Dans la partie théorique, on a vu qu'il fallait imposer $G(t, 1) > 0$ pour que le problème soit bien posé. En effet si $G(t, 1)$ n'est pas strictement positif, alors le problème est mal posé car il peut arriver que les caractéristiques associées au champ G sortent du domaine Q_{t_1} . Ainsi dans le cas (3.21a) la fonction G s'annule si et seulement si :

$$x = b e^{-\frac{\Gamma(t)}{a}}, \forall t \in [t_0, t_1].$$

On obtient la condition suivante :

$$(3.23) \quad G(t, 1) > 0 \Leftrightarrow b e^{-\frac{\Gamma(t)}{a}} > 1, \forall t \in [t_0, t_1] \Leftrightarrow \Gamma_{\max} < a \ln b.$$

Avec $a = 0.00286$ et $b = 10^{12}$ on a $a \ln b = 0.079$. Dans les protocoles présentés dans le chapitre 1 cette condition n'est pas satisfaite en général comme on le voit dans le tableau 3.1. Il est également donné dans ce tableau les temps t_p jusqu'auxquels le problème est bien posé pour les trois protocoles. On rappelle qu'ici $T_0 = 484.7$ jours.

Protocole	$\Gamma_{\max}$	t_p (jours)
P1	0.96	484.9
P2	0.54	485.2
P3	0.15	485.7

TABLE 3.1 – Valeur de $\Gamma_{\max}$ et de t_p pour les trois protocoles

Ainsi dans les trois cas la condition (3.23) n'est pas vérifiée. Cette contrainte nous impose donc de changer légèrement la modélisation en considérant que le médicament n'agit pas sur les tumeurs de taille inférieure à $\bar{x} = 10$ cellules par exemple. Ceci nous amène donc à considérer les cas (3.21b) et (3.21c) où l'on introduit une régularisation de la fonction de Heaviside que l'on centre au point $x = 1$. Le paramètre θ permet de lisser la discontinuité de la fonction de Heaviside, on prendra $\theta \geq 100$.

Dans ces deux derniers cas nous n'avons cependant plus à notre disposition de solutions explicites pour les caractéristiques. On a vu dans le chapitre 2 que la méthode de Runge-Kutta 4 offrait une bonne précision pour approcher les caractéristiques dans le cas autonome, nous utiliserons donc à nouveau cette méthode dans le cas non-autonome. On représente dans la figure 3.1 un aperçu ces courbes lorsque G est donnée par (3.21a) et (3.21b).

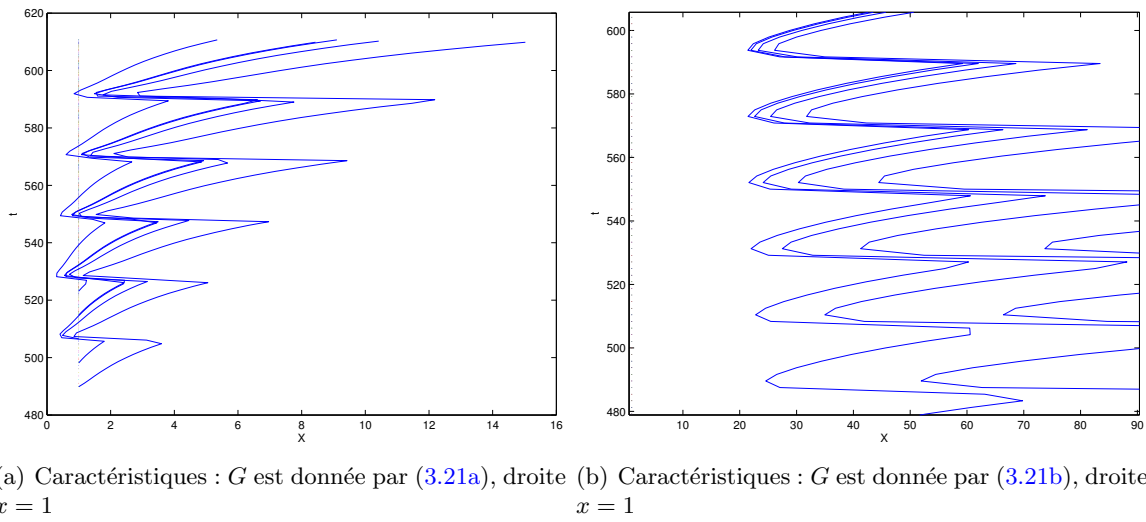


FIGURE 3.1 – Courbes caractéristiques associées au champ G

Sur la figure 3.1(a), on retrouve le fait que la condition (3.23) n'est pas respectée, on voit en effet que les caractéristiques coupent la droite $x = 1$.

3.2.2 Calcul de la solution le long des caractéristiques

On rappelle que la solution $v(t, x)$ s'exprime le long des caractéristiques comme suit :

$$(3.24) \quad v(t, X(t; s, x)) = v(s, x) e^{-\int_s^t \partial_x G(\tau, X(\tau; s, x)) d\tau},$$

ce qui se réécrit avec les notations précédentes :

$$(3.25) \quad v(t, X(t; s, x)) = v(s, x) e^{-\int_s^t g'(X(\tau; s, x)) - \int_s^t \Gamma(\tau) K(X(\tau; s, x)) d\tau}$$

Pour calculer la densité v dans les cas où G est donnée par (3.21a) on remarque que la

quantité $e^{-at}X(t)v(t, X(t))$, est conservée au cours du temps. En effet on a :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}e^{-at}X(t)v(t, X(t)) &= -ae^{-at}v(t, X(t))X(t) + e^{-at}\frac{d}{dt}X(t)v(t, X(t)) + e^{-at}X(t)\frac{d}{dt}v(t, X(t)) \\ &= -ae^{-at}v(t, X(t))X(t) + e^{-at}G(t, X(t))v(t, X(t)) - e^{-at}X(t)\partial_x G(t, X(t))v(t, X(t)) \\ &= -e^{-at}v(t, X(t)) [aX(t) - G(t, X(t)) + X(t)\partial_x G(t, X(t))], \end{aligned}$$

Or en injectant l'expression de G donnée par (3.21a) dans l'équation ci-dessus et en utilisant que $\partial_x G(t, x) = a(\ln(b/x) - 1) - \gamma\Gamma(t)$ on a que :

$$aX(t) - G(t, X(t)) + X(t)\partial_x G(t, X(t)) = 0,$$

on obtient ainsi que :

$$\frac{d}{dt}e^{-at}X(t)v(t, X(t)) = 0.$$

Cela permet de conclure que la solution le long des caractéristiques dans les cas (3.21a) est donnée par :

$$(3.26) \quad v(t, X(t; s, x)) = \frac{v(s, x)e^{a(t-s)x}}{X(t; s, x)}.$$

Dans les cas (3.21b) et (3.21c) il nous faudra approcher l'intégrale $\int_s^t \partial_x G(\tau, X(\tau; s, x)) d\tau$, avec :

$$\begin{aligned} \partial_x G(t, x) &= g'(x) - K'(x)\Gamma(t) \\ &= a \left(\ln \left(\frac{b}{x} \right) - 1 \right) - \Gamma(t) \frac{1}{2} \left(1 + \tanh(\theta(x - \bar{x})) + \frac{\theta(x - \bar{x})}{\cosh^2(\theta(x - \bar{x}))} \right). \end{aligned}$$

3.2.3 Schéma numérique

On a maintenant tous les ingrédients pour établir un schéma numérique pour l'équation (3.1). Nous distinguerons le cas où l'on peut calculer la solution de manière explicite et le cas où il faut approcher l'intégrale en temps dans l'exponentielle.

Pour le schéma numérique on considère plus généralement un intervalle de temps $[0, T]$ où T est le temps maximal auquel on veut calculer l'index métastatique, on aura ainsi en général $T \geq t_1$. A partir du temps t_1 le traitement est arrêté, la concentration du médicament redevient donc nulle. Cela permet de regarder l'évolution de l'index métastatique après la fin du traitement et de comparer par exemple le MI après traitement et le MI sans traitement. On donnera des illustrations de ces résultats dans la section 3.2.4 et des applications cliniques dans le chapitre 4.

Soit $k = \frac{T}{N}$ le pas de discrétisation en temps de l'intervalle $[0, T]$ que l'on choisit constant.

$$0 < \dots < t_n = (n-1)k < \dots < t_N = T.$$

Discrétisation spatiale : On introduit la fonction $y_p(t)$ qui correspond à la courbe caractéristique $X(t; 1, 0)$. Lorsque G est donnée par (3.21a), elle est définie par :

$$(3.27) \quad y_p(t) = \begin{cases} x_p(t), & \text{si } t \leq t_0, \\ x_p(t)e^{-\gamma e^{-at} I_c(t)} & \text{sinon} \end{cases}$$

On prend $x_i^n = X(t_n; t_{n-1}, x_{i-1}^{n-1})$ avec $x_i^0 = y_p(t_i)$ et $x_1^n = 1, i \leq n+1$. On note $h_i^n = x_i^n - x_{i-1}^n$ le pas d'espace.

On représente dans la figure 3.2 ci-dessous les points de discrétisation pour les trois protocoles de l'étoposide présentés au chapitre 1. On peut observer que l'effet du traitement est plus marqué dans le cas du protocole P1.

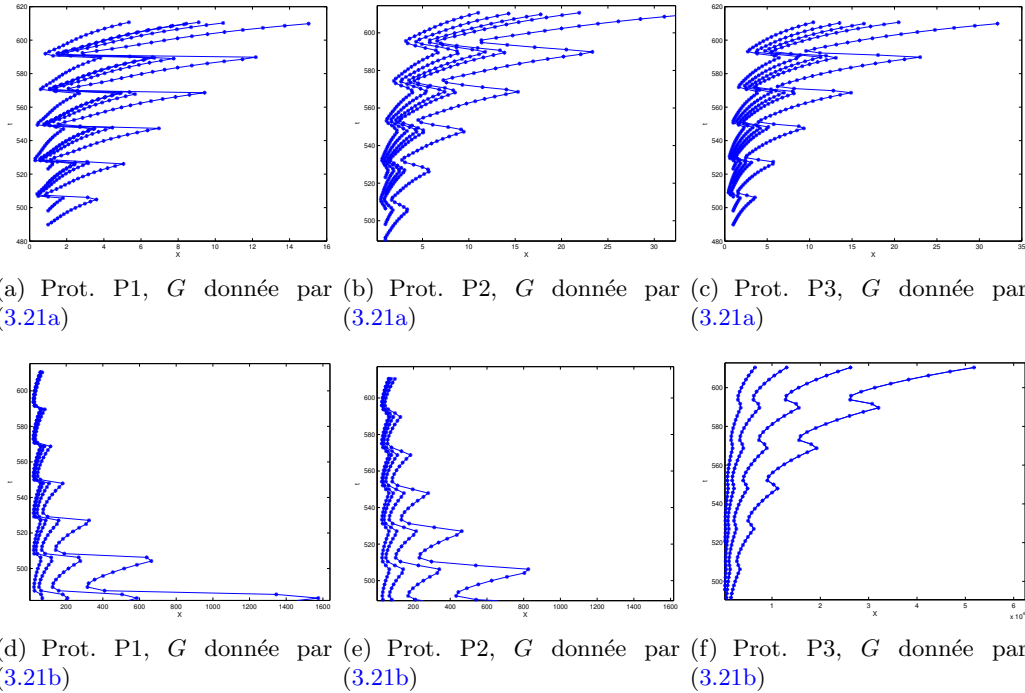


FIGURE 3.2 – Points de discrétisation pour les trois protocoles lorsque G est donnée par (3.21a) et (3.21b)

On utilise maintenant l'expression de la solution le long des caractéristiques donnée par (3.25). Pour $n \geq 1$ on peut résoudre explicitement l'équation de transport sur l'intervalle $[t_n, t_{n+1}]$ dans le cas (3.21a). Pour les deux autres cas on utilisera une méthode de trapèzes pour approcher $\int_{t_n}^{t_{n+1}} \partial_x G(\tau, X(\tau; t_n, x_i^n)) d\tau$. On utilise enfin une méthode de quadrature de type trapèzes pour approcher la condition au bord. En tenant compte des calculs précédents le schéma s'écrit :

$$(3.28) \quad \begin{cases} v_1^0 = \frac{1}{G(t,1)} \beta(y_p(0)), & v_i^n = 0, i \geq n+2, \\ v_i^n = v_{i-1}^{n-1} e^{-\mathfrak{T}(t_{n-1}, t_n, x_{i-1}^{n-1})}, & i = 2, \dots, n+1, n = 1, \dots, N, \\ v_1^n = \frac{1}{G(t_n, 1)} (\mathfrak{Q}(h_i^n, (v_i^n)_{i \geq 2}, x_i^n) + \beta(y_p(t_n))), & n = 1, \dots, N. \end{cases}$$

Dans le cas (3.21a) on a une forme explicite de la solution numérique d'après (3.26) ainsi :

$$(3.29) \quad e^{-\mathfrak{T}(t_{n-1}, t_n, x_{i-1}^{n-1})} = \frac{e^{ak} x_{i-1}^{n-1}}{x_i^n}.$$

Dans les deux autres cas on approche l'intégrale par la formule des trapèzes, il vient :

$$(3.30) \quad \mathfrak{T}(t_{n-1}, t_n, x_{i-1}^n) = \frac{k}{2} \left(\partial_x G(x_i^n, t_n) + \partial_x G(x_{i-1}^{n-1}, t_{n-1}) \right)$$

Dans la formule (3.28), $\mathfrak{Q}$ désigne la formule de quadrature des trapèzes utilisée pour approcher la condition au bord :

$$(3.31) \quad \mathfrak{Q}(h_i^n, v_i^n, x_i^n) = h_2^n \beta(x_2^n) v_2^n + \sum_{i=3}^{n+1} \frac{h_i^n}{2} (\beta(x_i^n) v_i^n + \beta(x_{i-1}^n) v_{i-1}^n)$$

3.2.4 Résultats numériques

On présente maintenant quelques résultats numériques sur l'évolution de l'index métastatique dans le cas des protocoles de l'étoposide en monochimiothérapie pour le cancer bronchique à petites cellules. Ces résultats visent à montrer l'effet du traitement sur l'évolution de l'index métastatique.

3.2.4.1 Comparaison de l'index obtenu par les formules explicite et approchée

On commence par valider le schéma lorsque les caractéristiques sont calculées de manière approchée avec RK4 et la densité est calculée au moyen de (3.30). Pour ce faire on compare le MI calculé de manière approchée avec celui obtenu lorsque les caractéristiques sont données par la formule (3.22) et la densité est obtenue grâce à (3.29). On se place dans le cas du protocole P2 en prenant une dose plus faible que celle qui est prescrite pour que la condition $G(t, 1) > 0$ soit satisfaite et par conséquent que le problème soit bien posé. On prend donc $d = 0.025$ g au lieu de $d = 0.175$ g. Il est représenté dans la figure 3.3 l'allure de l'index métastatique total dans les cas exact et approché. On voit que l'effet du traitement est faible dans ce cas-ci et que l'approximation n'est pas précise. On trouve les résultats suivants à la date de fin du traitement $T_0 + T_{\max}$:

$$MI_{\text{exact}} = 3.7, \quad MI_{\text{approché}} = 3.3$$

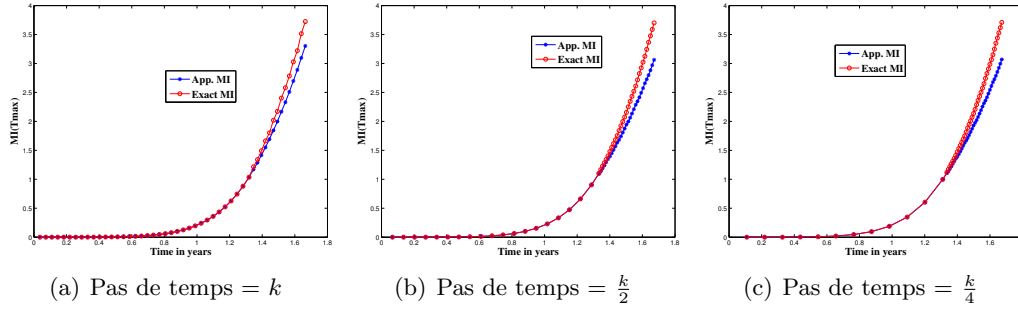


FIGURE 3.3 – Comparaison des MI exact et approché pour le protocole P2 avec différents pas de temps.

3.2.4.2 Inflexion de l'index lors du traitement et évolution après le traitement

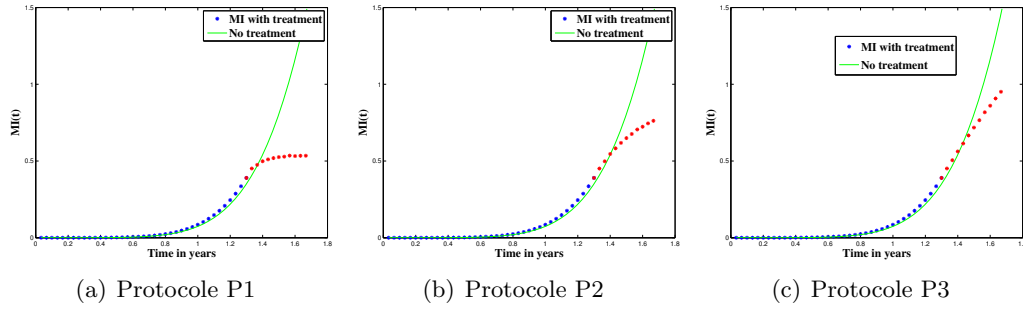
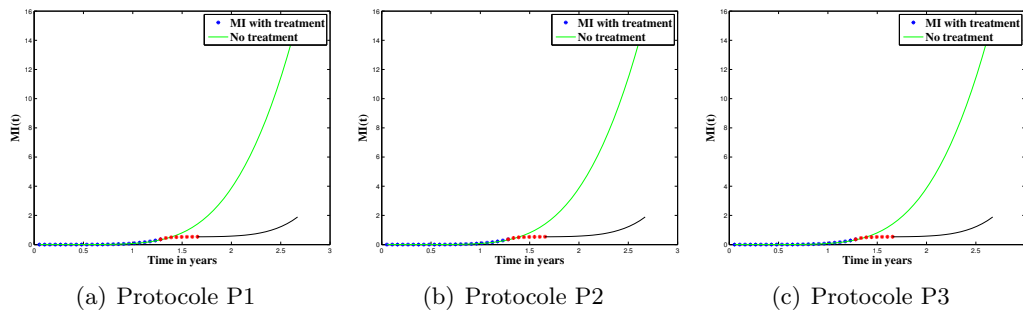
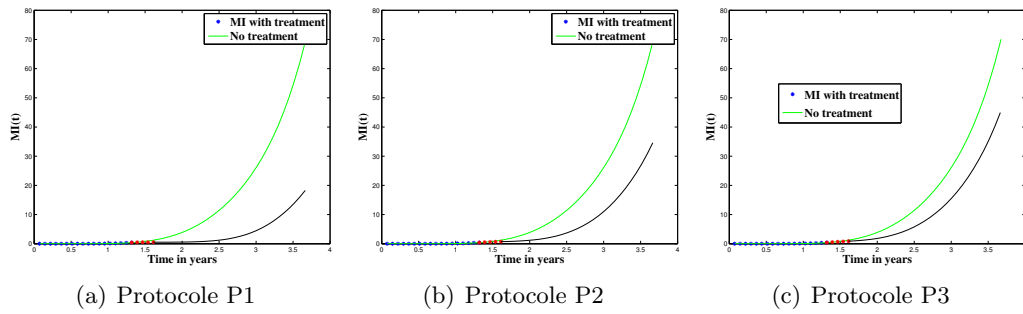
On considère désormais le cas où la croissance tumorale et l'effet du traitement sont donnés par (3.21b). Dans ce paragraphe on prendra $\theta = 100$ et $\bar{x} = 10$.

On s'intéresse maintenant à la valeur numérique de l'index à la fin du traitement et à son évolution un an ou deux ans après l'arrêt de celui-ci. Cela permet de regarder l'efficacité des protocoles sur le long terme et donc de suivre l'évolution tumorale après l'arrêt du traitement. Le tableau 3.2 ci-dessous représente l'évolution de l'index total au moment de l'arrêt du traitement puis un et deux ans après. Pour mieux comparer les valeurs proposées dans ce tableau il est également donné la valeur de l'index métastatique sans traitement $MI_{\text{sans trait.}}$.

Protocole	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 1)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$
P1	0.5	2	18
P2	0.75	5.5	34
P3	1	8	44
Sans traitement	1.5	15	70

TABLE 3.2 – Comparaison des MI pour les 3 protocoles au moment de l'arrêt du traitement, un et deux ans après

On voit qu'un an et deux ans après la fin du traitement c'est le protocole P1 qui s'est avéré le plus efficace en terme réduction de la valeur du MI. Ce résultat correspond à ce qui est observé en clinique, cependant si le protocole P1 est le plus efficace en terme de réduction tumorale il est aussi le plus toxique. C'est pour ces raisons que l'on étudiera par la suite l'effet de protocoles optimisés dans le sens où l'efficacité est maximale en tenant compte de la toxicité hématologique. La figure 3.4 représente l'évolution de l'index métastatique total pour les trois protocoles de l'étoposide jusqu'à l'instant de fin du traitement $T_0 + T_{\max}$ et on compare pour chaque cas avec l'index métastatique sans traitement. La figure 3.5 reprend ces résultats et représente l'évolution du MI au temps $T_0 + T_{\max} + 1$ ans et la figure 3.6 au temps $T_0 + T_{\max} + 2$ ans.

FIGURE 3.4 – MI pour les trois protocoles à $t = T_0 + T_{\max}$ FIGURE 3.5 – MI pour les trois protocoles à $t = T_0 + T_{\max} + 1$ ansFIGURE 3.6 – MI pour les trois protocoles à $t = T_0 + T_{\max} + 2$ ans

On observe une inflexion sensible de l'index métastatique dans les trois cas puis la reprise de la croissance tumorale à la fin du traitement, cependant plus ou moins fortement ralentie par la chimiothérapie selon le protocole utilisé.

Chapitre 4

Applications cliniques des résultats

On présente dans ce chapitre quelques applications cliniques des outils présentés précédemment dans ce manuscrit. Le but est de montrer les potentialités de l'index métastatique dans plusieurs domaines d'intérêt clinique. En particulier on va voir que le MI peut être considéré comme une variable aléatoire qui exprime la variabilité inter-individuelle sur les paramètres m et α . La variabilité calculée du MI peut indiquer la nécessité d'une adaptation individuelle de posologie. En effet la connaissance des paramètres caractéristiques du cancer a, b, m, α chez les patients permettrait via le modèle d'apporter un renseignement supplémentaire en ce qui concerne l'état métastatique du patient et de décrire la conduite à tenir afin de minimiser le risque d'émergence ultérieure de foyers métastatiques.

4.1 Premier modèle : sans traitement

4.1.1 Fiabilité de l'Index Métastatique

Dans une étude rétrospective parue en 1984, impliquant 2648 patientes atteintes de cancer du sein traitées à l'institut Gustave Roussy (Villejuif) entre 1954 et 1972, Koscielny et al. ont observé la proportion des malades qui ont présenté au moment du traitement au moins une métastase détectable (dont le nombre de cellules est supérieur ou égal à 10^8) ou occulte, en fonction de la taille initiale de la tumeur primitive x_0 (voir [KTML84]). Ces données ont été comparées aux résultats prédits par le modèle pour des tailles de primitifs tumoraux équivalentes.

On a considéré huit classes de tailles x_0 pour la tumeur primitive allant de la fourchette 1.5 – 2.5 cm (ce qui correspond en moyenne à $4.2 \cdot 10^9$ cellules) jusqu'à la fourchette 9.5 – 10.5 cm de diamètre (ce qui correspond en moyenne à $5.2 \cdot 10^{11}$ cellules). Pour chacune de ces tailles on a effectué $N = 100$ tirages aléatoires suivant une loi normale à deux dimensions pour les paramètres m et α avec pour moyenne et écart-type $\mu_m = 2.5 \cdot 10^{-8}$ et $\sigma_m = \cdot 10^{-8}$ pour m et $\mu_\alpha = 0.48$ et $\sigma_\alpha = 0.2$ pour α . On considère le cas d'un cancer du sein dont le temps de doublement moyen est de deux mois ce qui correspond à $a = 0.000471$ et $b = 10^{12}$. On calcule pour chaque cas le temps T_0 écoulé entre la naissance de la première cellule cancéreuse et le moment du diagnostic puis à l'aide du modèle on calcule le nombre N_{meta} de patientes pour lesquelles l'index métastatique total $MI(T_0)$ est supérieur ou égal à 1, ainsi pour chacune des tailles le rapport $\frac{N_{meta}}{N}$ représente la proportion théorique prévue par le modèle des patientes qui auront, sans traitement adjuvant, une métastase (détectable ou non) à une date ultérieure

à celle du diagnostic. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.1.1 ci-dessous :

Taille de la tumeur primitive	Pourcentages calculés $\frac{N_{meta}}{N}$	Pourcentages observés dans [KTML84]
1 – 2.5 cm	21.5%	24%
2.5 – 3.5 cm	44.2%	42%
3.5 – 4.5 cm	60.5%	57%
4.5 – 5.5 cm	68.6%	66%
5.5 – 6.5 cm	74.5%	72%
6.5 – 7.5 cm	78.25%	83%
7.5 – 8.5 cm	83.25%	81%
> 8.5 cm	89.25%	92%

TABLE 4.1 – Probabilité d’existence d’une métastase en fonction de la taille de la tumeur primitive, théorique vs empirique

Il apparaît d’après ces résultats que le coefficient de corrélation entre les pourcentages observés et les pourcentages calculés vaut 0.98. La proximité des résultats modélisés par rapport aux valeurs rapportées par Koscielny *et al.* évoquerait la capacité du modèle à prédire le risque d’extension métastatique. Ainsi, ce premier exemple montre que la théorie permet de retrouver par les calculs issus du modèle, les statistiques empiriques sur la fréquence d’occurrence des métastases en fonction de la taille initiale d’une tumeur du sein donnée.

4.1.2 Index Métastatique et affinement de la classification d’une tumeur primitive

On considère à nouveau le cas d’un cancer du sein, on reprend donc pour la croissance de Gompertz $a = 0.000471$, $b = 10^{12}$ quant au nombre de cellules dans la tumeur primitive on prend $x_0 = 2 \times 10^9$ ce qui correspond à une tumeur de 2 grammes. Ce choix des paramètres conduit à $T_0 = 2943$ jours soit une période infraclinique pour la tumeur primitive d’environ 8 ans. On rappelle que l’on considère qu’une métastase est visible au scanner à partir de 10^8 cellules.

4.1.2.1 Influence du paramètre m relié à l’angiogénèse

Dans ce paragraphe on fixe le paramètre α à 0.5. Le tableau 4.2 résume un exemple virtuel qui décrit le cas de quatre patientes n’ayant aucune métastase visible à la date T_0 du diagnostic (c’est-à-dire $MI(T_0)=0$), cependant suivant les valeurs de m les calculs montrent que 3 ou 5 ans plus tard, les deux premières patientes n’auront pas de métastase alors que les deux dernières sont à haut risque métastatique. Ainsi, dans le cas de deux patientes en classification T1N0M0, l’identification du paramètre m pour chacune d’entre elles permettrait de les différencier en précisant leur risque métastatique respectif.

Valeur de m	$MI_{10^8}(T_0)$	$MI_{10^8}(T_0 + 3)$	$MI_{10^8}(T_0 + 5)$
2.5×10^{-9}	0	0	0
2.6×10^{-8}	0	0	0
2.4×10^{-7}	0	0	2
2.3×10^{-6}	0	3	20

TABLE 4.2 – Variation du nombre de métastases détectables par rapport à m et pour différents temps. Au temps T_0 , la tumeur primitive est supposée peser 2 grammes (soit $x_p(T_0) = 2 \times 10^9$ cellules) ce qui donne que $T_0 = 2943$ jours et $a = 0.000471$, $b = 10^{12}$, $\alpha = 0.5$

4.1.2.2 Influence du paramètre α

On fixe ici le paramètre m que l'on choisit égal 2.5×10^{-7} . On constate dans le tableau 4.3 que le paramètre α joue aussi un rôle déterminant que m dans l'évolution de l'état métastatique. On montre, à nouveau, l'évolution de quatre patientes n'ayant aucune métastase visible à la date T_0 et suivant les valeurs de α on voit que 3 ou 5 ans plus tard les deux premières n'auront pas de métastase détectable alors que les deux dernières présentent un risque de récurrence important. L'identification de ce paramètre pour chaque patiente serait encore une fois importante afin de préciser leur risque métastatique respectif.

Valeur de α	$MI_{10^8}(T_0)$	$MI_{10^8}(T_0 + 3)$	$MI_{10^8}(T_0 + 5)$
0.2	0	0	0
0.48	0	0	0
0.66	0	0	4
0.8	0	3	53

TABLE 4.3 – Variation du nombre de métastases détectables par rapport à α et pour différents temps. Au temps T_0 , la tumeur primitive est supposée peser 2 grammes (soit $x_p(T_0) = 2 \cdot 10^9$ cellules) ce qui donne que $T_0 = 2943$ jours et $a = 0.000471$, $b = 10^{12}$, $m = 2.5 \cdot 10^{-7}$

4.1.2.3 Conséquences des variations des paramètres de colonisation

Il n'est pas rare que des patientes, bien que se trouvant dans une classification favorable du type T1N1M0, fassent une récurrence [KKNK04]. Ainsi les exemples précédents montrent que le modèle est apte à prévoir la survenue de telles situations et fournit, à travers le calcul de l'index métastatique, un outil permettant de raffiner la classification des patientes. L'index métastatique apparaît donc comme un nouvel indicateur de l'agressivité tumorale qui pourrait compléter ceux déjà existants (p53 ; immunopositivité, surexpression Her2/neu, positivité des récepteurs à l'oestrogène,...). D'autre part, comme cela est remarqué dans [LDD⁺03], il peut exister une grande dispersion du nombre de cures de chimiothérapie par patiente (pour les patientes sans métastase, le nombre de cycles de chimiothérapie peut varier de 1 à 17 [LDD⁺03]), une des raisons de cette disparité est précisément le manque de codage d'éventuelle métastase.

Par conséquent, le calcul de l'index métastatique pourrait justement permettre de réduire ce

défaut de codification et d'aiguiller le clinicien vers le choix du nombre de cycles de chimiothérapie à effectuer en fonction de la valeur de cet index.

4.1.3 Effet d'une chirurgie sur l'Index Métastatique

Peeters *et al.* [PDGWDW05] ont suggéré que la chirurgie carcinologique pourrait favoriser une flambée métastatique par le biais du phénomène d'angiogénèse. Tout se passe comme si la tumeur primitive freinait sa propre croissance en sécrétant des substances inhibitrices (angiostatine et endostatine) de l'angiogénèse, et que son exérèse supprime ce frein, ce qui en retour favoriserait la production des métastases ([Eli06], [PDGWDW05]). Cette flambée serait d'autant plus importante que la tumeur est plus grosse, d'où l'intérêt de la réduire au préalable par une chimiothérapie néoadjuvante. Il se pose ainsi la question de déterminer les critères de décision du choix entre plusieurs stratégies, notamment chirurgie puis chimiothérapie ou chirurgie seule.

Notre modèle permet la simulation de tels cas cliniques. En effet, le phénomène de l'accroissement brutal du mécanisme d'angiogénèse peut se traduire simplement dans le modèle par une modification de la valeur du paramètre m au niveau de la tumeur primitive, puisqu'elle seule est perturbée par la chirurgie. On va considérer pour les simulations deux cas différents selon que la chirurgie d'exérèse tumorale est complète ou non.

4.1.3.1 Chirurgie complète

On compare le cas de trois patientes ayant chacune une masse tumorale mammaire de $1g$, $50g$ et $100g$, soit respectivement en nombre de cellules $n_1 = 10^9$, $n_2 = 5 \cdot 10^{10}$ et $n_3 = 10^{11}$ cellules, ramenée à 10 cellules après une chirurgie radicale mammaire. On suppose de plus que le paramètre m vaut initialement $m = 2.5 \cdot 10^{-8}$ avant chirurgie et nous avons traduit dans le modèle le fait que le traumatisme chirurgical est d'autant plus important que la tumeur est grosse, par une majoration croissante des capacités angiogéniques, dont les valeurs sont respectivement devenues, $m_1 = 2.5 \cdot 10^{-7}$, $m_1 = 2.5 \cdot 10^{-6}$, $m_1 = 2.5 \cdot 10^{-5}$, pour chacune des trois tailles (seulement dans la tumeur primitive, il reste inchangé pour la création de nouvelles métastases par les métastases pré-existantes). Les autres paramètres valent $a = 0.000471$, $b = 10^{12}$, $\alpha = 0.5$. Nous avons calculé pour chacune des trois patientes l'index métastatique détectable à 5 ans et 10 ans après la date du diagnostic et les valeurs sont résumées dans le tableau 4.4 :

Masse tumorale	$n_1 = 10^9$	$n_2 = 5 \times 10^{10}$	$n_3 = 10^{11}$
MI($T_0 + 5$)	0	3	6
MI($T_0 + 10$)	1	13	19

TABLE 4.4 – Evolution de l'index métastatique après exérèse de la tumeur primitive

On voit que dans le cas des tumeurs composées de plus de $5 \cdot 10^{10}$ cellules, le modèle fait apparaître que le risque de rechute est très important si aucun traitement complémentaire n'a été donné, ainsi dans cet exemple, les résultats fournis par la modélisation sont à nouveau en adéquation avec les observations empiriques : plus la masse tumorale initiale est importante,

plus la chirurgie majore le risque d'essaimage métastatique.

D'autre part, dans le cas de la patiente ayant une faible masse tumorale, inférieure à 10^9 cellules, aucune métastase visible n'est prévue par le modèle 5 ans après la chirurgie, cependant les calculs donnent que $MI_{10^8}(T_0 + 10) = 1$, ce qui montre tout de même l'existence d'un risque faible de rechute métastatique 10 ans plus tard. Pour cette même patiente, si l'on considère que la chirurgie ne provoque aucune majoration du mécanisme d'angiogénèse, ce qui est exprimé dans le modèle par une invariance du paramètre m avant et après chirurgie, les calculs donnent que $MI_{10^8}(T_0 + 5) = MI_{10^8}(T_0 + 10) = 0$, ce qui signifie que dans ces conditions, il n'y aurait aucun risque métastatique à 5 ou 10 ans.

L'ensemble de ces résultats seraient donc en faveur d'un traitement adjuvant après un acte chirurgical, principalement pour les tumeurs de masse supérieure à 10 g. Néanmoins pour les petites tumeurs, à masse tumorale égale, l'estimation des paramètres m et α semblerait déterminante pour renforcer dans chaque cas la prise de décision de faire ou non une chimiothérapie de couverture, en fonction des valeurs obtenues par les index métastatiques respectifs.

On représente dans la figure 4.1 l'allure des index métastatiques totaux avec et sans traitement afin de mettre en évidence la possibilité d'une augmentation de la dissémination tumorale malgré une chirurgie complète 10 ans après le traitement.

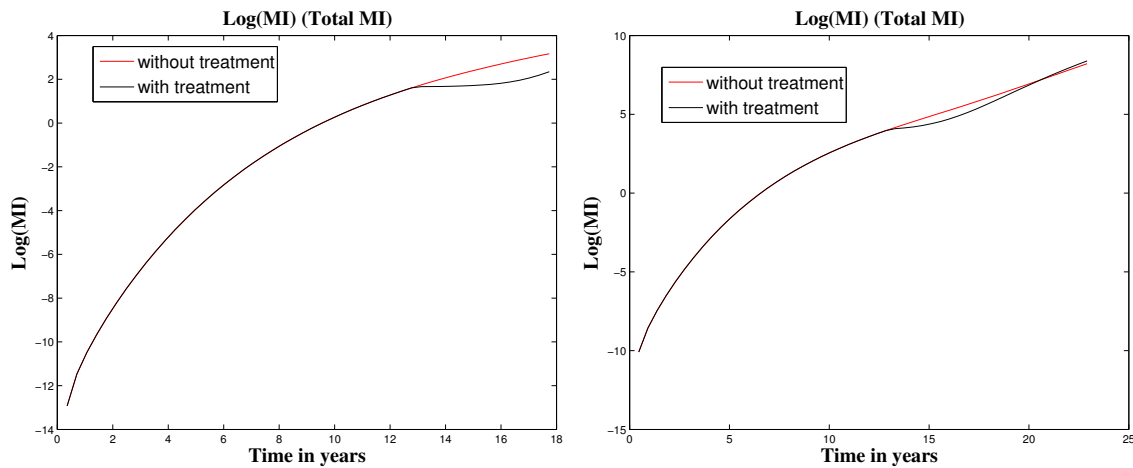


FIGURE 4.1 – $\log(MI)$ à $T_0 + 5$ ans et à $T_0 + 10$ ans pour une chirurgie complète

4.1.3.2 Chirurgie incomplète

On suppose maintenant que l'opération ne réduit la masse tumorale que jusqu'à $x_1 = 5 \cdot 10^6$ cellules, les autres paramètres étant inchangés. On montre à nouveau dans la figure 4.2 l'allure des index totaux qui montre l'aspect délétère d'une chirurgie incomplète 10 ans après le traitement.

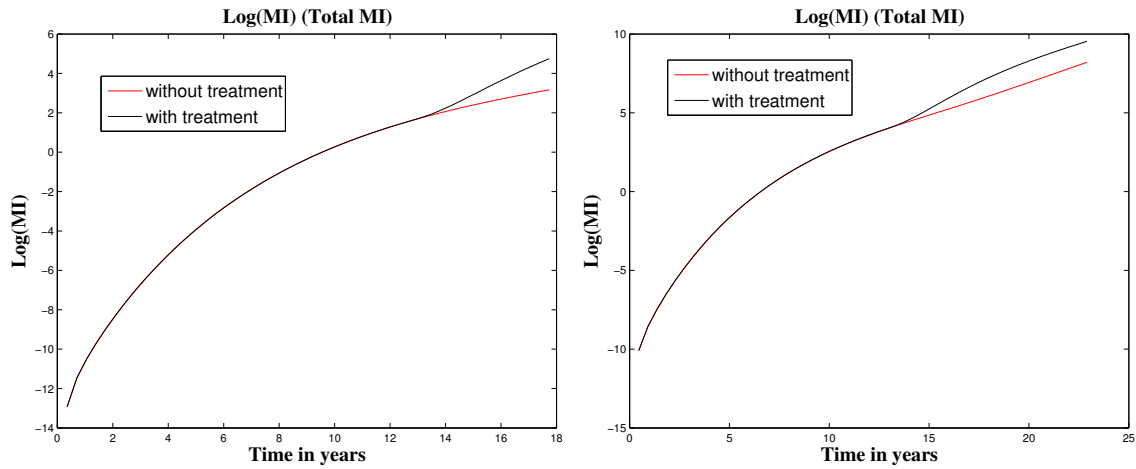


FIGURE 4.2 – $\log(MI)$ à $T_0 + 5$ ans et à $T_0 + 10$ ans pour une chirurgie incomplète

On regroupe les résultats sur l'index détectable dans le tableau 4.5 :

Masse tumorale	$n_1 = 10^9$	$n_2 = 5 \cdot 10^{10}$	$n_3 = 10^{11}$
$MI(T_0 + 5)$	0	3	6
$MI(T_0 + 10)$	3	33	289

TABLE 4.5 – Evolution de l'index métastatique après exérèse incomplète de la tumeur primitive

On observe ainsi que si la chirurgie est réalisée de manière incomplète alors la flambée métastatique intervient dès la date T_0 .

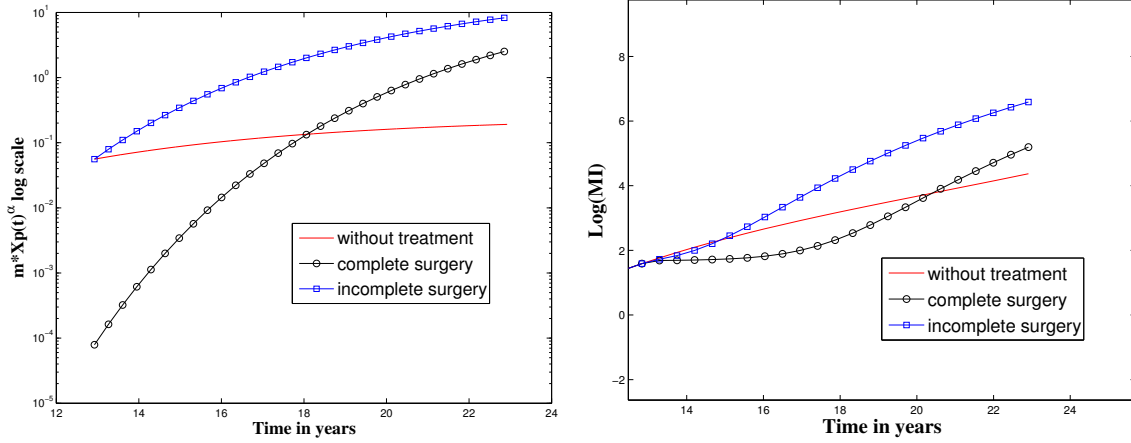
4.1.3.3 Remarque mathématique sur la chirurgie

Il est intéressant de regarder comment se comporte l'évolution du terme source selon le traitement chirurgical effectué. En effet au niveau mathématique le traitement chirurgical intervient dans le terme source de la condition au bord. Si on note $f_1(t) = m_1 x_p^\alpha(t)$ le terme source dans l'équation sans traitement il lui correspond une solution de l'équation de transport v_1 , de même en notant $f_2(t) = m_2 x_p^\alpha(t)$ le terme source de l'équation modifiée par le traitement chirurgical il lui correspond une solution v_2 . En notant $v = v_1 - v_2$, l'équation considérée étant linéaire, v vérifie :

$$(4.1) \quad \begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} v(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} [g(x)v(t, x)] = 0, & t \geq 0, \quad x \in]1, b[. \\ g(1)v(t, 1) = \int_1^b m_1 x^\alpha v(t, x) dx + (f_1(t) - f_2(t)), \\ v(T_0, x) = 0. \end{cases}$$

L'efficacité de la chirurgie n'intervient ainsi que dans le terme $f_1(t) - f_2(t)$. On adopte les valeurs $m_1 = 2.5 \cdot 10^{-8}$ et $m_2 = 2.3 \cdot 10^{-6}$. Il est comparé dans la figure 4.3 l'évolution des

termes source et des index métastatiques selon le traitement pratiqué au temps $T_0 + 10$ ans :



(a) Comparaison des termes source à $T_0 + 10$ ans

(b) Comparaison des $\log(MI)$ à $T_0 + 10$ ans

FIGURE 4.3 – Comparaison des termes source et de $\log(MI(t))$ selon le traitement chirurgical pratiqué

On observe l'effet délétère d'emblée d'une chirurgie pratiquée de manière incomplète alors que la flambée métastatique n'intervient que plus tard si la chirurgie est réalisée de manière complète.

4.1.4 Influence des petites métastases

On s'intéresse ici à l'influence des petites métastases sur l'index métastatique. On suppose que les petites tumeurs ne donnent pas de métastases, pour cela il est fixé un seuil x_{kernel} en dessous duquel il n'y a pas dissémination. Ce seuil intervient dans la fonction taux de colonisation β , ce qui est traduit mathématiquement par :

$$\beta(x) = mx^\alpha \mathbf{1}_{x \geq x_{kernel}}.$$

La figure 4.4 montre l'évolution sur le MI lorsque $x_{kernel} = 10^3$:

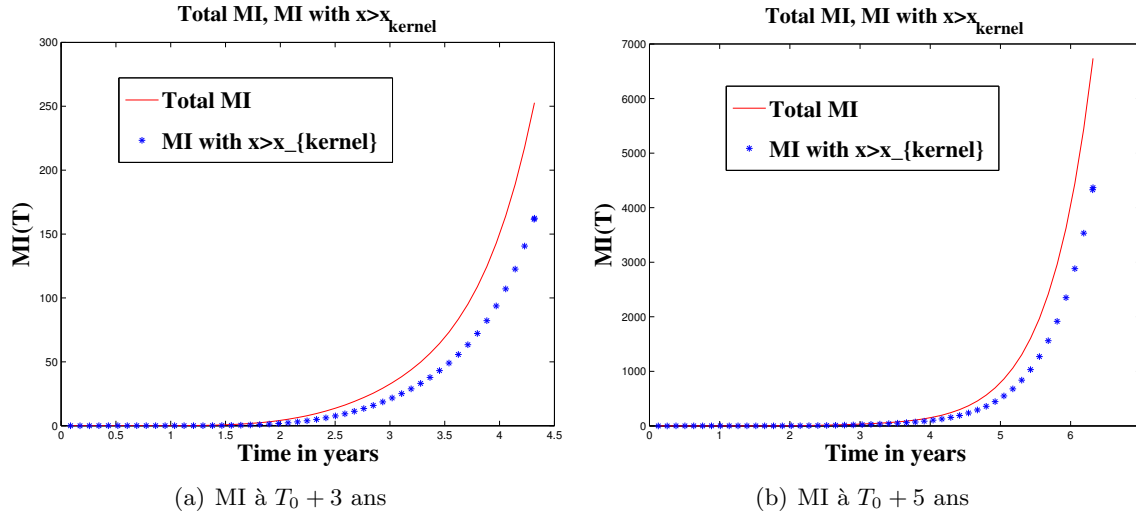


FIGURE 4.4 – Allure du MI à $T_0 + 3$ ans et $T_0 + 5$ ans avec $x_{kernel} = 10^3$ cellules et $T_0 = 481$ jours

Dans le tableau 4.6 on choisit trois tailles différentes pour x_{kernel} : 10^3 , 10^4 et 10^5 cellules et on regarde l'influence sur l'index métastatique et sur le paramètre λ_0 .

x_{kernel}	$MI_{ker}(T_0)$	$\lambda_{0,ker}$	$MI_{ker}(T_0 + 3)$	$\lambda_{0,ker}$	$MI_{ker}(T_0 + 5)$	$\lambda_{0,ker}$
1	0.3	0.014	252	0.0045	6.7×10^3	0.0044
10^3	0.07	0.018	162	0.0044	4.4×10^3	0.0044
10^4	0.03	0.019	135	0.0043	3.6×10^3	0.0044
10^5	0.01	0.022	110	0.0042	2.9×10^3	0.0044

TABLE 4.6 – Comparaison du MI et de λ_0 pour différents x_{kernel} à T_0 , $T_0 + 3$ et $T_0 + 5$ ans.

4.2 Deuxième modèle : prise en compte du traitement

4.2.1 Variation de l'index métastatique en fonction des paramètres de colonisation

A l'image de ce qui a été fait dans les paragraphes précédents, il est proposé ici une étude de l'effet sur le MI détectable de la variation des paramètres de colonisation m et α . Les exemples suivants sont certes "virtuels", cependant en termes d'applications il peut apparaître intéressant d'étudier la sensibilité du MI par rapport aux paramètres pour préciser par exemple, le risque de rechute métastatique après le traitement. On fait donc varier les paramètres de colonisation pour chacun des trois protocoles de l'étoposide présentés au chapitre 1, à différents temps après le traitement. On commence par regarder la sensibilité par rapport au paramètre m pour les trois protocoles :

m	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
$2.4 \cdot 10^{-9}$	0	0	0 (0.2)
$2.5 \cdot 10^{-8}$	0	0 (0.6)	2
$8.6 \cdot 10^{-8}$	0	2	8
$2.7 \cdot 10^{-7}$	0	8	33

TABLE 4.7 – Sensibilité du MI détectable par rapport à m pour le protocole P1

m	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
$2.4 \cdot 10^{-9}$	0	0	0 (0.3)
$2.5 \cdot 10^{-8}$	0	2	4
$8.6 \cdot 10^{-8}$	0	8	15
$2.7 \cdot 10^{-7}$	0	27	64

TABLE 4.8 – Sensibilité du MI détectable par rapport à m pour le protocole P2

m	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
$2.4 \cdot 10^{-9}$	0	0	0 (0.4)
$2.5 \cdot 10^{-8}$	0	3	5
$8.6 \cdot 10^{-8}$	0	12	20
$2.7 \cdot 10^{-7}$	0	44	85

TABLE 4.9 – Sensibilité du MI détectable par rapport à m pour le protocole P3

Lorsque l'index est non nul mais plus petit que 1 on considère qu'il n'y a pas de métastase mais on a donné la valeur de celui-ci entre parenthèses à titre indicatif. On voit dans les tableaux précédents que pour les valeurs de m choisies il n'y a pas de métastase détectable à la fin du traitement. Cependant pour des valeurs de m élevées on voit que le risque de présenter une ou plusieurs métastases détectables est important. En revanche si $m = 2.4 \cdot 10^{-9}$, le patient présente un risque faible de développer un cancer disséminé sur le long terme. Dans les trois tableaux suivants on fait maintenant varier α .

α	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
0.2	0	0	0
0.48	0	0	1
0.55	0	0 (0.6)	7
0.6	0	2	29

TABLE 4.10 – Sensibilité du MI détectable par rapport à α pour le protocole P1

α	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
0.2	0	0	0
0.48	0	0 (0.45)	2
0.55	0	2	15
0.6	0	6	62

TABLE 4.11 – Sensibilité du MI détectable par rapport à α pour le protocole P2

α	$MI(T_0 + T_{\max})$	$MI(T_0 + T_{\max} + 2)$	$MI(T_0 + T_{\max} + 3)$
0.2	0	0	0
0.48	0	0 (0.6)	3
0.55	0	3	20
0.6	0	11	84

TABLE 4.12 – Sensibilité du MI détectable par rapport à α pour le protocole P3

L'interprétation des tableaux précédents est semblable à celle faite pour m . Si $\alpha = 0.2$, donc si la vascularisation de la tumeur est faible le risque de développer une maladie diffuse est quasi nul, en revanche pour une vascularisation plus importante, par exemple pour $\alpha = 0.6$, il y a un fort risque de dissémination à long terme. Ces résultats montrent l'intérêt de pouvoir identifier ces deux paramètres. Dans le paragraphe 4.2.2.1 on donne un exemple d'application plus concret de la sensibilité par rapport à m .

4.2.2 Etude de protocoles de chimiothérapie dans le cas du cancer du sein

4.2.2.1 Influence du paramètre d'angiogénèse m dans le choix du traitement

L'évolution de la pathologie cancéreuse dépend de chaque individu. Ainsi la prise en compte de la variabilité inter-individuelle doit intervenir dans le traitement. Dans le cadre de notre modèle, cette variabilité est simulée en faisant varier aléatoirement le paramètre m comme dans la section 4.1.1. On effectue 30 tirages aléatoires selon une loi normale de moyenne m_{ref} et de variance σ_{ref} . Il est à nouveau choisi le cas du cancer du sein traité avec l'association Epirubicine/Docétaxel. On prendra ici $m_{ref} = 2 \cdot 10^{-7}$. Dans ce paragraphe il est simulé l'effet du protocole standard en adjuvant, sans administration supplémentaire de GCSF, comportant 6 cycles de 21 jours. Les paramètres sont les suivants :

- Paramètres du modèle de Gompertz : $a = 0.000871$, $x_0 = 10^9$ ce qui donne un temps d'évolution du cancer jusqu'au diagnostic T_0 d'environ 4 ans, $\alpha = 0.48$ et $b = 10^{12}$.
- Paramètres du médicament : voir section 1.5.2.2
- Dose totale administrée : 135 mg pour les deux médicaments.

Une fois les tirages de m effectués, l'index métastatique **détectable** MI_{10^8} est calculé 5 ans après la fin du traitement. Parmi les 30 tirages aléatoires il en est sélectionné 10 qui sont

présentés dans le tableau 4.13 :

m	$MI_{10^8}(T_0 + T_{\max} + 5)$	m	$MI_{10^8}(T_0 + T_{\max} + 5)$
$1.7 \cdot 10^{-8}$	0	$7.0 \cdot 10^{-8}$	0
$1.9 \cdot 10^{-8}$	0	$1.3 \cdot 10^{-7}$	1
$2.7 \cdot 10^{-8}$	0	$2.7 \cdot 10^{-7}$	2
$5.0 \cdot 10^{-8}$	0	$4.0 \cdot 10^{-7}$	3
$6.1 \cdot 10^{-8}$	0	$6.1 \cdot 10^{-7}$	5

TABLE 4.13 – Index métastatique 5 ans après la fin du traitement en faisant varier aléatoirement m

On voit dans ce tableau que pour un même traitement, bien que la plupart des patientes ne présenteraient, d'après le modèle, aucune métastase détectable, il en existerait tout de même une fraction non négligeable pour lesquelles le modèle prévoit un risque de développer une ou plusieurs métastases détectables 5 ans après la fin du traitement comme on le voit dans les cas en gras dans le tableau. Ces résultats semblent montrer le fait qu'un même traitement ne peut convenir à toutes les patientes à cause de la variabilité inter-individuelle modélisée ici par la variation aléatoire du paramètre m . Ceci démontre une nouvelle fois la nécessité d'identifier ce paramètre et d'envisager de quelle façon aborder un traitement pour des patientes pour lesquelles la maladie est plus ou moins agressive.

Dans la figure 4.5 on représente l'index métastatique en fonction de la distribution aléatoire du paramètre m .

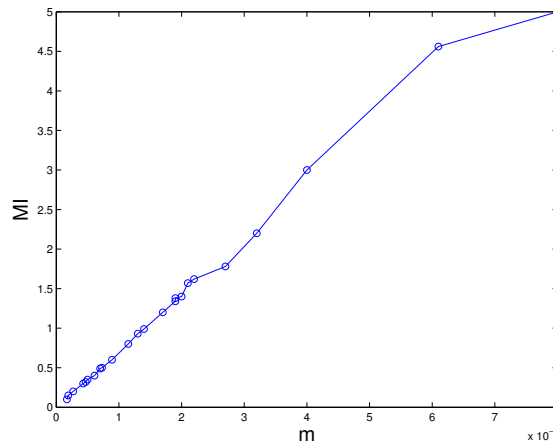


FIGURE 4.5 – MI en fonction du paramètre m

4.2.2.2 Comparaison des protocoles standard et optimisé

On vient de voir dans le paragraphe 4.2.2.1 que l'identification de m serait utile afin de déboucher sur une "médecine personnalisée". On s'intéresse plus précisément dans cette section aux "cas limites" présentés en gras dans le tableau 4.13 à $T_0 + T_{\max} + 5$ ans. Ils correspondent aux cas pour lesquels le traitement n'a pas fonctionné à long terme pour la patiente considérée, c'est-à-dire qu'il existait certainement des micrométastases non décelées qui ont

évolué jusqu'au stade détectable, ce qui nous place dans la problématique de [KKNK04] qui correspond aux cas de cancers précoces pouvant récidiver. Supposons que l'on dispose du paramètre m au moment de commencer le traitement, on peut alors imaginer pour ces patientes une adaptation de leur thérapie. On va envisager deux cas :

1. On peut imaginer en premier lieu d'augmenter le nombre de cycles pour le protocole standard. On va regarder quels seraient les effets à long terme d'une augmentation du nombre de cycles. Ainsi on calcule l'index pour 9 cycles et pour 12 cycles de chimiothérapie au temps $T_{\max} + 5$ ans. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.14 suivant :

m	6 cycles	9 cycles	12 cycles
$1.3 \cdot 10^{-7}$	1	0	★
$2.7 \cdot 10^{-7}$	2	1	0
$4.0 \cdot 10^{-7}$	3	2	1
$6.1 \cdot 10^{-7}$	5	4	3

TABLE 4.14 – Augmentation du nombre de cycles pour le protocole standard

On voit que pour la première patiente il suffirait de passer à 9 cycles de chimiothérapie, à 12 pour la deuxième, en revanche pour les deux patientes restantes on ne peut espérer qu'une réduction du nombre de métastases détectables mais pas une rémission complète.

2. En deuxième lieu on peut envisager d'utiliser le protocole *intensifié* et *densifié* décrit dans la section 1.5.2.2. On procède aux mêmes simulations que précédemment en utilisant le protocole densifié sur 14 jours. On compare l'effet de ce traitement au temps $T_{\max} + 5$ ans pour 9, 13 et 18 cycles ce qui correspond aux mêmes durées que pour le protocole standard. On obtient les résultats suivants :

m	9 cycles	13 cycles	18 cycles
$1.3 \cdot 10^{-7}$	0	★	★
$2.7 \cdot 10^{-7}$	2	0	★
$4.0 \cdot 10^{-7}$	3	1	0
$6.1 \cdot 10^{-7}$	4	3	1

TABLE 4.15 – Index métastatique 5 ans après la fin du traitement pour le protocole densifié et intensifié

On observe que le modèle prévoit une efficacité plus importante pour ce protocole que pour le protocole standard. Il ne faudrait, par exemple, que 9 cycles (donc équivalent à 6 cycles pour le protocole standard) pour obtenir un MI détectable nul pour la première patiente et on arrive également à annuler le MI pour la troisième patiente ce qui n'était pas le cas pour le protocole standard. Ces résultats penchent donc en faveur du protocole densifié et intensifié qui non seulement semble plus efficace en terme de réduction métastatique mais tient compte également des toxicités hématologiques via le modèle d'hématopoïèse développé dans [MIB⁺08].

Conclusion et perspectives

L'objectif du modèle mathématique étudié dans ce travail est de déboucher sur des applications cliniques concrètes. Ceci explique le choix d'une modélisation descriptive, ne cherchant pas à rendre compte de toute la complexité inhérente à la biologie du cancer, et ne faisant intervenir qu'un petit nombre de paramètres.

Les aptitudes du modèle construit ont été présentées dans ce manuscrit, tant dans la phase du diagnostic pour le raffinement de la classification de l'état de la maladie que dans la phase thérapeutique en offrant un outil performant afin d'étudier *in silico* la réponse à un traitement donné et ainsi d'optimiser l'utilisation des chimiothérapies en fonction de chaque cas ; notamment, à titre d'exemple, l'impact des protocoles standards et densifiés sur l'évolution de l'état métastatique sont comparés dans la section 4.2.2.

Cependant, afin d'atteindre les objectifs visés, c'est à dire de pouvoir utiliser cette modélisation en routine clinique, ce travail doit être poursuivi et approfondi principalement dans deux directions :

1. En premier lieu, un prolongement fondamental de ce travail est de décrire des procédures pour identifier les quatre paramètres du modèle, en particulier les paramètres de colonisation métastatique m et α qui conditionnent de manière essentielle l'état métastatique du patient. En effet, les cellules normales sont liées entre elles avec une grande cohésion par leur matrice extracellulaire et par la présence de molécules d'adhérence (intégrines, cadhérines,...). En revanche, les cellules malignes perdent leurs molécules d'adhésion telles que la cadhérine E (ou celles-ci perdent leur fonction) conduisant à une perte de cohésion par rapport aux cellules normales. Pour former une métastase la cellule doit non seulement se détacher de la tumeur mais aussi pénétrer dans un vaisseau sanguin ou lymphatique et se laisser transporter jusqu'à un site où elle pourra former une colonie. Ainsi, le développement de métastases a été modélisé au moyen de deux paramètres : d'une part le paramètre m qui pourrait être associé aux variations du nombre de certaines molécules d'adhésion, notamment les cadhérines E, d'autre part le paramètre α qui pourrait être associé à la néoangiogénèse tumorale stimulées par les facteurs de croissance (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor). Dans ce sens, il a été étudié dans [Ben10] un modèle similaire à celui exposé dans le premier chapitre de ce travail, enrichi de manière à prendre en compte le phénomène de néoangiogénèse tumorale. Les deux paramètres m et α sont précisément censés être reliés à ces deux événements, on peut donc espérer les estimer à partir de données fournies par une étude anatomopathologique. Ces idées doivent être explorées dans le cadre d'une étude sur petit animal financée par l'ANR-09-BLAN-0217-01.
2. En second lieu, dans ce travail seuls les traitements par cytotoxiques ont été envisagés, une suite naturelle serait d'étendre la construction de notre modèle de manière

à prendre conjointement en compte l'action des médicaments cytostatiques, en particulier des médicaments anti-angiogéniques dont le but est de permettre de limiter la néo-vascularisation tumorale et ainsi d'inhiber à la fois la croissance de la tumeur primitive et la migration de cellules cancéreuses. On disposerait ainsi d'un outil puissant capable de simuler l'action des associations cytotoxiques/cytostatiques sur le processus métastatique et d'apporter des réponses à de nombreuses questions qui restent actuellement ouvertes en clinique au sujet de l'amélioration des traitements. Par exemple :

- Quel protocole temporel d'administration pour chaque type de médicaments utilisés ?
- Quelle chronologie d'administration entre cytotoxiques et cytostatiques ? Cela pourrait par exemple permettre d'améliorer l'efficacité de l'association Herceptine/Docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou encore de l'association Avastin/FOLFIRI (acide folinique, 5-FU, Irinotecan) dans le cancer colo-rectal métastatique.
- Comment optimiser le couplage d'un anti-angiogénique et d'une chimiothérapie métro-nomique ?

Nous espérons que l'ensemble de ce travail devrait permettre d'illustrer l'intérêt de la modélisation mathématique en recherche clinique et en particulier ouvrir de nouvelles perspectives d'attaque des problèmes complexes auxquels sont actuellement confrontés les cliniciens oncologues.

Bibliographie générale

- [ALM99] O. Angulo and J. C. Lopez-Marcos, *Numerical schemes for size-structured population equations*, Mathematical Biosciences **157** (1999), 169–188. [57](#)
- [BBHV09] D. Barbolosi, A. Benabdallah, F. Hubert, and F. Verga, *Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors*, Mathematical Biosciences **218** (2009). [2](#), [31](#)
- [Ben10] S. Benzekry, *Mathematical analysis of a two-dimensional population model of metastatic growth including angiogenesis*, to appear in J. of Evolution Equations (2010). [109](#)
- [BG10] S. Benzoni-Gavage, *Calcul différentiel et Équations différentielles*, Dunod, 2010. [77](#)
- [BI01] D. Barbolosi and A. Iliadis, *Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy : a simulation study using a PK-PD model*, Computers in Biology and Medicine **31** (2001). [26](#)
- [Bil09] F. Billy, *Modélisation mathématique multi-échelle de l'angiogénèse tumorale. Analyse de la réponse tumorale aux traitements anti-angiogéniques*, Ph.D. thesis, Université Lyon 1, 09 décembre 2009. [2](#)
- [BK89] H. T. Banks and F. Kappel, *Transformation semigroups and L^1 approximation for size structured population models*, Semigroup Forum **38** (1989). [36](#)
- [Bre93] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle*, Masson, 1993. [38](#)
- [BS80] S.L. Beal and L.B. Sheiner, *The nonmem system*, Am. Stat **34** (1980). [18](#)
- [DGL09] A. Devys, T. Goudon, and P. Lafitte, *A model describing the growth and the size distribution of multiple metastatic tumors*, Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B **12**, **numéro. 4** (Novembre 2009). [31](#), [57](#), [68](#)
- [Eli06] D. Elias, *Rationnels de la chirurgie oncologique au sein d'un traitement multimodal des cancers*, Bull. Cancer **8** (2006), 775–781. [1](#), [100](#)
- [EN00] K.J. Engel and R. Nagel, *One parameter semigroups for linear evolution equations*, Springer, 2000. [41](#)
- [GHW98] D. Graves, R. P. Huben, and L. Weis, *Hematogeneous dissemination of cells from human renal carcinomas*, Br J. Cancer. **57** (1998), 32–35. [67](#)
- [Gib91] M. Gibaldi, *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*, Lea Febiger, 1991. [iii](#), [17](#)

- [GW89] M. Gyllenberg and GF. Webb, *Quiescence as an explanation of gompertzian tumor growth*, Growth, Development and Aging **53** (1989), 25–33. [10](#), [11](#)
- [IKS00] K. Iwata, K. Kawasaki, and N. Shigesada, *A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors*, J. Theor. Biol **203** (2000), 177–186. [2](#), [3](#), [11](#), [12](#), [13](#), [32](#), [57](#), [67](#), [68](#), [69](#), [74](#)
- [KKNK04] P. Kronqvist, T. Kuopio, J. Nykanen, H. Anttitinen, and P. Klemi, *Predicting aggressive outcome in T1N0M0 breast cancer*, British J.of Cancer **91** (2004), 277–281. [99](#), [108](#)
- [KLT89] S. Koscielny, MG. Le, and M. Tubiana, *The natural history of human breast cancer. The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases*, Br. J. Cancer **59** (1989), 775–782. [1](#)
- [KTML84] S. Koscielny, Tubiana, and MG. M. Le, *Breast Cancer : Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination*, Br J. Cancer. **49** (1984), 709–715. [1](#), [97](#), [98](#)
- [KTV85] S. Koscielny, M. Tubiana, and A-J. Valleron, *A simulation model of the natural history of human breast cancer*, Br. J. Cancer **52** (1985), 515–524. [1](#)
- [LDD⁺03] L. Laplace, G. Defosse, A. Daban, H. Bourgeois, and P. Ingrand, *Trajectoires au CHU de Poitiers des patientes atteintes de cancer du sein*, [http ://www.spieao.uhp-nancy.fr/emois/2003/Laplace.pdf](http://www.spieao.uhp-nancy.fr/emois/2003/Laplace.pdf) Emois (2003). [99](#)
- [Mei09] C. Meille, *Modélisation du risque des toxicités induites par l'administration de substances thérapeutiques*, Ph.D. thesis, Université de la Méditerranée, 31 mars 2009. [23](#), [27](#)
- [MIB⁺08] C. Meille, A. Iliadis, D. Barbolosi, N. Frances, and G. Freyer, *An interface model for dosage adjustment connects hematotoxicity to pharmacokinetics*, J. Pharmacokinetics Pharmacodynamics **35** (2008). [3](#), [22](#), [23](#), [26](#), [108](#)
- [MMB05] P. Michel, S. Mischler, and Perthame B., *General relative entropy inequality : an illustration on growth models*, J. Math. Pures Appl **84** (2005), no. 9, 1235–1260. [31](#), [51](#)
- [Paz83] A. Pazy, *Semigroups of Linear Operators and Applications to Partial Differential Equations*, Springer, 1983, Applied mathematical sciences. [44](#), [46](#)
- [PDGWDW05] C. Peeters, LF. De Geus, JR. Wetphal, and RM. De Waal, *Decrease in circulating anti-angiogenic factors after removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases*, Surgery. **137** (2005), 246–249. [100](#)
- [Per07] B. Perthame, *Transport Equations in Biology*, Birkhäuser, 2007, Frontiers in Mathematics. [31](#), [47](#), [51](#), [54](#)
- [Sap90] G. Saporta, *Probabilités, Analyse des données et Statistiques*, Technip, 1990. [23](#)
- [SKA06] M. Spielmann, A. Khalil, and F. André, *Cinétique de prolifération tumorale et efficacité de la chimiothérapie adjuvante. étude de l'activité mitotique*, Cancer du sein, Springer Paris (2006), 455–463. [1](#)

- [SVRP⁺94] JL. Steimer, S. Vozech, A. Racine-Poon, NHG. Holford, and R. O'Neil, *The population approach : Rationale, methods, applications in clinical pharmacology and drug development.*, PK of drugs, Handbook of experimental pharmacology, Springer-Verlag, Berlin (1994). [18](#)
- [VRK⁺01] P. Viens, H. Roché, P. Kerbrat, P. Fumoleau, JP. Guastalla, and T. Delozier, *Epirubicin-Docetaxel combination in first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer*, J. Clin Oncol **24** (2001). [26](#)

Table des figures

1.1	Schématisation du cycle cellulaire	6
1.2	Schématisation de la cancérogénèse et de la formation de métastases	7
1.3	Comparaison des modèles logistique et de Gompertz	10
1.4	Allure des profils logistique et de Gompertz	10
1.5	Principe du modèle.	13
1.6	Justification heuristique du modèle	14
1.7	Modèle pharmacocinétique à trois compartiments	22
1.8	Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P1	24
1.9	Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P2	25
1.10	Concentration du médicament au cours du temps : Protocole P3	26
1.11	Représentation des différentes contraintes pendant une aplasie	27
1.12	Concentrations et expositions pour l'association Docétaxel/Épirubicine	29
1.13	Fonction d'efficacité pour le protocole standard et le protocole optimisé	30
2.1	Comparaison du nombre total de métastases et du nombre de celles dont la taille excède 10^8 cellules après 3 ans	65
2.2	Comparaison du nombre de métastases de taille supérieure à 10^8 cellules et de celles de taille excédant 10^9 cellules après 3 et 5 ans	65
2.3	Nombre de métastases après 3 ans pour deux pas de temps différents	66
2.4	Nombre de métastases après 5 ans	66
2.5	Log du nombre de métastases pendant 5 ans pour différents a	68
2.6	Comparaison de la solution approchée et de la solution théorique après 2000 jours	68
2.7	Variation du profil asymptotique de la solution pour différentes valeurs de α	69
2.8	Variation après 5 ans du profil de la solution pour différentes valeurs de α	70
2.9	Erreur en norme infinie pour le calcul des caractéristiques.	71
2.10	Allure de l'erreur pour le calcul de l'index métastatique avec une méthode approchée pour le calcul des caractéristiques	72
2.11	Comparaison de l'erreur entre la méthode des trapèzes et des rectangles à gauche pour le calcul de la densité.	73
3.1	Courbes caractéristiques associées au champ de vitesse	91
3.2	Points de discrétisation pour les protocoles de chimiothérapie	93
3.3	Comparaison des index métastatiques exact et approché pour le protocole P2 avec différents pas de temps	95
3.4	Index métastatique pour les trois protocoles à l'instant de fin du traitement	96

3.5	Index métastatique pour les trois protocoles un an après l'instant de fin du traitement	96
3.6	Index métastatique pour les trois protocoles deux ans après l'instant de fin du traitement	96
4.1	Log de l'index métastatique calculé à 5 et 10 ans après la date du diagnostic dans le cas d'une chirurgie complète	101
4.2	Log de l'index métastatique calculé à 5 et 10 ans après la date du diagnostic dans le cas d'une chirurgie incomplète	102
4.3	Comparaison des termes source et du log de l'index métastatique selon le traitement chirurgical pratiqué	103
4.4	Allure de l'index métastatique lorsque l'influence des petites métastases est négligée	104
4.5	Index métastatique en fonction du paramètre m	107

Liste des tableaux

1.1	Protocoles optimisés pour l'association Docétaxel/Épirubicine	28
2.1	Variation du nombre de métastases détectables par rapport à m et au temps	67
2.2	Variation du nombre de micrométastases par rapport à m et au temps	67
2.3	Comparaison des résultats pour l'index métastatique total	67
2.4	Résultats comparatifs pour λ_0 , (jour^{-1})	68
2.5	Comparaison de l'index métastatique pour différentes approximations du calcul des caractéristiques	71
2.6	Comparaison du MI pour différentes approximations de la condition au bord.	72
2.7	Comparaison de l'index métastatique pour différentes approximations de la partie transport du problème	73
2.8	Variation de l'instant calculé d'origine du cancer par rapport aux paramètres du modèle	74
2.9	Variation de l'index métastatique par rapport au temps d'origine du cancer et aux paramètres du problème	74
3.1	Conditions pour que le problème soit bien posé	90
3.2	Comparaison des index métastatiques pour les 3 protocoles de chimiothérapie au moment de l'arrêt du traitement, un et deux ans après, $T_0 = 484$ jours. . .	95
4.1	Probabilité d'existence d'une métastase à T_0 en fonction de la taille de la tumeur primitive	98
4.2	Variation du nombre de métastases détectables par rapport à m et pour différents temps	99
4.3	Variation du nombre de métastases détectables par rapport à α et pour différents temps	99
4.4	Evolution de l'index métastatique après exérèse de la tumeur primitive	100
4.5	Evolution de l'index métastatique après exérèse incomplète de la tumeur primitive	102
4.6	Comparaison de l'index métastatique et de λ_0 à différents temps lorsque l'influence des petites métastases est négligée	104
4.7	Sensibilité de l'index détectable par rapport à m pour le protocole P1	105
4.8	Sensibilité de l'index détectable par rapport à m pour le protocole P2	105
4.9	Sensibilité de l'index détectable par rapport à m pour le protocole P2	105
4.10	Sensibilité de l'index détectable par rapport à α pour le protocole P1	105
4.11	Sensibilité de l'index détectable par rapport à α pour le protocole P2	106

4.12	Sensibilité de l'index détectable par rapport à α pour le protocole P3	106
4.13	Index métastatique 5 ans après la fin du traitement en faisant varier aléatoirement m	107
4.14	Augmentation du nombre de cycles pour le protocole standard	108
4.15	Index métastatique 5 ans après la fin du traitement pour le protocole densifié et intensifié	108

Résumé :

Cette thèse traite de l'étude d'un modèle mathématique de croissance tumorale métastatique et de ses éventuelles applications en clinique. Il y est développé en particulier une étude théorique et numérique des modèles présentés.

La première partie du manuscrit traite de l'étude d'un modèle de croissance métastatique non traitée où il est introduit un nouvel outil in silico : *l'Index Métastatique* qui pourrait permettre de quantifier l'état métastatique d'un patient donné et qui pourrait ainsi venir renforcer les classifications tumorales déjà existantes.

La deuxième partie traite de l'étude du modèle enrichi de manière à prendre en compte l'action d'un traitement par chimiothérapie. Il y est présenté une étude théorique et numérique du modèle modifié ainsi que des exemples de simulation visant à étudier l'évolution de l'index métastatique infléchi par l'action du traitement.

La dernière partie de ce manuscrit est consacrée à l'étude des potentialités du modèle en termes d'applications cliniques. Il y est décrit en particulier une manière de rendre compte de la fiabilité du modèle en confrontant les simulations avec des résultats provenant d'une étude clinique. Enfin il est étudié quelques pistes pour raffiner la classification de l'état de la maladie d'un patient et de comment déterminer les traitements les plus efficaces afin de minimiser la survenue de récurrences.

Mots clés : Modélisation, équation de Von Foerster, schéma aux caractéristiques, métastases, chimiothérapie.

Abstract :

This thesis deals with the study of a mathematical model of growing metastatic tumors and its possible clinical applications. In particular, it is developed a theoretical and numerical study of the models.

The first part of this manuscript is devoted to the study of a model of non treated metastatic growth where it is introduced a new in silico tool called *Metastatic Index* which could permit to quantify the metastatic staging of a given patient and could consequently improve the existing classifications of tumoral aggressiveness.

The second part of this thesis deals with the study of the modified model in order to take into account a chemotherapy treatment. It is presented a theoretical and numerical study and some simulation examples aiming at studying the evolution of the metastatic index inflected by the action of the treatment.

The last part of this manuscript is devoted to study the potentialities of the model concerning clinical applications. in particular it is described a way to establish in some manner the reliability of the model comparing some results of simulations with real clinical results. Finally, it is presented a possible way aiming at refining the classification of the metastatic staging of a patient and how to determine the more efficient treatments in order to minimize the occurrence of recurrences.

Keywords : Modeling, Von Foerster equation, characteristics scheme, metastases, chemotherapy.