



**HAL**  
open science

# Modélisations et calculs pour la cicatrisation osseuse. Application à la modélisation d'un bioréacteur.

Alexandre Uzureau

► **To cite this version:**

Alexandre Uzureau. Modélisations et calculs pour la cicatrisation osseuse. Application à la modélisation d'un bioréacteur.. Analyse numérique [math.NA]. Université de Nantes, 2012. Français. NNT : . tel-00789037

**HAL Id: tel-00789037**

**<https://theses.hal.science/tel-00789037>**

Submitted on 15 Feb 2013

**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 NANTES  
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
DE L'INFORMATION ET DES MATHÉMATIQUES

Année : 2012

N° attribué par la bibliothèque universitaire

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

# **Modélisations et calculs pour la cicatrisation osseuse. Application à la modélisation d'un bioréacteur.**

## **THÈSE DE DOCTORAT**

Spécialité : MATHÉMATIQUES

*Présentée  
et soutenue publiquement par*

**Alexandre Uzureau**

*le 11 décembre 2012, devant le jury ci-dessous*

*Président du jury* : Stéphanie SALMON    Professeur (Université de Reims)  
*Rapporteurs* : Claire CHAINAIS    Professeur (Université de Lille)  
                                 Yves DUMONT    Directeur de Recherche (Cirad, Montpellier)  
*Examineurs* : Pierre LAYROLLE    Directeur de Recherche (Université de Nantes)  
                                 Iraj MORTAZAVI    Maître de conférences (Université de Bordeaux)  
                                 Rodolphe TURPAULT    Maître de conférences (Université de Nantes)  
*Directeurs de thèse* : Yves COUDIÈRE    Professeur (Université de Bordeaux)  
                                 Mazen SAAD    Professeur (École Centrale de Nantes)

*Laboratoire* : Laboratoire de Mathématiques Jean Leray



# Remerciements

Avant d'entrer dans le vif du sujet de cette thèse, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont entouré durant ces trois années. Je remercie bien sûr les personnes impliquées dans mes différentes recherches mais aussi celles qui m'ont côtoyé au sein du laboratoire et en dehors. Sans toutes ces personnes, cette thèse ne serait pas ce qu'elle est.

En premier lieu, je remercie Yves Coudière et Mazen Saad de m'avoir accordé leur confiance en me proposant cette thèse. Durant ces trois années, ils m'ont permis de découvrir de nombreuses facettes de l'analyse numérique grâce à leur disponibilité, leur écoute et leurs conseils.

Je remercie aussi Pierre Layrolle qui a su par ses explications précises m'initier à la biologie de la croissance osseuse.

Je tiens à remercier Claire Chainais et Yves Dumont d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Je remercie également Stéphanie Salmon, Iraj Mortazavi et Rodolphe Turpault d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du laboratoire Jean Leray et en particulier l'équipe d'analyse numérique, les secrétaires et les ingénieurs informatiques.

Je ne rentrerai pas dans les détails mais je remercie tous les thésards, post-doc et ATER de l'université de Nantes. Un grand merci pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée et pour avoir égayé mes journées (pauses cafés, discussions interminables, soirées en tout genre, collocation, sport du midi, sans oublier la taroinche). Un remerciement spécial pour Céline qui a dû me supporter quotidiennement durant ces trois années même si elle dit souvent n'importe quoi (des petits vêtements).

Enfin, je remercie de tout mon cœur ma famille, ma belle-famille et surtout ma femme pour l'amour et le soutien sans faille qu'elle m'a apportés.

*J'ai décidé d'être heureux parce que c'est bon pour la santé.  
Voltaire.*



# Table des matières

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>I État de l'art sur la croissance osseuse - le modèle de dynamique des populations</b>	<b>11</b>
I.1 La croissance osseuse in vivo et ex vivo	12
I.1.1 Le contexte médical	12
I.1.2 Principe général de la cicatrisation osseuse	14
I.1.3 Modélisation de la cicatrisation osseuse	17
I.1.4 Les bioréacteurs pour l'ingénierie tissulaire	18
I.1.5 Modélisation de la culture osseuse en bioréacteur	20
I.1.6 Couplage d'un modèle de dynamique des populations avec un modèle de dynamique des fluides	20
I.2 Un modèle de dynamique des populations	21
I.2.1 Le modèle	21
I.2.2 Généralisation du modèle	27
<b>II Existence d'une solution faible physiquement admissible</b>	<b>35</b>
II.1 Le problème	36
II.2 Le théorème d'existence de solutions faibles physiquement admissibles	38
II.3 Preuve du théorème	38
II.3.1 Le modèle tronqué	38
II.3.2 Approximations de Faedo-Galerkin	41
II.3.3 Solution du problème approché	43
II.3.4 Estimations d'énergie	43

II.3.5	Passage à la limite . . . . .	49
II.3.6	Principe du maximum . . . . .	50
<b>III</b>	<b>Analyse d'un schéma numérique volumes finis et simulation de la cicatrisation osseuse</b>	<b>53</b>
III.1	Le problème . . . . .	55
III.2	Les maillages et le schéma . . . . .	56
III.2.1	La discrétisation spatiale et temporelle . . . . .	56
III.2.2	Le schéma de type volumes finis . . . . .	59
III.3	Le théorème d'existence de solutions discrètes physiquement admissibles	62
III.4	Preuve du théorème . . . . .	63
III.5	Analyse de la convergence . . . . .	68
III.5.1	Estimations d'énergies discrètes . . . . .	68
III.5.2	Translatés en espace et en temps . . . . .	73
III.5.3	Résultats de compacité . . . . .	76
III.5.4	Convergence vers une solution faible . . . . .	78
III.6	Simulation de la cicatrisation osseuse . . . . .	80
III.6.1	Un schéma semi-implicite en temps . . . . .	80
III.6.2	Maillages de Voronoï . . . . .	80
III.6.3	Fracture d'un os long . . . . .	83
III.6.4	Fracture circulaire d'un os crânien . . . . .	85
<b>IV</b>	<b>Couplage</b>	<b>93</b>
IV.1	Caractéristiques d'un bioréacteur à perfusion . . . . .	94
IV.2	Le modèle de dynamique des fluides . . . . .	96
IV.3	Les effets de l'écoulement sur les cellules et les tissus . . . . .	101
IV.3.1	Le transport des cellules . . . . .	101
IV.3.2	Les contraintes de cisaillement . . . . .	102
IV.4	Le couplage . . . . .	103
<b>V</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>107</b>

<b>A Évolution temporelle des populations</b>	<b>111</b>
A.1 Existence d'une unique solution bornée à un problème de Cauchy . . .	111
A.2 Les états stationnaires du modèle de cicatrisation . . . . .	114
<b>Bibliographie</b>	<b>126</b>



# Introduction générale

L'os est un tissu capable de se régénérer de lui-même pour des fractures de taille raisonnable. Cependant certaines fractures ne cicatrisent pas ou alors dans un temps excessivement long. Pour ces cas cliniques complexes, il existe actuellement différentes techniques de greffes mais elles ne sont parfois pas satisfaisantes. La solution envisagée lors d'une telle fracture consiste à produire un greffon hybride à partir de cellules souches du patient, associées à une matrice synthétique. La production de tels greffons nécessite l'utilisation de systèmes de culture dynamique (bioréacteurs) capables de reproduire *ex vivo*<sup>1</sup> les conditions de croissance existant *in vivo*<sup>2</sup>. L'objectif médical est de produire des greffons osseux en bioréacteurs dans un temps relativement court (quelques heures) afin de pouvoir ensuite les implanter dans les fractures des patients.

Actuellement la culture de greffons hybrides en bioréacteurs donne des résultats concluants seulement pour la culture bidimensionnelle en boîte de Petri<sup>3</sup>. La modélisation mathématique et la simulation numérique peuvent permettre d'améliorer la culture tridimensionnelle de greffons hybrides en bioréacteurs. En effet, grâce à la modélisation de la culture en bioréacteur, nous allons pouvoir simuler numériquement de nombreuses expériences qui auraient été coûteuses financièrement et en temps.

L'objectif de cette thèse est de modéliser la culture de greffons hybrides en bioréacteurs. Pour modéliser cette culture, nous avons choisi de modéliser la cicatrisation osseuse puis de coupler ce modèle avec un modèle décrivant les principaux phénomènes dus à la culture en bioréacteur. Nous avons fait ce choix pour les raisons suivantes :

- La modélisation de la culture osseuse en bioréacteur est encore peu développée et les seuls modèles mathématiques existants ne prennent que très peu, voire pas du tout, en compte la biologie cellulaire et tissulaire intervenant dans la croissance osseuse.
- La culture en bioréacteur consiste finalement à reproduire *ex vivo* les phénomènes s'opérant lors de la cicatrisation de fractures osseuses.

---

1. *ex vivo* : Se dit d'une manipulation effectuée sur des cellules que l'on a prélevées, avant de les remettre en place (Larousse).

2. *in vivo* : Se dit d'une réaction physiologique, biochimique dont on fait l'étude expérimentale dans l'organisme (Larousse).

3. boîte de Petri : Boîte de verre ou de matière plastique utilisée pour les cultures sur milieux solides (Larousse).

- Il existe des modèles mathématiques très détaillés sur les phénomènes de la cicatrisation osseuse (voir [Geris et al., 2009](#), pour un état de l'art sur la modélisation de la cicatrisation osseuse).

Les grandes étapes de cette thèse ont donc été les suivantes :

- Proposition d'un modèle de cicatrisation osseuse pensé pour pouvoir ensuite être couplé afin de modéliser la culture en bioréacteur.
- Étude mathématique de ce modèle.
- Proposition d'un schéma numérique vérifiant les propriétés physiques des quantités modélisées.
- Simulation de la cicatrisation osseuse pour mieux la comprendre et s'assurer de la pertinence du modèle.
- Couplage du modèle avec un modèle de dynamique des fluides.

Cette thèse est articulée de la façon suivante. Dans le chapitre **I** de cette thèse, nous présenterons le contexte de notre étude et les différents modèles déjà existants en terme de cicatrisation et de culture en bioréacteur. Dans ce même chapitre nous proposerons un modèle décrivant la cicatrisation osseuse. Les choix de modélisation que nous avons faits ont été pensés pour que ce modèle puisse ensuite être couplé à un autre modèle afin de modéliser la culture en bioréacteur. Nous avons généralisé ce modèle pour pouvoir le réutiliser dans d'autres types de croissances tissulaires. Ensuite dans la partie **II** et dans l'annexe **A** nous avons étudié les propriétés mathématiques de ce modèle. Nous avons étudié ces propriétés pour voir si le problème était bien posé mathématiquement (existence de solutions) mais aussi pour voir si le modèle était cohérent avec le phénomène modélisé (solutions physiquement admissibles). Dans la partie **III**, nous avons proposé un schéma numérique pour pouvoir simuler la cicatrisation osseuse. Comme pour le modèle, nous avons souhaité que le schéma proposé soit cohérent avec le phénomène modélisé (solutions physiquement admissibles). Nous avons réalisé de nombreuses simulations. Nous présentons ici celles de la cicatrisation osseuse chez le rat pour des fractures d'os longs et des fractures circulaires d'os crâniens. Ces simulations nous ont permis de vérifier la cohérence du modèle avec le phénomène modélisé. Dans la partie **IV**, nous avons couplé le modèle proposé avec un modèle de dynamique des fluides pour modéliser la croissance osseuse en bioréacteur. Le modèle de dynamique des fluides permet d'observer les caractéristiques principales de l'écoulement du milieu de culture dans le bioréacteur.

## **Le modèle de cicatrisation osseuse (chapitre **I**)**

La cicatrisation osseuse est un processus complexe faisant intervenir une succession d'événements cellulaires et tissulaires liés entre eux par des phénomènes biochimiques et mécaniques. De nombreux modèles mathématiques ont été proposés depuis une vingtaine d'années environ. Ces modèles peuvent se classer en trois grandes familles : les

modèles décrivant la mécanique locale, ceux décrivant la biologie et ceux combinant les deux. Le modèle proposé dans l'article [Geris et al. \(2010b\)](#) est l'un des modèles les plus complets, au niveau biologique il prend en compte cinq types cellulaires, trois types tissulaires et trois facteurs de croissance et il prend aussi en compte au niveau mécanique la pression hydrostatique et l'écoulement des fluides. Les phénomènes mécaniques étant différents entre la cicatrisation osseuse et la culture en bioréacteur, nous avons choisi de proposer un modèle de cicatrisation modélisant seulement la biologie cellulaire et tissulaire. Reproduire *ex vivo* tous les aspects de la cicatrisation osseuse (ossification, revascularisation,...) semble impossible de nos jours. Nous avons donc choisi de modéliser une des cicatrisations les plus simples, la cicatrisation d'os trabéculaires sans vascularisation. Ainsi le modèle que nous avons proposé se veut simple au regard des nombreux phénomènes de la cicatrisation osseuse mais il en modélise les principaux phénomènes.

Le modèle que nous proposons est une version modifiée du modèle proposé par Bailón-Plaza et Van Der Meulen dans l'article [Bailón-Plaza and Van Der Meulen \(2001\)](#). Nous souhaitons traduire mathématiquement la progression du front de minéralisation vers le centre de la fracture pour unir les deux morceaux d'os fracturés. Cette minéralisation est due au fait que les cellules souches, présentes dans l'hématome consécutif à la fracture, vont s'accrocher à la matrice osseuse. Une fois accrochées elles vont se différencier en ostéoblastes qui vont synthétiser de la matrice osseuse (partie minérale de l'os), cette différenciation ostéoblastique n'est possible qu'en présence d'un facteur de croissance spécifique. Le modèle que nous proposons est composé de quatre équations aux dérivées partielles couplées de type transport-diffusion-réaction. Ces équations décrivent l'évolution spatio-temporelle  $(t, x)$  des concentrations en cellules souches mésenchymateuses, en ostéoblastes, en matrice osseuse et en facteur de croissance ostéogénique.

$$\partial_t s - \underbrace{\operatorname{div}_x (\Lambda_1(m) \nabla_x s)}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\operatorname{div}_x (V(m) \chi(s) \nabla_x m)}_{\text{haptotaxie}} = \underbrace{K_1(m) \chi_1(s)}_{\text{mitose}} - \underbrace{H(g)s}_{\text{différenciation}}, \quad (1)$$

$$\partial_t b = \underbrace{K_2(m) \chi_2(b)}_{\text{mitose}} + \underbrace{H(g)s}_{\text{différenciation}} - \underbrace{\delta_1 b}_{\text{mort}}, \quad (2)$$

$$\partial_t m = \underbrace{P_1(m)b}_{\text{synthèse et dégradation}}, \quad (3)$$

$$\partial_t g - \underbrace{\operatorname{div}_x (\Lambda_2(m) \nabla_x g)}_{\text{diffusion}} = \underbrace{P_2(g)b}_{\text{production}} - \underbrace{\delta_2 g}_{\text{mort}}. \quad (4)$$

où  $s := s(t, x)$  représente la concentration en cellules souches mésenchymateuses,  $b := b(t, x)$  la concentration en ostéoblastes,  $m := m(t, x)$  la densité en matrice osseuse et  $g := g(t, x)$  la concentration en facteur de croissance ostéogénique. Les fonctions  $\Lambda_1$ ,  $V$ ,  $\chi$ ,  $K_1$ ,  $\chi_1$ ,  $H$ ,  $K_2$ ,  $\chi_2$ ,  $P_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $P_2$  sont des fonctions (non linéaires pour la plupart) données et les paramètres  $\delta_1$  et  $\delta_2$  sont des constantes strictement positives données.

Le modèle comprend les phénomènes de migrations suivants : diffusion des cellules souches et du facteur de croissance dépendant de la densité en matrice osseuse et adhésion des cellules souches à la matrice osseuse. Nous avons choisi de ne pas inclure de terme de migration pour les ostéoblastes car ces cellules sont normalement en permanence accrochées à la matrice osseuse. Le modèle comprend aussi les phénomènes d'évolutions suivants : prolifération des ostéoblastes et des cellules souches suivant un modèle de Verhulst, différenciation des cellules souches en ostéoblastes en fonction de la concentration en facteur de croissance, mort cellulaire des ostéoblastes et du facteur de croissance, synthèse et dégradation de la matrice par les ostéoblastes et production du facteur de croissance par les ostéoblastes.

Tout d'abord nous avons adimensionné ce modèle pour pouvoir obtenir des ordres de grandeurs similaires pour les variables. Puis nous avons choisi de généraliser ce modèle pour pouvoir le réutiliser pour d'autres types de croissances tissulaires. Le vecteur des inconnues  $(s, b, m, g)$  est généralisé par  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  et les fonctions présentes dans les équations ne sont plus données explicitement. Ce modèle bien que simple au regard des nombreux phénomènes biochimiques intervenant dans la cicatrisation osseuse est complexe mathématiquement. Pour la majorité des modèles proposés dans le cadre de la cicatrisation osseuse aucune justification mathématique n'est proposée. Les modèles pourtant complexes sont seulement validés en comparant les simulations réalisées aux résultats expérimentaux. Nous nous sommes donc intéressés aux différentes propriétés mathématiques de ce modèle. Cela nous a notamment permis de nous rendre compte de certains problèmes de modélisation que nous avons tenté de résoudre (le modèle proposé prend en compte ces modifications).

Dans toute cette thèse, nous avons attaché une grande importance à la notion de solution physiquement admissible. Puisque le modèle proposé décrit l'évolution de concentrations alors celles-ci doivent être positives et majorées. Cette notion nous paraît particulièrement importante, sans elle les équations ne seraient pas forcément définies et ne respecteraient pas les quantités modélisées.

### **L'évolution temporelle (annexe A)**

Dans un premier temps, nous avons étudié l'évolution temporelle (sans termes spatiaux) des populations. Cela permet de passer d'un système d'équations aux dérivées partielles à un système d'équations différentielles ordinaires plus simple à étudier. Nous avons montré l'existence d'une unique solution physiquement admissible dans le cadre d'un problème de Cauchy général. Ensuite nous avons étudié la stabilité des états stationnaires du modèle de cicatrisation. Cela peut paraître anecdotique mais cela permet de mieux comprendre le modèle mais surtout de se rendre compte rapidement de certains comportements anormaux du modèle.

## Existence de solutions faibles physiquement admissibles (chapitre II)

Dans un second temps nous nous sommes intéressés à l'existence d'au moins une solution faible (au sens de la définition II.2) au problème complet suivant (équations adimensionnées du modèle généralisé complétées par une condition initiale et des conditions de bord). De plus, nous avons montré que ces solutions faibles étaient physiquement admissibles.

Soit un temps  $T$  strictement positif et un domaine  $\Omega$  ouvert borné de  $R^d$ ,  $d = 2$  ou  $3$ .

$$\partial_t u_1 - \operatorname{div}(\Lambda_1(u_3)\nabla u_1) + \operatorname{div}(V(u_3)\chi(u_1)\nabla u_3) = K_1(u_3)\chi_1(u_1) - H(u_4)u_1, \quad (5)$$

$$\partial_t u_2 = K_2(u_3)\chi_2(u_2) + \rho H(u_4)u_1 - \delta_1 u_2, \quad (6)$$

$$\partial_t u_3 = P_1(u_3)u_2, \quad (7)$$

$$\partial_t u_4 - \operatorname{div}(\Lambda_2(u_3)\nabla u_4) = P_1(u_4)u_2 - \delta_2 u_4, \quad (8)$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \Omega$ . Les équations (5)-(8) sont complétées par la donnée d'une condition initiale

$$(u_1(0, x), u_2(0, x), u_3(0, x), u_4(0, x)) = (u_1^0(x), u_2^0(x), u_3^0(x), u_4^0(x)) \quad (9)$$

pour tout  $x \in \Omega$  et par la donnée de conditions aux limites de type Neumann homogène

$$(\Lambda_1(u_3)\nabla u_1 - V(u_3)\chi(u_1)\nabla u_3) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (10)$$

$$\Lambda_2(u_3)\nabla u_4 \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (11)$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$  où le vecteur  $\mathbf{n}$  désigne la normale à  $\partial\Omega$  sortant de  $\Omega$ .

Nous avons montré que si la condition initiale est physiquement admissible (positive et majorée) et appartient à  $(H^1(\Omega))^4$  alors le problème complet admet une solution faible physiquement admissible (théorème II.1). Pour montrer ce théorème nous sommes passés par un problème tronqué. Le problème tronqué est similaire au problème complet sauf que certaines inconnues  $u_1$ ,  $u_2$ ,  $u_3$  et  $u_4$  du problème complet sont tronquées de telle façon que si le vecteur  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  est physiquement admissible alors le problème tronqué revient au problème complet. Pour le problème tronqué, nous avons montré un résultat d'existence de solutions faibles (théorème II.2) physiquement admissibles (théorème II.3) similaire à celui du problème complet. Ces deux théorèmes prouvent le théorème d'existence du problème complet.

Tout d'abord nous avons montré l'existence d'une solution faible (au sens de la définition II.3) au problème tronqué (théorème II.2). La preuve est classique (voir Boyer and Fabrie, 2005; Evans, 2010; Lions, 1969, par exemple). Elle se déroule de la façon

suivante : tout d'abord le problème tronqué est approché par la méthode de Faedo-Galerkin (réduction à la dimension finie), ensuite à l'aide du théorème de Cauchy-Lipschitz nous montrons qu'il existe une unique solution à ce problème approché. Pour obtenir des résultats de convergence nous avons dû obtenir des estimations d'énergie. Ces résultats de convergence nous ont permis de passer à la limite sur la dimension et ainsi de montrer qu'il existait une solution faible au problème tronqué. Bien que l'ensemble de ces points soient complexes à obtenir du fait de la complexité des équations, seules les estimations d'énergie posent une réelle difficulté. En effet, puisque la dérivée spatiale en  $u_3$  est présente dans l'équation (5) sur  $u_1$  nous avons dû obtenir une estimation d'énergie sur la dérivée spatiale en  $u_3$ . Or l'équation (7) sur  $u_3$  n'admet pas de terme spatial. Ainsi pour obtenir une estimation sur cette dérivée spatiale nous avons dû multiplier l'équation (7) par moins le laplacien de  $u_3$ .

Une fois l'existence d'au moins une solution faible établie, nous avons montré que les solutions faibles du modèle tronqué sont physiquement admissibles. Pour montrer par exemple que la variable  $u_1$  est positive pour tout temps  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$  nous avons montré que la fonction  $u_1^- = \frac{|u_1| - u_1}{2}$  (partie négative de  $u_1$ ) est nulle. Nous avons fait de même pour les autres variables.

### Un schéma numérique de type volumes finis, simulation de la cicatrisation osseuse (chapitre III)

Une fois l'existence de solutions faibles montrée, nous nous sommes intéressés à la résolution numérique du problème complet légèrement modifié ( $\Omega$  ouvert borné, connexe et polygonal). Nous avons proposé un schéma numérique de type volumes finis pour des maillages admissibles en espace (voir [Eymard et al., 2000](#), pour de tels maillages) et pour des pas de temps fixes. Le schéma que nous proposons est assez classique dans l'ensemble. La principale différence avec les schémas habituels provient de la discrétisation du terme d'haptotaxie (advection) de l'équation (5). Le schéma est défini par les quatre équations suivantes (définies sur chaque volume de contrôle  $K$  et sur chaque temps discret  $n \in \mathbb{N}$ ) complétées par une condition initiale.

$$|K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \frac{u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}}{d_{KL}} + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \mathcal{F} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \frac{u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}}{d_{KL}} \right) = \Delta t |K| f_{1K}^{n+1}, \quad (12)$$

$$|K| (u_{2K}^{n+1} - u_{2K}^n) = \Delta t |K| f_{2K}^{n+1}, \quad (13)$$

$$|K| (u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n) = \Delta t |K| f_{3K}^{n+1}, \quad (14)$$

$$|K| (u_{4K}^{n+1} - u_{4K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{2KL}^{n+1} \frac{u_{4L}^{n+1} - u_{4K}^{n+1}}{d_{KL}} = \Delta t |K| f_{4K}^{n+1}, \quad (15)$$

où les valeurs  $u_{iK}^n$  ( $i = 1 \dots 4$ ) approchent les intégrales  $\frac{1}{|K|} \int_K u_i(t^n, x) dx$ . Les notations utilisées dans ces équations sont précisées dans la partie III.2.

Tous les termes sont discrétisés de façon implicite en temps. Les termes de diffusion sont approchés par un flux classique à deux points (Eymard et al., 2000), les valeurs des fonctions  $\Lambda_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $V$  aux interfaces  $\sigma_{KL}$  sont calculées en utilisant une moyenne arithmétique entre les deux volumes de contrôles voisins de l'interface. Le terme d'advection est approché par le flux numérique  $\mathcal{F}$  qui est proche d'un flux décentré amont mais qui possède une propriété de monotonie en plus des propriétés habituelles de consistance et de conservativité (voir définition III.5 pour plus de détails). Cette propriété est nécessaire pour pouvoir assurer la robustesse (solutions physiquement admissibles) du schéma. Le flux numérique  $\mathcal{F}$  est défini de la façon suivante :

$$\mathcal{F}(a, b, c) = c^+ (\chi_{\uparrow}(a) + \chi_{\downarrow}(b)) - c^- (\chi_{\uparrow}(b) + \chi_{\downarrow}(a))$$

avec

$$c^+ = \max(c, 0), \quad c^- = \max(-c, 0),$$

$$\chi_{\uparrow}(a) = \int_0^a \chi'(u_1)^+ du_1 \text{ et } \chi_{\downarrow}(a) = - \int_0^a \chi'(u_1)^- du_1.$$

Comme précédemment nous avons montré qu'il existe au moins une solution faible (au sens de la définition III.1) physiquement admissible au schéma numérique précédent. Le raisonnement est le même que pour le modèle complet : passage par un modèle tronqué sur lequel nous avons montré un résultat d'existence de solutions discrètes physiquement admissibles puis nous avons étudié la convergence à l'aide d'estimations d'énergie et de translatés en temps et en espace. Comme précédemment tous ces points sont délicats à obtenir mais seules les estimations d'énergie sont réellement obtenues de façon nouvelle.

Le résultat d'existence d'une solution discrète physiquement admissible obtenu, nous nous sommes ensuite intéressés à la simulation de la cicatrisation osseuse. Nous avons choisi de présenter deux simulations : une simulation d'une fracture d'os long et d'une fracture circulaire d'os crânien chez le rat. Ces deux simulations ont été réalisées avec un schéma numérique semi-implicite en temps mais vérifiant lui aussi les résultats précédents sur des maillages spatiaux de Voronoï (maillages admissibles). La deuxième simulation est particulièrement adaptée à notre modèle puisque cette cicatrisation se réalise sans passer par un état cartilagineux (le cartilage n'étant pas inclus dans notre modèle). Les deux simulations nous ont permis de vérifier la pertinence de notre modèle, le front de minéralisation est simulé avec succès. Nous avons aussi simulé le phénomène de non cicatrisation des fractures de trop grande taille, nous avons obtenu

des résultats cohérents avec les résultats obtenus expérimentalement. Ces simulations nous ont permis de valider notre modèle pour pouvoir l'utiliser dans le cadre de la modélisation de la culture en bioréacteur.

### **Couplage du modèle de dynamique des populations avec un modèle de dynamique des fluides (chapitre IV)**

Les deux principales différences entre la cicatrisation in vivo et la culture en bioréacteur sont la présence d'un écoulement du milieu de culture et d'une matrice synthétique. Nous avons donc choisi de coupler le modèle de dynamique des populations précédent avec un modèle de dynamique des fluides modélisant les caractéristiques principales de l'écoulement.

La matrice synthétique est incluse dans le modèle de dynamique des populations en considérant qu'il s'agit de matrice osseuse, ceci est naturel puisque la matrice synthétique est créée de façon à reproduire les propriétés de la matrice osseuse. Pour considérer cette matrice synthétique comme de la matrice osseuse, nous avons dû calculer sa "densité" (densité calculée en considérant que les masses volumiques des deux matrices sont équivalentes).

L'écoulement du milieu de culture est nécessaire pour apporter aux cellules l'oxygène et les nutriments dont elles ont besoin. Le type de bioréacteur permettant le meilleur apport en oxygène et en nutriments aux cellules est le bioréacteur à perfusion. Par conséquent nous avons choisi de simuler la croissance osseuse dans un bioréacteur à perfusion décrit dans l'article [Bancroft et al. \(2003\)](#). Les principaux effets de l'écoulement sur les cellules et les tissus sont les suivants : transport des cellules, effets de l'oxygène et des nutriments et effets des contraintes de cisaillement. Nous avons décidé pour simplifier de ne pas considérer les effets de l'oxygène et des nutriments car ces populations ne sont pas modélisées par notre modèle de dynamique des populations (ceci pourra faire l'objet d'une étude ultérieure). Pour les cellules, nous avons considéré que seules les cellules souches et les protéines (facteur de croissance) sont transportées par l'écoulement. Nous avons considéré que les ostéoblastes n'étaient pas transportés car ils sont normalement accrochés à la matrice osseuse. Les contraintes de cisaillement influencent principalement la différenciation des cellules souches en ostéoblastes. Pour pouvoir déterminer l'influence des contraintes de cisaillement sur la différenciation ostéoblastique, nous avons étudié différents résultats expérimentaux et nous avons proposé une fonction reliant les contraintes de cisaillement à la différenciation ostéoblastique.

La modélisation de l'écoulement ne peut pas être faite de façon classique car la matrice (aussi bien osseuse que synthétique) est un milieu poreux. Pour modéliser la dynamique de l'écoulement du milieu de culture dans ce milieu poreux, nous avons proposé deux modèles différents. Le premier modèle est pertinent mais difficile à mettre en

œuvre numériquement. Quant au second, il est plus grossier mais très facile à mettre en œuvre. Le premier modèle consiste à séparer le domaine d'étude en deux sous-domaine, l'un comprenant la partie poreuse et l'autre la partie sans matrice. Sur chaque domaine la vitesse et la pression du milieu de culture sont modélisées de façons différentes, par exemple les équations de Stokes incompressibles pour le milieu fluide et les équations de Darcy incompressibles pour le milieu poreux. La difficulté dans ce modèle réside dans la façon de gérer l'interface, cette difficulté est accrue car l'interface est mobile (modification des deux domaines au cours du temps). Le deuxième modèle proposé est constitué d'un seul domaine de porosité variable où le fluide est modélisé par les équations de Brinkman (s'apparente à la méthode de pénalisation proposée dans [Bruneau and Mortazavi \(2004\)](#)). La résolution de ces équations peut se faire simplement par un schéma MAC couplé avec par exemple la méthode du lagrangien augmenté. Dans les équations de Brinkman le milieu poreux est caractérisé non pas par sa porosité mais par sa perméabilité. Une évaluation correcte de la perméabilité permettrait d'avoir un modèle cohérent pour ce type de milieu mais la perméabilité est une quantité physique difficile à évaluer et variant énormément entre un milieu poreux tel que l'os et un milieu fluide.

Le modèle couplé pour modéliser la culture osseuse en bioréacteur est composé :

- du modèle de dynamique des populations auquel nous avons ajouté deux termes de transport et modifié le terme de différenciation pour inclure les effets des contraintes de cisaillement ;
- d'un modèle de dynamique des fluides évaluant la vitesse et la pression de l'écoulement du milieu de culture.

Ces deux modèles sont reliés par les termes de transport où la vitesse du fluide est utilisée et par les contraintes de cisaillement calculées à l'aide de la vitesse du fluide.

## **Publications**

L'ensemble de ces travaux a donné lieu à l'écriture d'un acte de conférence. Par ailleurs deux articles seront très prochainement soumis.

- Les résultats du chapitre **III** ont été présentés à la conférence BIOMATH 2012 (International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences) et ont fait l'objet d'un acte de conférence publié :  
Coudière, Y., Saad M. and Uzureau A. (2012). An upstream finite volume scheme for a bone healing model. *BIOMATH*, 1(1).
- Un article plus complet qui détaille les résultats est en cours de publication dans *Computers & Mathematics with Applications*.



# Chapitre I

## État de l’art sur la croissance osseuse - le modèle de dynamique des populations

### Plan du chapitre

---

<b>I.1</b>	<b>La croissance osseuse in vivo et ex vivo</b>	<b>12</b>
I.1.1	Le contexte médical	12
I.1.2	Principe général de la cicatrisation osseuse	14
I.1.3	Modélisation de la cicatrisation osseuse	17
I.1.4	Les bioréacteurs pour l’ingénierie tissulaire	18
I.1.5	Modélisation de la culture osseuse en bioréacteur	20
I.1.6	Couplage d’un modèle de dynamique des populations avec un modèle de dynamique des fluides	20
<b>I.2</b>	<b>Un modèle de dynamique des populations</b>	<b>21</b>
I.2.1	Le modèle	21
I.2.2	Généralisation du modèle	27

---

La première partie de ce chapitre (partie **I.1**) est consacrée aux raisons médicales qui nous amènent à modéliser la croissance osseuse en bioréacteur et aux modèles mathématiques existants dans le domaine de l’ingénierie tissulaire osseuse. La nécessité de créer du tissu osseux ex vivo part du constat que certaines fractures osseuses complexes ne peuvent se cicatriser dans un temps raisonnable sans une aide extérieure. Dans la sous-partie **I.1.1**, nous présentons brièvement les techniques de greffes actuelles et leurs limites. Pour améliorer les greffes, la solution envisagée est la création de greffons osseux en bioréacteurs à partir de matériaux de synthèse et de cellules du patient. Pour réaliser cette culture, une meilleure compréhension de la cicatrisation osseuse et de la culture en bioréacteur est nécessaire. Nous présenterons donc dans les sous-parties **I.1.2**

et [I.1.3](#) les principaux mécanismes de la cicatrisation et les modèles mathématiques proposés à ce sujet. Puis dans les sous-parties [I.1.4](#) et [I.1.5](#), nous introduisons la notion de bioréacteur dans le cadre de l'ingénierie tissulaire osseuse et nous présenterons les modèles mathématiques existants actuellement. Pour conclure cette première partie, nous indiquerons dans la sous-partie [I.1.6](#) le choix que nous avons fait pour modéliser la culture osseuse en bioréacteur : le couplage d'un modèle de dynamique des populations avec un modèle de dynamique des fluides.

Dans la deuxième partie de ce chapitre (partie [I.2](#)), nous introduisons le modèle mathématique de dynamique des populations qui sera ensuite couplé avec un modèle de dynamique des fluides pour simuler la croissance osseuse en bioréacteur. Le modèle de cicatrisation proposé est une version simplifiée et modifiée du modèle proposé par Bailón-Plaza et Van Der Meulen ([Bailón-Plaza and Van Der Meulen, 2001](#)) permettant la simulation de la cicatrisation osseuse chez le rat. Nous présentons l'ensemble des phénomènes biologiques modélisés et les choix de modélisation faits pour ceux-ci (sous-partie [I.2.1](#)). Une fois le modèle établi (quatre équations aux dérivées partielles), nous réalisons un adimensionnement de ces équations afin d'éviter des ordres de grandeurs différents. Dans une deuxième sous-partie nous généralisons le modèle et introduisons la notion de région physiquement admissible. La généralisation du modèle permet de réutiliser les résultats obtenus aux chapitres [II](#) et [III](#) pour d'autres croissances tissulaires (peau, muscles,...). La notion de région physiquement admissible et de solutions physiquement admissibles est un point important de cette thèse. Nous verrons dans le chapitre [II](#) que les solutions faibles sont physiquement admissibles et dans le chapitre [III](#) que le schéma numérique est construit de façon à obtenir des solutions discrètes physiquement admissibles.

Une première étude du modèle est réalisée dans l'annexe [A](#). Cette étude considère le modèle sans les termes spatiaux. Cela permet de se ramener à un système d'équations différentielles ordinaires plus simple à étudier.

## **I.1 La croissance osseuse in vivo et ex vivo**

### **I.1.1 Le contexte médical**

L'os est un tissu qui a la capacité remarquable de se régénérer lui-même lors de fractures, de traumatismes ou lors de poses d'implants. Cependant pour des fractures osseuses complexes survenant principalement à la suite de tumeurs ou de chocs importants, le tissu osseux ne se régénère pas de lui-même. Pour traiter ces cas cliniques complexes, l'utilisation de greffons osseux est indispensable. Aux États-Unis, des substituts osseux sont implantés chez les patients pour environ un million de fractures sur les six millions traitées annuellement ([Laurencin et al., 1999](#)). En Europe, un million et

demi de fractures sont traitées annuellement par l'utilisation de greffons osseux (Müller, 2011). Les substituts osseux utilisés peuvent provenir de différentes sources (Kaveh et al., 2010) : soit du donneur lui même (autogreffe), soit d'un autre être humain par le biais d'une banque de tissus (allogreffe), soit d'une espèce animale (xélogreffe), soit être un greffon de synthèse.

L'autogreffe (voir Myeroff and Archdeacon, 2011, par exemple) est la plus ancienne et la plus utilisée des méthodes. Elle consiste à prélever sur le patient du tissu osseux puis à le réimplanter dans la zone fracturée. Cette méthode a l'avantage d'éviter toute réaction immunitaire par le patient mais elle impose une lourde opération chirurgicale avec des possibilités de complications dans la zone de prélèvement (Seiler 3rd and Johnson, 2000). Une alternative possible pour éviter de créer un deuxième site opératoire est d'utiliser des greffons issus d'humains ou d'animaux. Les technologies employées actuellement pour stériliser ces greffons sont fiables et permettent d'éviter un rejet par le patient, mais les résultats obtenus sont dépendants du greffon utilisé (possibilité d'infection, de cancer,...). De plus, la quantité de greffons osseux issus de banques de tissus est limitée. De par les problèmes qu'elles peuvent engendrer, l'autogreffe, l'allogreffe et la xélogreffe ne sont pas des solutions acceptables pour traiter les cas complexes de fractures osseuses. Pour pouvoir mieux traiter ces cas, il est important de comprendre les principaux mécanismes intervenant lors de l'utilisation de greffons.

La capacité de cicatrisation d'un os à l'aide d'un greffon est basée sur trois processus importants (Friedlaender, 1987) : l'ostéogenèse, l'ostéoinduction et l'ostéoconduction. L'ostéoconduction (Cornell and Lane, 1998) correspond à la propriété passive du greffon à servir d'échafaudage pour les cellules provenant des tissus voisins au greffon. Cette propriété est indispensable à la cicatrisation osseuse. L'ostéoinduction correspond à l'accélération de la cicatrisation osseuse par le biais de processus chimiques capables d'induire la différenciation cellulaire. Enfin, l'ostéogenèse correspond à la formation de tissu osseux par des cellules présentes initialement dans le greffon, cela permet d'accélérer la cicatrisation osseuse. L'autogreffe est la seule greffe qui met en œuvre ces trois processus, l'allogreffe et la xélogreffe mettent en œuvre seulement les processus d'ostéoconduction et d'ostéoinduction.

La dernière méthode possible pour favoriser la cicatrisation osseuse est l'utilisation de matériaux de synthèse. Cette méthode est en plein développement depuis une vingtaine d'années : en 2011, les greffes osseuses réalisées à l'aide de greffons synthétiques représentaient 20 % des greffes réalisées (Müller, 2011). La colonisation de ces matériaux de synthèse par les cellules du patient (processus d'ostéoconduction) est primordiale pour obtenir la cicatrisation de la fracture. De nombreuses études ont été réalisées pour trouver l'architecture idéale du matériau de synthèse (voir Hutmacher, 2000; Meinel et al., 2005; Schantz et al., 2005; Tuzlakoglu et al., 2005, par exemple). Les matériaux utilisés sont nombreux et sont choisis en fonction de leur utilisation : céramiques, matériaux à base de phosphate de calcium, bioverres,... Ces matériaux sont stérilisés afin d'éviter les réactions immunologiques et les infections, certains se

résorbent au cours du temps pour être remplacés par de l'os mais peu ne résistent aux fortes contraintes mécaniques imposées sur certains os. De nombreuses recherches sont réalisées depuis une vingtaine d'années pour améliorer les greffons de synthèse, ces recherches ont pour but la création de greffons de synthèse ayant les mêmes propriétés que les greffons issus d'autogreffes et capables d'intégrer les processus d'ostéoinduction et d'ostéogenèse.

Le principe général pour permettre aux greffons de synthèse d'intégrer les processus d'ostéoinduction et d'ostéogenèse est décrit dans [Porter et al. \(2009\)](#) et [Salgado et al. \(2004\)](#). Il consiste à isoler des cellules du patient puis à accroître leur nombre pour ensuite les ensemercer sur le matériau de synthèse. La matrice synthétique ensemençée de cellules est ensuite insérée dans une unité technologique, appelée bioréacteur, reproduisant au mieux les conditions de culture *in vivo*. Les conditions de culture obtenues par la culture en bioréacteur vont permettre aux cellules de synthétiser de la matrice osseuse naturelle, partie minérale de l'os. Le greffon ainsi obtenu, composé de matrice synthétique et de matrice osseuse, est ensuite implanté dans la zone fracturée du patient pour aider la cicatrisation.

Intuitivement, les cellules à prélever chez le patient seraient les ostéoblastes (cellules osseuses) car ces cellules sont responsables de la minéralisation de la matrice osseuse. Cependant, la faible quantité d'ostéoblastes délivrés lors d'une fracture ainsi que leur faible taux d'accroissement ne permettent pas de les utiliser comme cellules à ensemercer. La solution adoptée est l'ensemencement de cellules souches mésenchymateuses car ces cellules sont capables de se différencier en de nombreux types cellulaires notamment en ostéoblastes ([Caplan, 1994](#)). De plus, elles sont présentes dans presque tous les tissus vascularisés ce qui permet de les prélever facilement du patient.

Actuellement ce procédé de culture *ex vivo* des cellules souches mésenchymateuses sur un matériau de synthèse donne des résultats corrects pour des expériences bidimensionnelles en boîte de Petri mais ne donne aucun résultat positif dans le cas de culture tridimensionnelle en bioréacteur. La bonne compréhension des mécanismes intervenant lors de la cicatrisation osseuse (sous-parties [I.1.2](#) et [I.1.3](#)) et de la culture en bioréacteur (sous-parties [I.1.4](#) et [I.1.5](#)) est donc nécessaire à l'amélioration des greffons de synthèse.

## **I.1.2 Principe général de la cicatrisation osseuse**

L'os est un tissu vivant en perpétuelle évolution capable de se régénérer lui-même lors de fractures de taille raisonnable. Cette régénération osseuse est un processus complexe faisant intervenir de nombreuses populations cellulaires ainsi que de nombreux tissus (voir les principaux composants d'un os figure [I.1](#)). Elle peut cependant se schématiser en trois grandes étapes successives ([Einhorn, 1998](#)) : la phase inflammatoire (figure [I.2a](#)) puis l'ossification (figure [I.2b](#)) et enfin le remodelage osseux (figure [I.2c](#)).

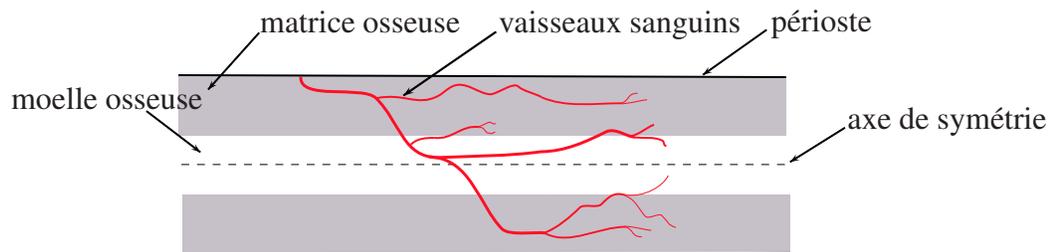


FIGURE I.1 – Schéma d'un os non fracturé

Lors d'une fracture, la rupture des vaisseaux sanguins et de la matrice osseuse va entraîner la libération de signaux chimiques appelés facteurs de croissance qui vont attirer les cellules avoisinantes vers la zone fracturée : cellules mésenchymateuses, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules inflammatoires, leucocytes et macrophages. Les ostéoclastes (macrophages) vont dégrader les débris osseux et les tissus nécrosés qui découlent de la fracture (figure I.2a). Une fois la zone nettoyée, les fibroblastes vont synthétiser du tissu fibreux qui va remplacer le tissu cellulaire et ainsi stabiliser la fracture. Cette phase inflammatoire peut durer entre 1 et 10 jours. La stabilisation de la fracture va permettre à l'ossification de débuter (figure I.2b). Elle va durer plus ou moins longtemps, généralement 2 à 3 semaines, en fonction de différents facteurs (âge du patient, type de fracture, génétique,...). L'union clinique est déclarée une fois les deux morceaux osseux ressoudés. La dernière phase est la plus longue et persiste durant toute la vie de l'os, elle permet à l'os de reprendre sa forme et sa position initiales si cela est possible. De plus, pendant un an environ, l'os immature créé lors de l'ossification va se transformer en os lamellaire plus résistant aux contraintes mécaniques (figure I.2c). La phase inflammatoire et le remodelage osseux sont des phases nécessaires dans la cicatrisation osseuse mais elles ne représentent pas d'intérêt particulier dans le cadre des recherches sur l'amélioration des greffons de synthèse.

L'ossification peut se dérouler suivant deux méthodes : membraneuse ou endochondrale (figure I.2b). Pour les deux méthodes, les cellules souches mésenchymateuses présentes dans l'hématome vont servir de point de départ à l'ossification. Elles vont se différencier en cellules spécialisées en fonction de signaux biologiques et mécaniques. Pour l'ossification membraneuse les cellules souches vont directement se différencier en ostéoblastes qui vont synthétiser de l'os immature (non remodelé) tandis que pour l'ossification endochondrale elles vont se différencier en chondrocytes. Ces deux différenciations ne peuvent avoir lieu qu'en présence de facteurs de croissance spécifiques (Lieberman et al., 2002), le facteur de croissance ostéogénique pour la différenciation en ostéoblastes et le facteur de croissance chondrogénique pour les chondrocytes. Les chondrocytes apparus par différenciation lors de l'ossification endochondrale vont for-

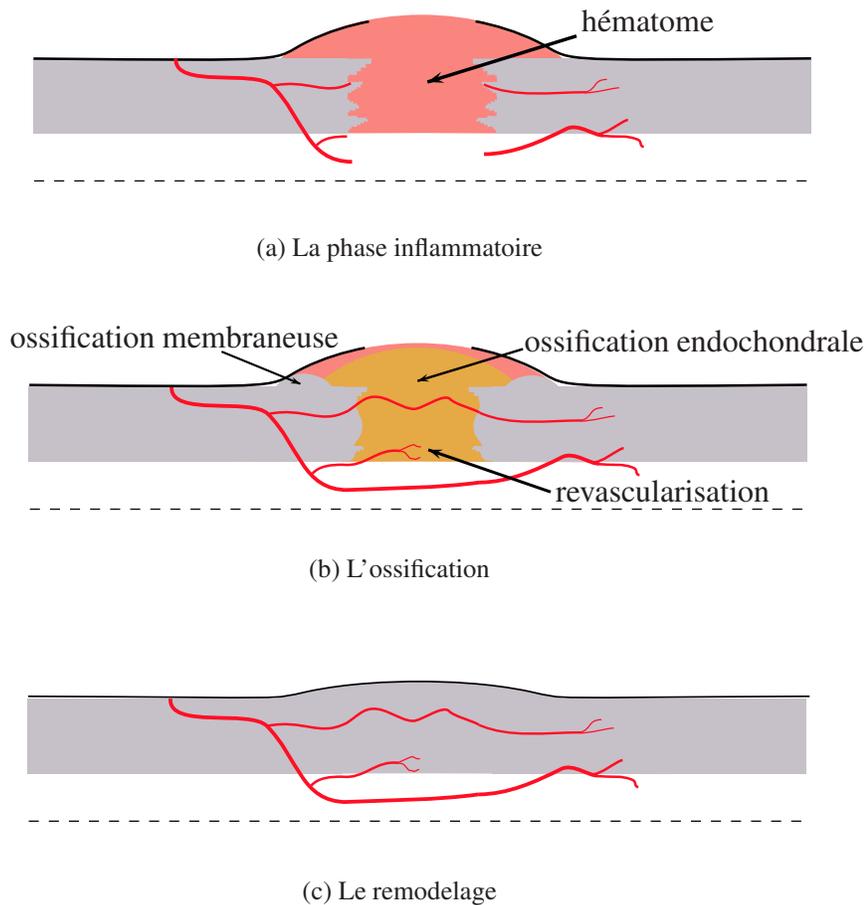


FIGURE I.2 – Les différentes phases de la cicatrisation.

mer un tissu cartilagineux qui va progressivement se calcifier pour servir d'échafaudage à la formation d'os immature par des ostéoblastes. Les ostéoblastes qui vont synthétiser le tissu osseux immature vont majoritairement mourir par apoptose mais certains vont être piégés dans l'os immature et devenir des ostéocytes. Parallèlement à ces ossifications, les ostéoclastes vont dégrader les tissus cartilagineux et osseux nouvellement créés pour permettre au réseau vasculaire de se reformer.

Dans la majorité des fractures osseuses ces deux ossifications ont lieu conjointement. L'ossification endochondrale est prépondérante durant les premiers jours qui suivent la phase inflammatoire et va permettre de stabiliser la fracture. Elle a lieu au cœur de la zone fracturée tandis que l'ossification membraneuse débute près du périoste. Cependant il existe des fractures qui cicatrisent sans la construction d'un tissu cartilagineux, seule l'ossification membraneuse a lieu. Il s'agit des fractures d'os trabéculaires de petite taille, l'os trabéculaire est un composant de l'os situé à l'extrémité des os longs, dans les plateaux vertébraux et dans les os plats. Ces fractures sont rares mais partic-

ulièrement importantes dans le cadre de l'amélioration des greffons osseux. En effet, la complexité de cicatrisation de ces fractures est moindre que pour les fractures classiques et par conséquent plus facile à reproduire.

La cicatrisation osseuse dépend non seulement de l'ensemble de ces phénomènes intervenant localement sur la zone fracturée mais aussi de l'environnement mécanique général (Carter et al., 1998). Des études cliniques et expérimentales ont mis en évidence que l'effet du poids du patient en mouvement (Sarmiento et al., 1977), les phénomènes bio-électriques (McKibbin, 1978) et les micro-mouvements (Goodship and Kenwright, 1985) améliorent la cicatrisation osseuse. La complexité de l'ensemble de ces mécanismes biologiques, chimiques et mécaniques font de la cicatrisation osseuse un domaine de recherche important de l'ingénierie tissulaire.

L'ingénierie tissulaire est définie par Langer et Vacanti dans Langer and Vacanti (1993) comme un champ de recherche interdisciplinaire appliquant les principes des sciences de l'ingénieur et de la vie au développement de substituts biologiques qui rétablissent, maintiennent ou améliorent les fonctions des tissus. Ainsi dans le cadre de ces recherches, pour mieux comprendre les phénomènes de la cicatrisation, de nombreux modèles mathématiques ont été développés lors de ces quinze dernières années pour simuler cette régénération osseuse.

### **I.1.3 Modélisation de la cicatrisation osseuse**

Les premiers modèles de cicatrisation osseuse furent développés pour évaluer les effets de l'environnement mécanique local sur la différenciation tissulaire. Carter et ses collaborateurs ont proposé des modèles (Blenman et al., 1989; Carter et al., 1998, 1988) qui ont suggéré que les contraintes de cisaillement et la pression hydrostatique influencent la différenciation tissulaire et la revascularisation. Des résultats sensiblement identiques ont été obtenus par Claes et Heigele avec un autre modèle (Claes and Heigele, 1999). Dans le modèle développé par Prendergast et ses collaborateurs (Prendergast et al., 1997), contrairement aux précédentes études, les tissus sont considérés comme des milieux poroélastiques. Les résultats obtenus montrent que de fortes contraintes mécaniques favorisent la formation de tissu fibreux, des contraintes moyennes favorisent la formation de tissu cartilagineux tandis que de faibles contraintes mécaniques permettent la formation de tissu osseux. Par la suite, les modèles proposés ont pris en compte la biologie de la cicatrisation osseuse. Ament et Hofer sont les premiers à proposer un modèle de logique floue incluant un facteur biologique en plus des stimuli mécaniques (Ament and Hofer, 2000). Ce facteur biologique a permis de différencier l'ossification membraneuse de l'ossification endochondrale.

Le premier modèle détaillé décrivant la biologie de l'ossification a été formulé dans l'article Bailón-Plaza and Van Der Meulen (2001) afin d'étudier les effets des facteurs de croissance sur l'ossification. Ce modèle est composé d'équations aux dérivées par-

tielles décrivant l'évolution des principaux organismes intervenant dans l'ossification : les cellules souches mésenchymateuses, les ostéoblastes, les chondrocytes, les tissus osseux et cartilagineux et les facteurs de croissance ostéogénique et chondrogénique. Dans l'article [Geris et al. \(2008\)](#), ce modèle est complété afin d'intégrer la vascularisation de l'os fracturé et d'ajouter le tissu fibreux. Ces deux articles ont été complétés par leurs auteurs pour prendre en compte les contraintes mécaniques sur l'ossification ([Bailón-Plaza and van der Meulen, 2003](#); [Geris et al., 2010b](#)). D'autres auteurs ont proposé des modèles de cicatrisation osseuse incluant la biologie et l'environnement mécanique. Dans l'article [Shefelbine et al. \(2005\)](#), Shefelbine et ses collaborateurs proposent un modèle de logique floue basé sur la vascularisation et l'environnement mécanique local pour simuler des fractures d'os trabéculaires. Un autre modèle incluant les événements cellulaires et les effets mécaniques a été développé dans les articles [García-Aznar et al. \(2007\)](#) et [Gómez-Benito et al. \(2005\)](#) afin d'étudier l'influence de la taille de la fracture et de l'environnement mécanique local sur la cicatrisation osseuse. Enfin, Andreykiv et ses collaborateurs ont proposé un modèle incluant la biologie et les effets mécaniques de la cicatrisation osseuse ([Andreykiv et al., 2008](#)). Ce modèle est basé sur celui introduit dans l'article [Prendergast et al. \(1997\)](#), il permet de simuler l'asymétrie des tissus.

L'ensemble de ces modèles a été répertorié dans [Geris \(2007\)](#) et [Geris et al. \(2010a, 2009\)](#) où Geris et ses collaborateurs présentent un état de l'art non exhaustif de la modélisation mathématique pour la simulation de la régénération osseuse. Ces modèles sont généralement validés en comparant les simulations avec les observations expérimentales mais ils sont très rarement étudiés mathématiquement. L'ensemble de ces modèles et les simulations associées ont permis de mieux comprendre la phase d'ossification dans la cicatrisation osseuse. Cependant, pour pouvoir améliorer les greffons de synthèse la compréhension de la culture en bioréacteur est nécessaire.

#### **I.1.4 Les bioréacteurs pour l'ingénierie tissulaire**

De façon générale, un bioréacteur désigne un dispositif de culture clos permettant le contrôle de variables affectant les processus biologiques souhaités. Les bioréacteurs sont notamment utilisés dans l'industrie agroalimentaire (culture de levures) et dans le traitement des déchets. Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, le terme de bioréacteur désigne une unité technologique permettant la culture de cellules ou de tissus ex vivo par le contrôle de l'environnement (température, concentrations en cellules et en gaz, débit du milieu de culture, pH, forces mécaniques,...). De nombreux auteurs traitent de la culture de tissus (cartilage, os, peau, vaisseaux sanguins,...) en bioréacteur (voir [Ellis et al., 2005](#); [Freed and Vunjak-Novakovic, 2000](#); [Martin et al., 2004](#); [Partap et al., 2010](#); [Wiesmann et al., 2004](#), par exemple).

La boîte de Petri est le plus simple, le moins coûteux et le plus utilisé des bioréac-

teurs. La culture de tissus osseux en boîte de Petri donne des résultats concluants. Cependant, du fait d'un milieu de culture statique, ces cultures ne permettent pas de synthétiser du tissu osseux tridimensionnel car la diffusion de l'oxygène et des nutriments nécessaires aux cellules est trop faible. Il est par conséquent nécessaire que le milieu de culture biologique s'écoule dans le tissu en développement afin d'apporter aux cellules les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur développement.

Pour toujours améliorer les matériaux de synthèse, de nombreux bioréacteurs ont été conçus afin de tester les différentes propriétés de ces matériaux. Ces bioréacteurs sont maintenant utilisés pour la culture osseuse *ex vivo*. Les trois modèles les plus utilisés sont les bioréacteurs à agitation, rotatifs et à perfusion (figure I.3). Le bioréacteur à agitation est le plus simple des bioréacteurs à écoulement, il est constitué d'aiguilles où sont attachées les matrices synthétiques. Ces dernières sont plongées dans le milieu de culture qui est mis en mouvement par un agitateur (figure I.3a). Le bioréacteur rotatif (Zhang et al., 2009) est constitué d'une cuve cylindrique (ou sphérique) avec la matrice synthétique libre à l'intérieur de la cuve (figure I.3b). Cette cuve tourne autour de son axe pour apporter les nutriments et l'oxygène aux cellules présentes dans la matrice synthétique. Ces deux types de bioréacteurs donnent des résultats prometteurs mais n'augmentent pas assez la diffusion des nutriments et de l'oxygène pour être réellement performants. Le bioréacteur à perfusion (Bancroft et al., 2003) donne quant à lui des résultats encore plus prometteurs. Il est constitué d'une chambre de culture cylindrique traversée par le milieu de culture. La matrice synthétique est insérée dans cette chambre et traversée par l'écoulement propulsé à l'aide d'une pompe (figure I.3c). Pour bien comprendre la culture en bioréacteur, des modèles mathématiques ont été développés dans le cadre de recherches d'ingénierie tissulaire osseuse.

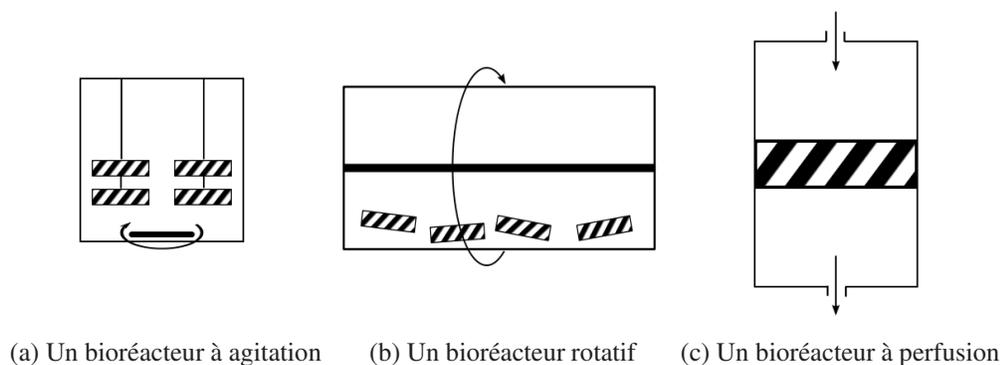


FIGURE I.3 – Schémas de différents bioréacteurs. Les zones hachurées représentent les matrices synthétiques ensemencées de cellules. Les flèches représentent le mouvement du milieu de culture.

### I.1.5 Modélisation de la culture osseuse en bioréacteur

La culture en bioréacteur passe par l'ensemencement de cellules souches mésenchymateuses sur le matériau de synthèse. L'adhésion et la migration des cellules sur le matériau de synthèse ont été étudiées à l'aide de nombreux modèles mathématiques (voir [Byrne et al., 2007](#); [Chung et al., 2006](#); [DiMilla et al., 1991](#); [Dunn et al., 2006](#); [Lauffenburger, 1989](#); [Lemon et al., 2006](#), par exemple). Cela a permis de trouver les caractéristiques importantes du matériau de synthèse (rigidité, porosité, biodégradabilité,...) mais aussi la meilleure façon d'ensemencer les cellules sur celui-ci. Bien que ces considérations se déroulent avant la culture en bioréacteur, elles n'en restent pas moins un sujet actif de recherches indispensables à la culture ex vivo.

Les modèles suivants prennent, explicitement ou implicitement, en compte l'écoulement du milieu de culture. Les effets mécaniques induits par l'écoulement, l'oxygène et les nutriments transportés par cet écoulement sont les éléments majeurs des modèles développés. Un modèle décrivant l'évolution de l'oxygène dans un bioréacteur à perfusion a été développé par Pierre dans sa thèse ([Pierre, 2006](#)). Zhao et ses collaborateurs ont proposé deux modèles permettant d'évaluer les effets de l'oxygène ([Zhao et al., 2005](#)) et des contraintes de cisaillement ([Zhao et al., 2007](#)) sur les cellules souches mésenchymateuses. Un modèle biphasique a été développé dans l'article [O'Dea et al. \(2008\)](#), il décrit l'évolution de deux phases (le milieu de culture et le tissu composé de cellules) à l'aide des équations de conservation de la masse et des forces. Les effets mécaniques considérés dans ce modèle sont les réponses des cellules à leur propre densité ainsi que la pression du milieu de culture. Coletti et ses collaborateurs ont proposé un modèle ([Coletti et al., 2006](#)) basé sur l'évolution des concentrations en oxygène et en cellules soumises à un écoulement dans un bioréacteur à perfusion. L'écoulement est décrit par différentes équations en fonction du lieu, Navier-Stokes incompressible pour le milieu de culture et Brinkman pour l'écoulement du fluide dans la matrice synthétique. Tous les modèles de culture ex vivo développés jusqu'à maintenant prennent seulement en compte l'écoulement, ils ne prennent pas en compte la biologie cellulaire et tissulaire intervenant dans la régénération osseuse.

### I.1.6 Couplage d'un modèle de dynamique des populations avec un modèle de dynamique des fluides

Pour mieux simuler la croissance osseuse ex vivo, nous proposons dans cette thèse le couplage d'un modèle modélisant la cicatrisation osseuse avec un modèle de mécanique des fluides. Le modèle de dynamique des populations utilisé est une version simplifiée et modifiée du modèle proposé par [Bailón-Plaza et Van Der Meulen \(2001\)](#). Nous avons choisi ce modèle car il prend en compte les principaux phénomènes nécessaires à la culture osseuse en bioréacteur. Nous avons réalisé une étude mathématique approfondie de ce modèle (chapitres **II**

et III et annexe A) afin de mieux le comprendre et ainsi s'assurer de la pertinence des résultats obtenus lors des simulations. Cela nous a permis notamment d'observer et de corriger les faiblesses de ce modèle. La principale faiblesse de ce modèle pour la simulation de la culture osseuse en bioréacteur étant bien sûr l'absence de l'écoulement du milieu de culture. Puisque l'os est un tissu poreux, nous avons fait le choix de coupler ce modèle avec un modèle de mécanique des fluides adapté aux milieux poreux (partie IV.2). L'écoulement du milieu de culture biologique entraîne de nombreuses modifications sur la croissance osseuse. Les principales modifications sont le transport des cellules, de l'oxygène et des nutriments et les effets mécaniques dus à l'écoulement sur les cellules et les tissus. Nous avons décidé de nous intéresser seulement aux transports des cellules et aux effets mécaniques car le modèle de dynamique des populations choisi n'inclut pas l'oxygène et les nutriments.

## I.2 Un modèle de dynamique des populations

### I.2.1 Le modèle

Le modèle proposé par Bailón-Plaza et Van Der Meulen dans l'article [Bailón-Plaza and Van Der Meulen \(2001\)](#) est constitué d'équations aux dérivées partielles modélisant l'évolution des concentrations des cellules souches mésenchymateuses, des ostéoblastes, des chondrocytes, de la matrice osseuse, du cartilage et des facteurs de croissance ostéogénique et chondrogénique. Puisque notre objectif final est de modéliser la culture osseuse en bioréacteur, nous avons choisi de ne prendre en compte ni le cartilage ni le facteur de croissance chondrogénique qui lui est associé car ces deux populations ne sont pas nécessaires à la cicatrisation osseuse (voir fractures d'os trabéculaires, sous-partie I.1.2).

Ainsi, le modèle conservé est constitué de quatre équations aux dérivées partielles décrivant l'évolution spatio-temporelle (bidimensionnelle en espace) de la concentration en cellules souches mésenchymateuses (nombre de cellules par millilitre), en ostéoblastes (nombre de cellules par millilitre), en matrice osseuse (gramme par millilitre) et en facteur de croissance ostéogénique (nanogramme par millilitre). Ces concentrations à l'instant  $t$  et au point  $x$  sont représentées par les variables  $s := s(t, x)$  pour les cellules souches,  $b := b(t, x)$  pour les ostéoblastes,  $m := m(t, x)$  pour la matrice osseuse et  $g := g(t, x)$  pour le facteur de croissance.

Le modèle que nous proposons modélise la migration des cellules souches et du facteur de croissance, la prolifération des cellules souches et des ostéoblastes, la différenciation des cellules souches en ostéoblastes, la synthèse et la dégradation de la matrice osseuse par les ostéoblastes, la mort cellulaire des ostéoblastes et du facteur de croissance et enfin la production du facteur de croissance par les ostéoblastes.

L'équation qui régit l'évolution de la concentration en cellules souches mésenchymateuses est la suivante :

$$\partial_t s - \underbrace{\operatorname{div}_x (\Lambda_1(m) \nabla_x s)}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\operatorname{div}_x (V(m) \chi(s) \nabla_x m)}_{\text{haptotaxie}} = \underbrace{K_1(m) \chi_1(s)}_{\text{mitose}} - \underbrace{H(g)s}_{\text{différenciation}} . \quad (\text{I.1})$$

La migration des cellules souches est régit par deux phénomènes distincts : la diffusion et l'haptotaxie (voir [Murray \(2003\)](#) pour des détails sur la modélisation de ces phénomènes). La diffusion représente le mouvement aléatoire des cellules selon un gradient de concentration, ce déplacement est prépondérant en présence d'un support (la matrice osseuse) où les cellules peuvent s'accrocher. L'haptotaxie est la migration des cellules vers une région où elles peuvent adhérer. La modélisation de ces deux phénomènes a été proposée par Olsen et ses collaborateurs dans le cadre d'un modèle de revascularisation ([Olsen et al., 1997](#)) et reprise par Bailón-Plaza et Van Der Meulen pour leur modèle de fracture osseuse. Pour choisir le coefficient de diffusion  $\Lambda_1$ , Bailón-Plaza et Van Der Meulen ont supposé que les cellules souches ne pouvaient pas se déplacer en l'absence de matrice osseuse et que leur mouvement était impossible lorsque la concentration en matrice osseuse devenait infinie. Physiquement, la diffusion des cellules souches est possible même sans matrice osseuse, les cellules souches peuvent se mouvoir dans le milieu ambiant. De plus, cette diffusion devient impossible dès que la matrice osseuse occupe tout l'espace, cela correspond à une densité  $d_m$  de  $0.10526 \text{ g.ml}^{-1}$ . Cette densité est supérieure à la densité maximale en matrice osseuse  $M = 0.1 \text{ g.ml}^{-1}$  car l'os est un tissu poreux ( $d_m = \frac{M}{0.95}$ ). Ainsi, nous avons modifié la fonction  $\Lambda_1$  proposée par Bailón-Plaza et Van Der Meulen par

$$\Lambda_1(m) = \frac{\chi_h}{\zeta_h^2 + m^2} (m + \Lambda_0) \left(1 - \frac{m}{d_m}\right)$$

avec  $\chi_h$ ,  $\zeta_h$  et  $\Lambda_0$  des réels strictement positifs. Dans le terme d'haptotaxie  $\operatorname{div} (V(m) \chi(s) \nabla m)$  la fonction  $V$  est donnée par

$$V(m) = \frac{\chi_k}{(\zeta_k + m)^2}$$

avec  $\chi_k$  et  $\zeta_k$  des réels strictement positifs. Nous souhaitons que les cellules ne puissent pas s'accumuler indéfiniment sur un point d'attache, le choix de modélisation  $\chi(s) = s$ , fait par Olsen et ses collaborateurs et repris par Bailón-Plaza et Van Der Meulen, n'empêche pas ce comportement non biologique. Pour remédier à ce problème, nous avons décidé de limiter la concentration en cellules souches par une valeur maximale  $S = 10^6 \text{ cellules.ml}^{-1}$ . Ainsi la fonction  $\chi$  est définie par

$$\chi(s) = s \left(1 - \frac{s}{S}\right) .$$

## I.2. Un modèle de dynamique des populations

---

La prolifération des cellules souches est modélisée par un modèle de croissance logistique (modèle de Verhulst)

$$\chi_1(s) = s \left(1 - \frac{s}{S}\right),$$

le coefficient de croissance des cellules souches  $K_1$  dépend de la concentration en matrice osseuse et est donné dans l'article [Bailón-Plaza and Van Der Meulen \(2001\)](#)

$$K_1(m) = \frac{\alpha_1}{\beta_1^2 + m^2} m$$

avec  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  des réels strictement positifs. La différenciation des cellules souches en ostéoblastes dépend seulement de la concentration en facteur de croissance. Le coefficient de différenciation  $H$  est donné par

$$H(g) = \frac{\gamma_1}{\eta_1 + g} g$$

avec  $\gamma_1$  et  $\eta_1$  des réels strictement positifs.

Les ostéoblastes sont des cellules qui sont en permanence accrochées à la matrice osseuse, l'équation qui régit leur concentration est la suivante :

$$\partial_t b = \underbrace{K_2(m)\chi_2(b)}_{\text{mitose}} + \underbrace{H(g)s}_{\text{différenciation}} - \underbrace{\delta_1 b}_{\text{mort}}. \quad (\text{I.2})$$

Comme pour les cellules souches, la prolifération des ostéoblastes est modélisée par un modèle de croissance logistique

$$\chi_2(b) = b \left(1 - \frac{b}{B}\right) \quad \text{et} \quad K_2(m) = \frac{\alpha_2}{\beta_2^2 + m^2} m$$

avec  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  des réels strictement positifs. Des ostéoblastes apparaissent par différenciation des cellules souches mésenchymateuses, ainsi le terme est le même (au signe près) que celui contenu dans l'équation régissant la concentration en cellules souches. La mort cellulaire des ostéoblastes est considérée comme une décroissance exponentielle et modélisée par le terme

$$-\delta_1 b$$

avec  $\delta_1$  un réel strictement positif.

La concentration en matrice osseuse est régit par l'équation suivante :

$$\partial_t m = \underbrace{P_1(m)b}_{\text{synthèse et dégradation}}. \quad (\text{I.3})$$

La matrice osseuse est synthétisée par les ostéoblastes et normalement dégradée par les ostéoclastes. Les ostéoclastes n'étant pas intégrés dans ce modèle, la dégradation de la

matrice osseuse dépend de la concentration en ostéoblastes. Ce choix est naturel car le nombre d'ostéoclastes est proportionnel au nombre d'ostéoblastes. Cela donne le terme suivant pour modéliser l'évolution de la matrice osseuse

$$P_1(m) = \lambda \left(1 - \frac{m}{M}\right)$$

avec  $\lambda$  un réel strictement positif. La synthèse de la matrice osseuse par les ostéoblastes n'est plus possible à partir du moment où la matrice atteint sa densité maximale (= 0.1 g.ml<sup>-1</sup>).

La concentration en facteur de croissance est régit par l'équation suivante :

$$\partial_t g - \underbrace{\operatorname{div}_x (\Lambda_2(m) \nabla_x g)}_{\text{diffusion}} = \underbrace{P_2(g)b}_{\text{production}} - \underbrace{\delta_2 g}_{\text{mort}}. \quad (\text{I.4})$$

Le mouvement du facteur de croissance est un mouvement de diffusion. Le facteur de croissance ostéogénique étant une protéine (TGF- $\beta$ ), sa petite taille par rapport aux cellules et aux pores de l'os lui permet de se diffuser indépendamment des autres populations. Le coefficient de diffusion  $\Lambda_2$  est par conséquent considéré constant

$$\Lambda_2(m) = \Lambda_g$$

avec  $\Lambda_g$  un réel strictement positif. Le terme de production  $P_2$  du facteur de croissance par les ostéoblastes est donné par

$$P_2(g) = \frac{\gamma_2}{(\eta_2 + g)^2} g$$

avec  $\gamma_2$  et  $\eta_2$  des réels strictement positifs. Dans l'article [Bailón-Plaza and Van Der Meulen \(2001\)](#), la production du facteur de croissance est donnée sans élever au carré le dénominateur mais cela signifie que la production du facteur de croissance n'est pas limitée par l'espace qu'il occupe. La décroissance du facteur de croissance est exponentielle comme celle des ostéoblastes et modélisée par

$$-\delta_2 g$$

avec  $\delta_2$  un réel strictement positif.

Le modèle ainsi proposé est composé des quatre équations suivantes :

$$\begin{aligned} \partial_t s &= \operatorname{div}_x (\Lambda_1(m) \nabla_x s - V(m) \chi(s) \nabla_x m) + K_1(m) \chi_1(s) - H(g) s, \\ \partial_t b &= K_2(m) \chi_2(b) + H(g) s - \delta_1 b, \\ \partial_t m &= P_1(m) b, \\ \partial_t g &= \operatorname{div}_x (\Lambda_2(m) \nabla_x g) + P_2(g) b - \delta_2 g, \end{aligned}$$

avec les fonctions  $\Lambda_1$ ,  $V$ ,  $\chi$ ,  $K_1$ ,  $\chi_1$ ,  $H$ ,  $K_2$ ,  $\chi_2$ ,  $P_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $P_2$  définies comme précédemment.

### Adimensionnement

L'adimensionnement va permettre de supprimer toutes les unités. Cela va permettre de manipuler des nombres ayant le même ordre de grandeur. Pour cela, nous choisissons des valeurs caractéristiques ( $T$ ,  $X$ ,  $S$ ,  $B$ ,  $M$  et  $G$ ) pour les variables ( $t$  et  $x$ ) et les inconnus ( $s$ ,  $b$ ,  $m$  et  $g$ ) (voir tableau I.1). Ensuite, les variables et les inconnues sont

TABLE I.1 – Symbole, unité, et valeur caractéristique des variables et inconnues.

<i>Variables et inconnues</i>	<i>Symbole</i>	<i>Unité</i>	<i>Valeur caractéristique</i>
Temps	$t$	jour	$T = 1$ jour
Espace	$x$	cm	$X = 0.35$ cm
Cellules souches	$s$	cellules.ml <sup>-1</sup>	$S = 10^6$ cellules.ml <sup>-1</sup>
Ostéoblastes	$b$	cellules.ml <sup>-1</sup>	$B = 10^6$ cellules.ml <sup>-1</sup>
Matrice osseuse	$m$	g.ml <sup>-1</sup>	$M = 0.1$ g.ml <sup>-1</sup>
Facteur de croissance	$g$	ng.ml <sup>-1</sup>	$G = 100$ ng.ml <sup>-1</sup>

divisées par leur valeur caractéristique.

$$\tilde{t} = \frac{t}{T} \quad ; \quad \tilde{x} = \frac{x}{X} \quad ; \quad \tilde{s} = \frac{s}{S} \quad ; \quad \tilde{b} = \frac{b}{B} \quad ; \quad \tilde{m} = \frac{m}{M} \quad ; \quad \tilde{g} = \frac{g}{G}.$$

Ces nouvelles variables ( $\tilde{s}, \tilde{b}, \tilde{m}, \tilde{g}$ ) vérifient le système d'équations suivant :

$$\begin{aligned} \partial_{\tilde{t}} \tilde{s} - \operatorname{div}_{\tilde{x}} \left( \frac{\tilde{\chi}_h}{\tilde{\zeta}_h^2 + \tilde{m}^2} (\tilde{m} + \tilde{\Lambda}_0) (1 - 0.95\tilde{m}) \nabla_{\tilde{x}} \tilde{s} \right) \\ + \operatorname{div}_{\tilde{x}} \left( \frac{\tilde{\chi}_k}{(\tilde{\zeta}_k + \tilde{m})^2} \tilde{s} (1 - \tilde{s}) \nabla_{\tilde{x}} \tilde{m} \right) &= \frac{\tilde{\alpha}_1}{\tilde{\beta}_1^2 + \tilde{m}^2} \tilde{m} \tilde{s} (1 - \tilde{s}) - \frac{\tilde{\gamma}_1}{\tilde{\eta}_1 + \tilde{g}} \tilde{g} \tilde{s}, \\ \partial_{\tilde{t}} \tilde{b} &= \frac{\tilde{\alpha}_2}{\tilde{\beta}_2^2 + \tilde{m}^2} \tilde{m} \tilde{b} (1 - \tilde{b}) + \rho \frac{\tilde{\gamma}_1}{\tilde{\eta}_1 + \tilde{g}} \tilde{g} \tilde{s} - \tilde{\delta}_1 \tilde{b}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\partial_{\tilde{t}}\tilde{m} &= \tilde{\lambda}(1 - \tilde{m})\tilde{b}, \\ \partial_{\tilde{t}}\tilde{g} - \operatorname{div}_{\tilde{x}}(\tilde{\Lambda}_g\nabla_{\tilde{x}}\tilde{g}) &= \frac{\tilde{\gamma}_2}{(\tilde{\eta}_2 + \tilde{g})^2}\tilde{g}\tilde{b} - \tilde{\delta}_2\tilde{g}.\end{aligned}$$

De nouveaux paramètres strictement positifs  $\tilde{\chi}_h, \tilde{\zeta}_h, \tilde{\Lambda}_0, \tilde{\chi}_k, \tilde{\zeta}_k, \tilde{\alpha}_1, \tilde{\beta}_1, \tilde{\gamma}_1, \tilde{\eta}_1, \tilde{\alpha}_2, \tilde{\beta}_2, \rho, \tilde{\delta}_1, \tilde{\lambda}, \tilde{\Lambda}_g, \tilde{\gamma}_2, \tilde{\eta}_2$  et  $\tilde{\delta}_2$  ont été introduits pour ne pas surcharger les équations, l'expression de ces paramètres obtenus lors de l'adimensionnement est décrite dans le tableau I.2. Pour plus de lisibilité, les tildes seront omises par la suite. Ainsi, le modèle de cicatrisation osseuse étudié est donné par les équations adimensionnées (I.5)-(I.8) :

$$\partial_t s - \operatorname{div}(\Lambda_1(m)\nabla s - V(m)\chi(s)\nabla m) = K_1(m)\chi_1(s) - H(g)s, \quad (\text{I.5})$$

$$\partial_t b = K_2(m)\chi_2(b) + \rho H(g)s - \delta_1 b, \quad (\text{I.6})$$

$$\partial_t m = P_1(m)b, \quad (\text{I.7})$$

$$\partial_t g - \operatorname{div}(\Lambda_2(m)\nabla g) = P_2(g)b - \delta_2 g, \quad (\text{I.8})$$

où

$$\Lambda_1(m) = \frac{\chi_h}{\zeta_h^2 + m^2}(m + \Lambda_0)(1 - 0.95m), \quad (\text{I.9})$$

$$\Lambda_2(m) = \Lambda_g, \quad (\text{I.10})$$

$$V(m) = \frac{\chi_k}{(\zeta_k + m)^2}, \quad (\text{I.11})$$

$$\chi(s) = s(1 - s), \quad (\text{I.12})$$

$$K_1(m) = \frac{\alpha_1}{\beta_1^2 + m^2}m, \quad (\text{I.13})$$

$$\chi_1(s) = s(1 - s), \quad (\text{I.14})$$

$$H(g) = \frac{\gamma_1}{\eta_1 + g}g, \quad (\text{I.15})$$

$$K_2(m) = \frac{\alpha_2}{\beta_2^2 + m^2}m, \quad (\text{I.16})$$

$$\chi_2(b) = b(1 - b), \quad (\text{I.17})$$

$$P_1(m) = \lambda(1 - m), \quad (\text{I.18})$$

$$P_2(g) = \frac{\gamma_2}{(\eta_2 + g)^2}g. \quad (\text{I.19})$$

*Remarque I.1.* Pour qu'il n'y ait pas de confusion entre les valeurs avec dimensions et sans dimension, l'unité sera toujours précisée pour les valeurs avec dimensions. Dans la suite, le modèle avec dimension ne sera plus utilisé, seul le modèle adimensionné sera étudié. Des valeurs avec dimensions seront données pour les résultats des simulations afin de pouvoir comparer plus facilement avec la biologie.

## I.2. Un modèle de dynamique des populations

---

Pour simplifier l'écriture de ces équations (I.5)-(I.8), elles pourront être écrites de la façon vectorielle suivante :

$$\partial_t u - \operatorname{div}(A(u)\nabla u) = F(u) \quad (\text{I.20})$$

où

$$u = \begin{pmatrix} s \\ b \\ m \\ g \end{pmatrix}, \quad \nabla u = \begin{pmatrix} \nabla s \\ \nabla b \\ \nabla m \\ \nabla g \end{pmatrix},$$

$$A(u) = \begin{pmatrix} \Lambda_1(m) & 0 & -V(m)\chi(s) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \Lambda_2(m) \end{pmatrix} \quad (\text{I.21})$$

et

$$F(u) = \begin{pmatrix} f_1(u) \\ f_2(u) \\ f_3(u) \\ f_4(u) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} K_1(m)\chi_1(s) - H(g)s \\ K_2(m)\chi_2(b) + \rho H(g)s - \delta_1 b \\ P_1(m)b \\ P_2(g)b - \delta_2 g \end{pmatrix}. \quad (\text{I.22})$$

Le modèle de cicatrisation osseuse proposé est défini par l'équation vectorielle (I.20) où les fonctions  $A$ ,  $F$ ,  $\Lambda_1$ ,  $V$ ,  $\chi$ ,  $K_1$ ,  $\chi_1$ ,  $H$ ,  $K_2$ ,  $\chi_2$ ,  $P_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $P_2$  sont définies par les équations (I.21)-(I.22) et (I.9)-(I.19). Les paramètres numériques sont donnés dans la tableau I.2.

### I.2.2 Généralisation du modèle

Nous avons choisi le modèle précédent dans le cadre particulier de la cicatrisation osseuse en vue de simuler la culture osseuse ex vivo mais les phénomènes modélisés sont récurrents à de nombreuses cultures tissulaires. Ainsi nous allons généraliser ce modèle afin de pouvoir réutiliser les résultats suivants pour d'autres applications. Cela permettra aussi de mettre en évidence les propriétés importantes de ce modèle qui seront utilisées dans les résultats suivants.

Soient deux sous-espace  $\mathcal{D}$  et  $\mathcal{A}$  de  $\mathbb{R}^4$  tel que  $\mathcal{A} \subset \mathcal{D}$ . Le sous-espace  $\mathcal{D}$  est un ouvert de la forme suivante

$$\mathcal{D} = ]a_1, b_1[ \times ]a_2, b_2[ \times ]a_3, b_3[ \times ]a_4, b_4[$$

tandis que le sous-espace  $\mathcal{A}$  est un fermé de la forme suivante

$$\mathcal{A} = [0, \overline{u_1}] \times [0, \overline{u_2}] \times [0, \overline{u_3}] \times [0, \overline{u_4}].$$

*Remarque I.2.* Nous verrons par la suite que l'espace  $\mathcal{D}$  correspond au domaine de définition des fonctions du modèle général et que l'espace  $\mathcal{A}$  correspond à la région où les solutions ont un sens physique.

Le modèle généralisé est composé de quatre équations écrites sous la forme vectorielle suivante

$$\partial_t u - \operatorname{div}(A(u)\nabla u) = F(u) \quad (\text{I.23})$$

où le vecteur inconnu  $u$  et les fonctions  $A$  et  $F$  sont définis par

$$u = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ u_4 \end{pmatrix}, \quad \nabla u = \begin{pmatrix} \nabla u_1 \\ \nabla u_2 \\ \nabla u_3 \\ \nabla u_4 \end{pmatrix},$$

$$A(u) = \begin{pmatrix} \Lambda_1(u_3) & 0 & -V(u_3)\chi(u_1) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \Lambda_2(u_3) \end{pmatrix} \quad (\text{I.24})$$

et

$$F(u) = \begin{pmatrix} f_1(u) \\ f_2(u) \\ f_3(u) \\ f_4(u) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} K_1(u_3)\chi_1(u_1) - H(u_4)u_1 \\ K_2(u_3)\chi_2(u_2) + \rho H(u_4)u_1 - \delta_1 u_2 \\ P_1(u_3)u_2 \\ P_2(u_4)u_2 - \delta_2 u_4 \end{pmatrix}. \quad (\text{I.25})$$

Contrairement au modèle précédent de cicatrisation osseuse où les fonctions  $\Lambda_1$ ,  $V$ ,  $\chi$ ,  $K_1$ ,  $\chi_1$ ,  $H$ ,  $K_2$ ,  $\chi_2$ ,  $P_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $P_2$  étaient données explicitement, dans le cas général elles ne sont pas connues mais elles vérifient les propriétés suivantes :

(P1) La fonction  $\Lambda_1 \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$  vérifie pour tout  $u_3 \in [0, \overline{u_3}]$

$$\Lambda_1(u_3) \geq \Lambda_{1,0} > 0.$$

(P2) La fonction  $\Lambda_2 \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$  vérifie pour tout  $u_3 \in [0, \overline{u_3}]$

$$\Lambda_2(u_3) \geq \Lambda_{2,0} > 0.$$

(P3) La fonction  $V \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$ .

(P4) La fonction  $\chi \in \mathcal{C}^1(]a_1, b_1[, \mathbb{R})$  vérifie

$$\chi(0) = \chi(\overline{u_1}) = 0.$$

## I.2. Un modèle de dynamique des populations

---

(P5) La fonction  $K_1 \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$  vérifie pour tout  $u_3 \in [0, \overline{u_3}]$

$$K_1(u_3) \geq 0.$$

(P6) La fonction  $\chi_1 \in \mathcal{C}^1(]a_1, b_1[, \mathbb{R})$  est définie de la façon suivante :

$$\chi_1(u_1) = u_1 \chi_3(u_1)$$

avec  $\chi_3 \in \mathcal{C}^1(]a_1, b_1[, \mathbb{R})$  vérifiant  $\chi_3(\overline{u_1}) \leq 0$ .

(P7) La fonction  $H \in \mathcal{C}^1(]a_4, b_4[, \mathbb{R})$  vérifie pour tout  $u_4 \in [0, \overline{u_4}]$

$$H(u_4) \geq 0.$$

(P8) La fonction  $K_2 \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$  vérifie pour tout  $u_3 \in [0, \overline{u_3}]$

$$K_2(u_3) \geq 0.$$

(P9) La fonction  $\chi_2 \in \mathcal{C}^1(]a_2, b_2[, \mathbb{R})$  est définie de la façon suivante :

$$\chi_2(u_2) = u_2 \chi_4(u_2)$$

avec  $\chi_4 \in \mathcal{C}^1(]a_2, b_2[, \mathbb{R})$  vérifiant  $\chi_4(\overline{u_2}) \leq 0$ .

(P10) La fonction  $P_1 \in \mathcal{C}^1(]a_3, b_3[, \mathbb{R})$  vérifie  $P_1(0) \geq 0$  et  $P_1(\overline{u_3}) \leq 0$ .

(P11) La fonction  $P_2 \in \mathcal{C}^1(]a_4, b_4[, \mathbb{R})$  vérifie  $P_2(0) = 0$

(P12) Les paramètres  $\rho$ ,  $\delta_1$  et  $\delta_2$  sont des réels strictement positifs.

Le modèle général de croissance tissulaire proposé est défini par l'équation vectorielle (I.23) où les fonctions  $A$  et  $F$  sont définies par les équations (I.24)-(I.25) et les fonctions  $\Lambda_1$ ,  $V$ ,  $\chi$ ,  $K_1$ ,  $\chi_1$ ,  $H$ ,  $K_2$ ,  $\chi_2$ ,  $P_1$ ,  $\Lambda_2$  et  $P_2$  vérifient les propriétés (P1)-(P12).

*Remarque I.3.* Le second membre du modèle général  $F : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^4$  est de classe  $\mathcal{C}^1$ . De plus, la fonction  $F$  est bornée sur  $\mathcal{A}$  puisque la fonction  $F$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $\mathcal{A}$  qui est un fermé. Par la suite, nous utiliserons les notations  $M_{f_1} = \max_{u \in \mathcal{A}} |f_1(u)|$ ,  $M_{f_2} = \max_{u \in \mathcal{A}} |f_2(u)|$ ,  $M_{f_3} = \max_{u \in \mathcal{A}} |f_3(u)|$ ,  $M_{f_4} = \max_{u \in \mathcal{A}} |f_4(u)|$  et  $M_f = \max_{i=1..4} M_{f_i}$ .

### Région physiquement admissible

Dans cette thèse, nous attacherons une attention particulière à la notion de région physiquement admissible et de solutions physiquement admissibles. Une solution est dite physiquement admissible si elle a un sens physique. Par exemple dans le cadre du modèle de cicatrisation, puisque le modèle évalue des concentrations, les valeurs prises par la solution doivent notamment être positives. Si une solution n'est pas physiquement admissible alors le modèle n'a plus forcément de sens. Par exemple, la fonction  $H$  du modèle de cicatrisation n'est pas définie pour une concentration en facteur de croissance négative égale à  $-\eta_1$ .

De façon général, nous noterons par  $\mathcal{A}$  la région physiquement admissible où les solutions doivent être physiquement admissibles. La région rectangulaire  $\mathcal{A}$  est un sous-espace fermé de  $\mathbb{R}^4$  donné sous la forme

$$\mathcal{A} = I_1 \times I_2 \times I_3 \times I_4$$

avec  $I_1, I_2, I_3$  et  $I_4$  des intervalles fermés de  $\mathbb{R}$ . Pour trouver la région physiquement admissible d'un modèle nous définissons la notion d'espace contractant pour une fonction.

**Définition I.1** (Espace contractant). L'espace  $\mathcal{A}$  est un espace contractant pour la fonction  $F$  si pour tout  $u$  appartenant à  $\partial\mathcal{A}$ , la fonction  $F$  vérifie  $F(u) \cdot \mathbf{n}_{\mathcal{A}} \leq 0$  où  $\mathbf{n}_{\mathcal{A}}$  désigne le vecteur normal à  $\partial\mathcal{A}$  sortant de  $\mathcal{A}$ .

Pour trouver la région physiquement admissible d'un modèle il va falloir trouver une région qui soit un espace contractant pour le second membre du modèle (sans les termes spatiaux). Pour le modèle général comme pour le modèle de cicatrisation, trouver une région physiquement admissible revient à trouver un espace  $\mathcal{A}$  sous la forme

$$\mathcal{A} = [0, \bar{u}_1] \times [0, \bar{u}_2] \times [0, \bar{u}_3] \times [0, \bar{u}_4]$$

vérifiant les huit inégalités suivantes pour tout  $(u_1, u_2, u_3, u_4) \in \mathcal{A}$  :

$$f_1(0, u_2, u_3, u_4) \geq 0, \quad f_2(u_1, 0, u_3, u_4) \geq 0,$$

$$f_3(u_1, u_2, 0, u_4) \geq 0, \quad f_4(u_1, u_2, u_3, 0) \geq 0$$

et

$$f_1(\bar{u}_1, u_2, u_3, u_4) \leq 0, \quad f_2(u_1, \bar{u}_2, u_3, u_4) \leq 0,$$

$$f_3(u_1, u_2, \bar{u}_3, u_4) \leq 0, \quad f_4(u_1, u_2, u_3, \bar{u}_4) \leq 0.$$

**Proposition I.1.** Soit la région  $\mathcal{A}_g$  définie par

$$\mathcal{A}_g = [0, \bar{u}_1] \times [0, \bar{u}_2] \times [0, \bar{u}_3] \times [0, \bar{u}_4]$$

## I.2. Un modèle de dynamique des populations

---

avec  $\bar{u}_2 \geq \frac{\rho \bar{u}_1}{\delta_1} \max_{u_4 \in [0, \bar{u}_4]} H(u_4)$  et  $\bar{u}_4 \geq \frac{\bar{u}_2}{\delta_2} \max_{u_4 \in [0, \bar{u}_4]} P_2(u_4)$ . Cette région est physiquement admissible pour le modèle général. C'est à dire que  $\mathcal{A}_g$  est un espace contractant pour la fonction  $F$  définie par l'équation (I.25) et les propriétés (P1)-(P12).

*Démonstration.* Pour rappel, les fonctions  $f_1, f_2, f_3$  et  $f_4$  sont définies par

$$f_1(u) = K_1(u_3)\chi_1(u_1) - H(u_4)u_1,$$

$$f_2(u) = K_2(u_3)\chi_2(u_2) + \rho H(u_4)u_1 - \delta_1 u_2,$$

$$f_3(u) = P_1(u_3)u_2,$$

$$f_4(u) = P_2(u_4)u_2 - \delta_2 u_4.$$

Nous devons montrer que la fonction  $F$  du modèle général vérifie pour tout  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  appartenant à  $\mathcal{A}_g$  les huit inégalités suivantes :

$$f_1(0, u_2, u_3, u_4) \geq 0, \quad f_2(u_1, 0, u_3, u_4) \geq 0,$$

$$f_3(u_1, u_2, 0, u_4) \geq 0, \quad f_4(u_1, u_2, u_3, 0) \geq 0$$

et

$$f_1(\bar{u}_1, u_2, u_3, u_4) \leq 0, \quad f_2(u_1, \bar{u}_2, u_3, u_4) \leq 0,$$

$$f_3(u_1, u_2, \bar{u}_3, u_4) \leq 0, \quad f_4(u_1, u_2, u_3, \bar{u}_4) \leq 0.$$

La première inégalité est obtenue grâce à la propriété (P6), la deuxième grâce aux propriétés (P7), (P9), (P12) et au fait que  $u_1 \geq 0$ , la troisième grâce à la propriété (P10) et au fait que  $u_2 \geq 0$ , la quatrième grâce à la propriété (P11). La cinquième inégalité est obtenue grâce aux propriétés (P5), (P6), (P7) et au fait que  $\bar{u}_1 \geq 0$ . Pour la sixième inégalité, l'évaluation de la fonction  $f_2$  en  $(u_1, \bar{u}_2, u_3, u_4)$  est

$$f_2(u_1, \bar{u}_2, u_3, u_4) = K_2(u_3)\chi_2(\bar{u}_2) + \rho H(u_4)u_1 - \delta_1 \bar{u}_2.$$

Or  $K_2(u_3)\chi_2(\bar{u}_2) \leq 0$  d'après les propriétés (P8) et (P9), d'après la définition de  $\bar{u}_2$  et la propriété (P12) l'inégalité suivante est obtenue

$$f_2(u_1, \bar{u}_2, u_3, u_4) \leq \rho \left( u_1 H(u_4) - \bar{u}_1 \max_{u_4 \in [0, \bar{u}_4]} H(u_4) \right).$$

L'inégalité est vérifiée grâce à la propriété (P7) et au fait que  $0 \leq u_1 \leq \bar{u}_1$ . La septième égalité est obtenue grâce à la propriété (P10) et au fait que  $u_2 \geq 0$ . Pour la dernière inégalité, l'évaluation de la fonction  $f_4$  en  $(u_1, u_2, u_3, \bar{u}_4)$  est

$$f_4(u_1, u_2, u_3, \bar{u}_4) = P_2(\bar{u}_4)u_2 - \delta_2 \bar{u}_4.$$

D'après les propriétés (P11) et (P12) et le fait que  $0 \leq u_2 \leq \bar{u}_2$ , l'inégalité voulue est obtenue.  $\square$

**Proposition I.2.** *Soit la région  $\mathcal{A}_c$  définie par*

$$\mathcal{A}_c = [0, 1] \times [0, \rho \frac{\gamma_1}{\delta_1}] \times [0, 1] \times [0, \frac{\rho \gamma_1 \gamma_2}{4 \delta_1 \delta_2 \eta_2}].$$

*Cette région est physiquement admissible pour le modèle de cicatrisation osseuse. C'est à dire que  $\mathcal{A}_c$  est un espace contractant pour la fonction  $F$  définie par l'équation (I.22) et les fonctions (I.9)-(I.19).*

*Preuve de la proposition I.2.* Dans cette preuve, nous utiliserons les notations suivantes  $\bar{b} = \rho \frac{\gamma_1}{\delta_1}$  et  $\bar{g} = \frac{\rho \gamma_1 \gamma_2}{4 \delta_1 \delta_2 \eta_2}$ . Nous devons montrer que la fonction  $F$  du modèle de cicatrisation osseuse vérifie pour tout  $(s, b, m, g)$  appartenant à  $\mathcal{A}_c$  les huit inégalités suivantes :

$$f_1(0, b, m, g) \geq 0, \quad f_2(s, 0, m, g) \geq 0, \quad f_3(s, b, 0, g) \geq 0, \quad f_4(s, b, m, 0) \geq 0$$

et

$$f_1(1, b, m, g) \leq 0, \quad f_2(s, \bar{b}, m, g) \leq 0, \quad f_3(s, b, 1, g) \leq 0, \quad f_4(s, b, m, \bar{g}) \leq 0.$$

Les deux inégalités non triviales sont l'inégalité sur  $f_2(s, \bar{b}, m, g)$  et celle sur  $f_4(s, b, m, \bar{g})$ . D'après la définition de  $f_2$ , l'évaluation de la fonction  $f_2$  en  $(s, \bar{b}, m, g)$  est

$$f_2(s, \bar{b}, m, g) = K_2(m) \chi_2(\bar{b}) + \rho H(g) s - \rho \gamma_1.$$

Or  $\chi_2(\bar{b}) \leq 0$  car  $\bar{b} \geq 1$  (voir valeurs numériques du tableau I.2),  $K_2(m) \geq 0$  pour tout  $m \in [0, 1]$ ,  $H(g) \leq \gamma_1$  pour tout  $g \in [0, \bar{g}]$  et  $s \leq 1$  donc

$$f_2(s, \bar{b}, m, g) \leq 0.$$

D'après la définition de  $f_4$ , l'évaluation de la fonction  $f_4$  en  $(s, b, m, \bar{g})$  est

$$f_4(s, b, m, \bar{g}) = P_2(\bar{g}) b - \frac{\rho \gamma_1 \gamma_2}{4 \delta_1 \eta_2}.$$

Or pour tout  $x \in \mathbb{R}^+$   $P_2(x) \leq P_2(\eta_2) = \frac{\gamma_2}{4 \eta_2}$  et  $b \leq \bar{b}$  donc

$$f_4(s, b, m, \bar{g}) \leq 0.$$

□

*Remarque I.4.* Le modèle de cicatrisation osseuse est bien un cas particulier du modèle général. Il suffit de prendre  $u = (s, b, m, g)$ ,  $\mathcal{D} = \mathbb{R}^3 \times ] - 0.1, +\infty[$  et  $\mathcal{A} = \mathcal{A}_c$ .

## I.2. Un modèle de dynamique des populations

TABLE I.2 – Symbole, unité, mise à l'échelle, valeur avec et sans dimension des paramètres.

<i>Symbole</i>	<i>Unité</i>	<i>Mise à l'échelle</i>	<i>Valeur avec dimension</i>	<i>Valeur sans dimension</i>
$\chi_h$	$\text{cm}^2.\text{g}.\text{ml}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\chi}_h = \frac{T}{X^2 M} \chi_h$	$4.9 \times 10^{-5}$	0.004
$\zeta_h$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\zeta}_h = \frac{1}{M} \zeta_h$	0.0025	0.025
$\Lambda_0$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\Lambda}_0 = \frac{1}{M} \Lambda_0$	0.0001	0.001
$\chi_k$	$\text{cm}^2.\text{g}.\text{ml}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\chi}_k = \frac{T}{X^2 M} \chi_k$	$4.165 \times 10^{-5}$	0.0034
$\zeta_k$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\zeta}_k = \frac{1}{M} \zeta_k$	0.05	0.5
$\alpha_1$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\alpha}_1 = \frac{T}{M} \alpha_1$	0.101	1.01
$\beta_1$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\beta}_1 = \frac{1}{M} \beta_1$	0.01	0.1
$\gamma_1$	$\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\gamma}_1 = T \gamma_1$	10	10
$\eta_1$	$\text{ng}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\eta}_1 = \frac{1}{G} \eta_1$	100	1
$\alpha_2$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\alpha}_2 = \frac{T}{M} \alpha_2$	0.0202	0.202
$\beta_2$	$\text{g}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\beta}_2 = \frac{1}{M} \beta_2$	0.01	0.1
$\rho$	sans dimension	$\rho = \frac{S}{B}$		1
$\delta_1$	$\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\delta}_1 = T \delta_1$	0.1	0.1
$\lambda$	$\text{g}.\text{cellules}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\lambda} = \frac{BT}{M} \lambda$	$2 \times 10^{-7}$	2
$\Lambda_g$	$\text{cm}^2.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\Lambda}_g = \frac{T}{X^2} \Lambda_g$	$6.125 \times 10^{-4}$	0.005
$\gamma_2$	$\text{ng}^2.\text{cellules}^{-1}.\text{ml}^{-1}.\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\gamma}_2 = \frac{TB}{G^2} \gamma_2$	10	1000
$\eta_2$	$\text{ng}.\text{ml}^{-1}$	$\tilde{\eta}_2 = \frac{1}{G} \eta_2$	100	1
$\delta_2$	$\text{jour}^{-1}$	$\tilde{\delta}_2 = T \delta_2$	100	100



# Chapitre II

## Existence d'une solution faible physiquement admissible

### Plan du chapitre

---

<b>II.1 Le problème</b> . . . . .	<b>36</b>
<b>II.2 Le théorème d'existence de solutions faibles physiquement admissibles</b> . . . . .	<b>38</b>
<b>II.3 Preuve du théorème</b> . . . . .	<b>38</b>
II.3.1 Le modèle tronqué . . . . .	38
II.3.2 Approximations de Faedo-Galerkin . . . . .	41
II.3.3 Solution du problème approché . . . . .	43
II.3.4 Estimations d'énergie . . . . .	43
II.3.5 Passage à la limite . . . . .	49
II.3.6 Principe du maximum . . . . .	50

---

Dans ce chapitre, nous allons montrer que le modèle général admet au moins une solution faible physiquement admissible. Dans une première partie (partie [II.1](#)), nous introduirons le problème et définirons la notion de solution faible physiquement admissible à ce problème, cela permettra d'énoncer le théorème d'existence d'une solution faible physiquement admissible (partie [II.2](#)). Pour prouver ce théorème nous utiliserons un modèle tronqué (sous-partie [II.3.1](#)) pour lequel nous montrerons l'existence d'une solution faible qui plus est physiquement admissible (sous-partie [II.3.6](#)). Le déroulement de la preuve de l'existence est classique (voir [Bendahmane and Langlais, 2010](#); [Boyer and Fabrie, 2005](#); [Evans, 2010](#); [Lions, 1969](#), par exemple). Tout d'abord le problème est approché en utilisant la méthode de Faedo-Galerkin, ensuite nous montrons qu'il existe une solution à ce problème approché, enfin à l'aide d'estimations d'énergie nous obtenons la convergence des solutions du problème approché vers une solution faible du problème tronqué. *La principale difficulté avec ce modèle provient du fait que*

*l'équation en  $u_3$  n'admet pas de termes spatiaux alors que le gradient de  $u_3$  doit être contrôlé pour obtenir un résultat de convergence faible.*

## II.1 Le problème

Soit un temps  $T$  strictement positif et un domaine  $\Omega$  ouvert borné de  $R^d$ ,  $d = 2$  ou  $3$ . Nous noterons  $Q_T = ]0, T[ \times \Omega$ . Nous allons étudier le modèle général **I.23** défini par les quatre équations suivantes :

$$\partial_t u_1 - \operatorname{div} (\Lambda_1(u_3) \nabla u_1) + \operatorname{div} (V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) = f_1(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{II.1})$$

$$\partial_t u_2 = f_2(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{II.2})$$

$$\partial_t u_3 = f_3(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{II.3})$$

$$\partial_t u_4 - \operatorname{div} (\Lambda_2(u_3) \nabla u_4) = f_4(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{II.4})$$

pour tout  $(t, x) \in Q_T$ . Les fonctions  $f_1, f_2, f_3$  et  $f_4$  sont définies par l'équation **(I.25)** où les fonctions  $\Lambda_1, V, \chi, K_1, \chi_1, H, K_2, \chi_2, P_1, \Lambda_2$  et  $P_2$  vérifient les propriétés **(P1)-(P12)**.

Les équations **(II.1)-(II.4)** sont complétées par la donnée d'une condition initiale

$$(u_1(0, x), u_2(0, x), u_3(0, x), u_4(0, x)) = (u_1^0(x), u_2^0(x), u_3^0(x), u_4^0(x)) \quad (\text{II.5})$$

pour tout  $x \in \Omega$  et par la donnée de conditions aux limites de type Neumann homogène

$$(\Lambda_1(u_3) \nabla u_1 - V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (\text{II.6})$$

$$\Lambda_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (\text{II.7})$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$  où le vecteur  $\mathbf{n}$  désigne la normale à  $\partial\Omega$  sortant de  $\Omega$ .

Comme précédemment, nous noterons par  $u$  le vecteur solution  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  et par  $u^0$  la condition initiale  $(u_1^0, u_2^0, u_3^0, u_4^0)$ . Nous voulons montrer qu'il existe au moins une solution faible physiquement admissible à ce modèle. Nous allons introduire deux définitions de solutions faibles physiquement admissibles pour la région  $A_g$  définie à la proposition **I.1**,

$$\mathcal{A}_g = [0, \overline{u_1}] \times [0, \overline{u_2}] \times [0, \overline{u_3}] \times [0, \overline{u_4}]$$

$$\text{avec } \overline{u_2} \geq \frac{\rho \overline{u_1}}{\delta_1} \max_{u_4 \in [0, \overline{u_4}]} H(u_4) \text{ et } \overline{u_4} \geq \frac{\overline{u_2}}{\delta_2} \max_{u_4 \in [0, \overline{u_4}]} P_2(u_4).$$

**Définition II.1** (Solution faible physiquement admissible). Une fonction  $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$  est une solution faible physiquement admissible du modèle (équations **(II.1)-(II.7)**) si elle vérifie :

## II.1. Le problème

---

- (i)  $u \in (L^2(]0, T[, H^1(\Omega)))^4$
- (ii)  $u(t, x) \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .
- (iii)  $(\frac{du_1}{dt}, \frac{du_4}{dt}) \in (L^2(]0, T[, H^1(\Omega)'))^2$ ,  $(\frac{du_2}{dt}, \frac{du_3}{dt}) \in (L^2(Q_T))^2$ .
- (iv) Pour toutes les fonctions  $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$  et  $\varphi_4$  appartenant à  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega))$ ,  $u$  satisfait les équations suivantes

$$\int_0^T \left\langle \frac{du_1}{dt}, \varphi_1 \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt + \int_{Q_T} (\Lambda_1(u_3) \nabla u_1 - V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) \cdot \nabla \varphi_1 dx dt = \int_{Q_T} f_1(u) \varphi_1 dx dt, \quad (\text{II.8})$$

$$\int_{Q_T} \varphi_2 \frac{du_2}{dt} dx dt = \int_{Q_T} f_2(u) \varphi_2 dx dt, \quad (\text{II.9})$$

$$\int_{Q_T} \varphi_3 \frac{du_3}{dt} dx dt = \int_{Q_T} f_3(u) \varphi_3 dx dt, \quad (\text{II.10})$$

$$\int_0^T \left\langle \frac{du_4}{dt}, \varphi_4 \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt + \int_{Q_T} \Lambda_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \nabla \varphi_4 dx dt = \int_{Q_T} f_4(u) \varphi_4 dx dt. \quad (\text{II.11})$$

- (v)  $u(0, x) = u^0(x)$  presque partout dans  $\Omega$ .

**Définition II.2** (Solution faible physiquement admissible). Une fonction  $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$  est une solution faible physiquement admissible du modèle (équations (II.1)-(II.7)) si elle vérifie :

- (i)  $u \in (L^2(]0, T[, H^1(\Omega)))^4$
- (ii)  $u(t, x) \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .
- (iii) Pour toutes les fonctions  $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$  et  $\varphi_4$  appartenant à  $H^1(\Omega)$ ,  $u$  satisfait les équations suivantes dans  $\mathcal{D}'(]0, T[)$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_1 u_1 dx + \int_{\Omega} (\Lambda_1(u_3) \nabla u_1 - V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) \cdot \nabla \varphi_1 dx = \int_{\Omega} f_1(u) \varphi_1 dx, \quad (\text{II.12})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_2 u_2 dx = \int_{\Omega} f_2(u) \varphi_2 dx, \quad (\text{II.13})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_3 u_3 \, dx = \int_{\Omega} f_3(u) \varphi_3 \, dx, \quad (\text{II.14})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_4 u_4 \, dx + \int_{\Omega} \Lambda_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \nabla \varphi_4 \, dx = \int_{\Omega} f_4(u) \varphi_4 \, dx. \quad (\text{II.15})$$

(iv)  $u(0, x) = u^0(x)$  presque partout dans  $\Omega$ .

*Remarque II.1.* La première définition [II.1](#) avec des fonctions test dépendant du temps et de l'espace est la plus habituelle. Elle se rapproche de la définition de solution faible utilisée dans le chapitre [III](#) dans le cas discret. Cette première définition et celle du cas discret (définition [III.1](#)) sont probablement équivalente mais il reste du travail pour le démontrer rigoureusement. La deuxième définition [II.2](#) avec des fonctions test dépendant seulement de l'espace est moins classique mais particulièrement adaptée pour la démonstration d'existence qui va suivre. La première et la deuxième définition sont équivalentes (montré en détails dans [Boyer and Fabrie \(2005\)](#)). La continuité (faible pour la deuxième définition) en temps (à valeur  $L^2(\Omega)$ ) est assurée dans les deux cas suivant des arguments classiques d'analyse fonctionnelle (voir [Boyer and Fabrie \(2005\)](#)).

## II.2 Le théorème d'existence de solutions faibles physiquement admissibles

**Théorème II.1.** *Soit une fonction  $u^0$  tel que  $u^0(x) \in \mathcal{A}_g$  pour presque tout  $x \in \Omega$ ,  $(u_1^0, u_4^0) \in (L^2(\Omega))^2$  et  $(u_2^0, u_3^0) \in (H^1(\Omega))^2$  alors il existe une solution faible physiquement admissible (au sens de la définition [II.2](#)) au modèle (équations [\(II.1\)](#)-[\(II.7\)](#)).*

La preuve de ce théorème est déroulée dans la partie suivante. Elle se fait en passant par un modèle tronqué.

## II.3 Preuve du théorème

### II.3.1 Le modèle tronqué

Soit  $Z$  la fonction de troncature définie de la façon suivante  $Z_{[a,b]}(r) = \max(a, \min(b, r))$  avec  $a \leq b$ . Pour simplifier les notations, nous utiliserons les notations suivantes  $\tilde{u}_1 = Z_{[0, \bar{u}_1]}(u_1)$ ,  $\tilde{u}_2 = Z_{[0, \bar{u}_2]}(u_2)$ ,  $\tilde{u}_3 = Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_3)$ ,  $\tilde{u}_4 = Z_{[0, \bar{u}_4]}(u_4)$  et  $\tilde{u} = (\tilde{u}_1, \tilde{u}_2, \tilde{u}_3, \tilde{u}_4)$ .

*Remarque II.2.* Les troncatures utilisées sont définies de façon à ce que  $\tilde{u} \in \mathcal{A}_g$ .

### II.3. Preuve du théorème

Le modèle tronqué est composé des quatre équations suivantes complétées par une condition initiale et des conditions de bords :

$$\partial_t u_1 - \operatorname{div} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1 \right) + \operatorname{div} \left( \tilde{V}(u_3) \tilde{\chi}(u_1) \nabla u_3 \right) = \tilde{f}_1(u), \quad (\text{II.16})$$

$$\partial_t u_2 = \tilde{f}_2(u), \quad (\text{II.17})$$

$$\partial_t u_3 = \tilde{f}_3(u), \quad (\text{II.18})$$

$$\partial_t u_4 - \operatorname{div} \left( \tilde{\Lambda}_2(u_3) \nabla u_4 \right) = \tilde{f}_4(u), \quad (\text{II.19})$$

pour tout  $(t, x) \in Q_T$ ,

$$u(0, x) = (Z_{[0, \bar{u}_1]}(u_1^0(x)), Z_{[0, \bar{u}_2]}(u_2^0(x)), Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_3^0(x)), Z_{[0, \bar{u}_4]}(u_4^0(x))), \quad (\text{II.20})$$

pour tout  $x \in \Omega$ ,

$$\left( \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1 - \tilde{V}(u_3) \tilde{\chi}(u_1) \nabla u_3 \right) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (\text{II.21})$$

$$\tilde{\Lambda}_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (\text{II.22})$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$ . Les fonctions tronquées sont définies de la façon suivante :  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) = \Lambda_1(\tilde{u}_3)$ ,  $\tilde{\Lambda}_2(u_3) = \Lambda_2(\tilde{u}_3)$ ,  $\tilde{V}(u_3) = V(\tilde{u}_3)$ ,  $\tilde{\chi}(u_1) = \chi(\tilde{u}_1)$  et  $\tilde{f}_i(u) = f_i(\tilde{u})$ ,  $i = 1 \dots 4$ . De la même façon nous définissons  $\tilde{K}_1(u_3) = K_1(\tilde{u}_3)$ ,  $\tilde{\chi}_1(u_1) = \chi_1(\tilde{u}_1)$ ,  $\tilde{H}(u_4) = H(\tilde{u}_4)$ ,  $\tilde{K}_2(u_3) = K_2(\tilde{u}_3)$ ,  $\tilde{\chi}_2(u_2) = \chi_2(\tilde{u}_2)$ ,  $\tilde{P}_1(u_3) = P_1(\tilde{u}_3)$  et  $\tilde{P}_2(u_4) = P_2(\tilde{u}_4)$ .

*Remarque II.3.* La solution  $\tilde{u}$  et les fonctions tronquées  $\tilde{\Lambda}_1$ ,  $\tilde{\Lambda}_2$ ,  $\tilde{V}$ ,  $\tilde{\chi}$  et  $\tilde{f}_i$  ( $i = 1 \dots 4$ ) sont définies de telle façon que si  $u \in A_g$  alors  $\tilde{u} = u$ ,  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) = \Lambda_1(u_3)$ ,  $\tilde{\Lambda}_2(u_3) = \Lambda_2(u_3)$ ,  $\tilde{V}(u_3) = V(u_3)$ ,  $\tilde{\chi}(u_1) = \chi(u_1)$  et  $\tilde{f}_i(u) = f_i(u)$ ,  $i = 1 \dots 4$ . Par conséquent si  $u \in A_g$  alors le modèle tronqué est le même que le modèle initial.

Les fonctions tronquées vérifient la proposition et le corolaire suivants :

**Proposition II.1.** *Les fonctions  $\tilde{\Lambda}_1$ ,  $\tilde{\Lambda}_2$ ,  $\tilde{V}$ ,  $\tilde{\chi}$ ,  $\tilde{K}_1$ ,  $\tilde{\chi}_1$ ,  $\tilde{H}$ ,  $\tilde{K}_2$ ,  $\tilde{\chi}_2$ ,  $\tilde{P}_1$  et  $\tilde{P}_2$  sont bornées et lipschitziennes sur  $\mathbb{R}$ .*

**Corolaire II.2.** *Les fonctions  $\tilde{f}_i$ ,  $i = 1 \dots 4$ , sont bornées et lipschitziennes sur  $\mathbb{R}^4$ .*

*Preuve de la proposition II.1.* Le raisonnement est identique pour toutes les fonctions, nous allons seulement prouver que la fonction  $\tilde{\Lambda}_1$  est bornée et lipschitzienne sur  $\mathbb{R}$ . D'après la proposition (P1), la fonction  $\Lambda_1$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[0, \bar{u}_3]$  donc elle est bornée sur  $[0, \bar{u}_3]$ . Or  $Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_3) \in [0, \bar{u}_3]$  pour tout  $u_3 \in \mathbb{R}$  donc la fonction  $\tilde{\Lambda}_1$ , définie par  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) = \Lambda_1(Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_3))$ , est bornée sur  $\mathbb{R}$ .

Puisque la fonction  $\Lambda_1$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[0, \bar{u}_3]$ , elle est lipschitzienne sur  $[0, \bar{u}_3]$ . Soit  $x \in \mathbb{R}$  et  $y \in \mathbb{R}$ ,

$$\left| \tilde{\Lambda}_1(x) - \tilde{\Lambda}_1(y) \right| = \left| \Lambda_1(Z_{[0, \bar{u}_3]}(x)) - \Lambda_1(Z_{[0, \bar{u}_3]}(y)) \right|.$$

Puisque  $Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_3) \in [0, \bar{u}_3]$  pour tout réel  $u_3 \in \mathbb{R}$  et la fonction  $\Lambda_1$  est lipschitzienne (de constante de Lipschitz notée  $L_{\Lambda_1}$ ) sur  $[0, \bar{u}_3]$ , nous obtenons

$$\left| \tilde{\Lambda}_1(x) - \tilde{\Lambda}_1(y) \right| \leq L_{\Lambda_1} \left| Z_{[0, \bar{u}_3]}(x) - Z_{[0, \bar{u}_3]}(y) \right|.$$

Or  $\left| Z_{[0, \bar{u}_3]}(x) - Z_{[0, \bar{u}_3]}(y) \right| \leq |x - y|$ . Donc  $\tilde{\Lambda}_1$  est lipschitzienne sur  $\mathbb{R}$ .  $\square$

La définition de solution faible est étendue de façon naturelle au modèle tronqué.

**Définition II.3** (Solution faible). Une fonction  $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$  est une solution faible du modèle tronqué (équations (II.16)-(II.22)) si elle vérifie :

- (i)  $u \in (L^2(]0, T[, H^1(\Omega)))^4$
- (ii) Pour toutes les fonctions  $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$  et  $\varphi_4$  appartenant à  $H^1(\Omega)$ ,  $u$  satisfait les équations suivantes dans  $\mathcal{D}'(]0, T[)$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_1 u_1 \, dx + \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1 - \tilde{V}(u_3) \tilde{\chi}(u_1) \nabla u_3 \right) \cdot \nabla \varphi_1 \, dx \\ = \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u) \varphi_1 \, dx, \end{aligned} \quad (\text{II.23})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_2 u_2 \, dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_2(u) \varphi_2 \, dx, \quad (\text{II.24})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_3 u_3 \, dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_3(u) \varphi_3 \, dx, \quad (\text{II.25})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_4 u_4 \, dx + \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \nabla \varphi_4 \, dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_4(u) \varphi_4 \, dx. \quad (\text{II.26})$$

- (iii)  $u(0, x) = u^0(x)$  presque partout dans  $\Omega$ .

Il s'agit de la définition II.2 appliquée au modèle tronqué sans la notion de solution physiquement admissible.

Pour le modèle tronqué nous allons montrer les théorèmes suivants :

**Théorème II.2.** Soit une fonction  $u^0$  tel que  $u^0(x) \in \mathcal{A}_g$  pour presque tout  $x \in \Omega$ ,  $(u_1^0, u_4^0) \in (L^2(\Omega))^2$  et  $(u_2^0, u_3^0) \in (H^1(\Omega))^2$  alors il existe une solution faible (au sens de la définition II.3) au modèle tronqué (équations (II.16)-(II.22)).

**Théorème II.3.** Soit une fonction  $u^0$  tel que  $u^0(x) \in \mathcal{A}_g$ . Si  $u$  est une solution faible du modèle tronqué alors  $u \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .

*Preuve du théorème II.1.* La preuve du théorème découle directement des deux théorèmes précédents. En effet la solution faible physiquement admissible du modèle tronqué est aussi une solution faible physiquement admissible du modèle non tronqué. Le premier point est identique pour les deux définitions II.2 et II.3. Le deuxième point de la définition II.2 est une conséquence directe du théorème II.3. La solution  $u$  vérifie les équations (II.23)-(II.26). Or d'après le théorème II.3,  $u(t, x) \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$  donc  $\tilde{u} = u$ ,  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) = \Lambda_1(u_3)$ ,  $\tilde{\Lambda}_2(u_3) = \Lambda_2(u_3)$ ,  $\tilde{V}(u_3) = V(u_3)$ ,  $\tilde{\chi}(u_1) = \chi(u_1)$  et  $\tilde{f}_i(u) = f_i(u)$ ,  $i = 1..4$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$  (remarque II.3). Ainsi la fonction  $u$  vérifie les équations (II.12)-(II.15).  $\square$

La schéma de la preuve du théorème II.2 est classique. Tout d'abord nous allons introduire un problème approché à l'aide des approximations de Faedo-Galerkin (sous-partie II.3.2). Ensuite nous montrerons en utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz qu'il existe une unique solution au problème approché (sous-partie II.3.3). Enfin à l'aide d'estimations d'énergie (sous-partie II.3.4) nous obtiendrons le résultat de convergence (sous-partie II.3.5).

Le théorème II.3 sera prouvé dans la sous-partie II.3.6.

## II.3.2 Approximations de Faedo-Galerkin

Nous allons construire des solutions approchées à l'aide de la méthode de Faedo-Galerkin. D'après le livre d'Allaire (2005) (corollaire 7.3.7), il existe une base hilbertienne  $(w_j)_{j \geq 1}$  de  $L^2(\Omega)$  telle que pour tout  $j$ ,  $w_j \in H^1(\Omega)$  et

$$\begin{cases} -\Delta w_j = \lambda_j w_j, \forall x \in \Omega, \\ \nabla w_j \cdot \mathbf{n} = 0, \forall x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

De plus, cette base hilbertienne  $(w_j)_{j \geq 1}$  est une base orthogonale de  $H^1(\Omega)$ . Nous avons  $-\Delta \Delta w_j = \lambda_j \Delta w_j = -\lambda_j^2 w_j$ , or  $w_j \in L^2$  donc  $w_j \in H^2(\Omega)$ . Cela implique que  $w_j \in L^\infty(\Omega)$  (voir Brezis, 1983).

Soit  $H_N(\Omega) := \langle w_1, \dots, w_N \rangle$ , l'espace vectoriel engendré par les  $N$  premières fonctions de la base  $(w_j)_{j \geq 1}$ . Notons par  $P_N$  la projection orthogonale d'un élément de  $H^1(\Omega)$  sur  $H_N(\Omega)$  pour le produit scalaire sur  $H^1(\Omega)$ . Remarquons que la norme de la projection  $P_N$  est égale à un.

Le problème approché consiste à trouver  $u^N \in (\mathcal{C}^1([0, T[, H_N(\Omega)))^4$  sous la forme

$$u^N(t) = \begin{pmatrix} u_1^N(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_{1,j}^N(t) w_j(x) \\ u_2^N(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_{2,j}^N(t) w_j(x) \\ u_3^N(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_{3,j}^N(t) w_j(x) \\ u_4^N(t) = \sum_{j=1}^N \alpha_{4,j}^N(t) w_j(x) \end{pmatrix}$$

solution du système d'équations (II.27)-(II.31) suivant pour toutes les fonctions  $\varphi_1^N$ ,  $\varphi_2^N$ ,  $\varphi_3^N$  et  $\varphi_4^N$  appartenant à  $H_N(\Omega)$  :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_1^N u_1^N dx + \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \nabla u_1^N - \tilde{V}(u_3^N) \tilde{\chi}(u_1^N) \nabla u_3^N \right) \cdot \nabla \varphi_1^N dx \\ = \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) \varphi_1^N dx, \end{aligned} \quad (\text{II.27})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_2^N u_2^N dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_2(u^N) \varphi_2^N dx, \quad (\text{II.28})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_3^N u_3^N dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_3(u^N) \varphi_3^N dx, \quad (\text{II.29})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} \varphi_4^N u_4^N dx + \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_2(u_3^N) \nabla u_4^N \cdot \nabla \varphi_4^N dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_4(u^N) \varphi_4^N dx, \quad (\text{II.30})$$

$$u^N(0, x) = P_N(u^0(x)). \quad (\text{II.31})$$

En prenant  $\varphi_1^N = w_j$ ,  $\varphi_2^N = w_j$ ,  $\varphi_3^N = w_j$  et  $\varphi_4^N = w_j$  pour  $j$  allant de 1 à  $N$ , nous obtenons un système équivalent au précédent composé de  $4N$  équations (II.32)-(II.35) et d'une condition initiale (II.36).

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} w_j u_1^N dx + \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \nabla u_1^N - \tilde{V}(u_3^N) \tilde{\chi}(u_1^N) \nabla u_3^N \right) \cdot \nabla w_j dx \\ = \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) w_j dx, \quad j = 1, \dots, N \end{aligned} \quad (\text{II.32})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} w_j u_2^N dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_2(u^N) w_j dx, \quad j = 1, \dots, N \quad (\text{II.33})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} w_j u_3^N dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_3(u^N) w_j dx, \quad j = 1, \dots, N \quad (\text{II.34})$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} w_j u_4^N dx + \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_2(u_3^N) \nabla u_4^N \cdot \nabla w_j dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_4(u^N) w_j dx, \quad j = 1, \dots, N \quad (\text{II.35})$$

$$u^N(0, x) = P_N(u^0(x)). \quad (\text{II.36})$$

Le problème revient à trouver  $y(t) = (\alpha_{1,j}^N(t), \alpha_{2,j}^N(t), \alpha_{3,j}^N(t), \alpha_{4,j}^N(t))_{j=1, \dots, N}$  solution du problème de Cauchy

$$\begin{cases} y'(t) = G(y(t)) \\ y(0) \text{ donnée} \end{cases} \quad (\text{II.37})$$

où

$$\begin{aligned} G : \mathbb{R}^{4N} &\rightarrow \mathbb{R}^{4N} \\ y &\mapsto (g_{1,j}(y), g_{2,j}(y), g_{3,j}(y), g_{4,j}(y))_{j=1, \dots, N} \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned}
 g_{1,j}(y) &= \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) w_j \, dx - \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \nabla u_1^N - \tilde{V}(u_3^N) \tilde{\chi}(u_1^N) \nabla u_3^N \right) \cdot \nabla w_j \, dx, \\
 g_{2,j}(y) &= \int_{\Omega} \tilde{f}_2(u^N) w_j \, dx, \\
 g_{3,j}(y) &= \int_{\Omega} \tilde{f}_3(u^N) w_j \, dx, \\
 g_{4,j}(y) &= \int_{\Omega} \tilde{f}_4(u^N) w_j \, dx - \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_2(u_3^N) \nabla u_4^N \cdot \nabla w_j \, dx.
 \end{aligned}$$

### II.3.3 Solution du problème approché

**Proposition II.3.** *Il existe un temps  $0 < T_N \leq T$  tel qu'il existe une unique fonction  $y \in \mathcal{C}^1([0, T_N[)$  solution maximale du problème de Cauchy (II.37).*

*Preuve de la proposition II.3.* Nous allons prouver que la fonction  $G$  est localement lipschitzienne pour pouvoir appliquer le théorème de Cauchy-Lipschitz.

Les fonctions  $g_{1,j}$  sont localement lipschitziennes. Ce résultat est obtenu en utilisant le fait que la fonction  $\tilde{f}_1$  est lipschitzienne sur  $\mathbb{R}^4$  (corollaire II.2), le fait que  $ab - cd = (a - c)b + c(b - d)$ , le fait que les fonctions  $\tilde{\Lambda}_1$ ,  $\tilde{V}$  et  $\tilde{\chi}$  sont bornées et lipschitziennes (proposition II.1), le fait que les fonctions  $w_k \in H^1(\Omega) \cup L^\infty(\Omega)$  forment une base orthogonale de  $L^2(\Omega)$  et en utilisant l'inégalité d'Hölder. Avec un raisonnement similaire, nous obtenons que les fonctions  $g_{2,j}$ ,  $g_{3,j}$  et  $g_{4,j}$  sont localement lipschitziennes.

Donc la fonction  $G$  est localement lipschitzienne. Par le théorème de Cauchy-Lipschitz, il existe un temps  $0 < T_N \leq T$  tel qu'il existe une unique solution maximale sur  $[0, T_N[$  du problème de Cauchy (II.37).  $\square$

Il s'agit maintenant de montrer que  $T_N = T$ . Cela provient des estimations d'énergie suivantes et du théorème de sortie de tout compact.

### II.3.4 Estimations d'énergie

**Lemme II.4.** *Soit une fonction  $u^0$  tel que  $u^0(x) \in \mathcal{A}_g$  pour presque tout  $x \in \Omega$ ,  $(u_1^0, u_4^0) \in (L^2(\Omega))^2$  et  $(u_2^0, u_3^0) \in (H^1(\Omega))^2$ . Soit  $(u^N)_{N \geq 1}$  les solutions uniques du problème (II.27)-(II.31), les estimations suivantes sont vérifiées :*

- Dans  $(L^\infty(]0, T[, L^2(\Omega)))^4$ , la suite  $(u^N)_{N \geq 1}$  est bornée indépendamment de  $N$ .
- Dans  $(L^2(]0, T[, H^1(\Omega)))^4$ , la suite  $(u^N)_{N \geq 1}$  est bornée indépendamment de  $N$ .

- Dans  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')$ , les suites  $(\frac{du_i^N}{dt})_{N \geq 1}$  sont bornées indépendamment de  $N$  pour  $i = 1$  et  $4$ .
- Dans  $L^2(Q_T)$ , les suites  $(\frac{du_i^N}{dt})_{N \geq 1}$  sont bornées indépendamment de  $N$  pour  $i = 2$  et  $3$ .

*Preuve des deux premiers points du lemme II.4.* Pour rappel, les solutions  $u^N \in (\mathcal{C}^1([0, T_N[, H_N(\Omega)))^4$ .

Pour contrôler le gradient de  $u_1^N$ , la fonction test  $\varphi_1^N$  est remplacée par  $u_1^N$  dans l'équation (II.27).

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} u_1^N \frac{du_1^N}{dt} dx + \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \nabla u_1^N - \tilde{V}(u_3^N) \tilde{\chi}(u_1^N) \nabla u_3^N \right) \cdot \nabla u_1^N dx \\ = \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) u_1^N dx. \end{aligned}$$

La fonction  $\tilde{f}_1$  est bornée sur  $\mathbb{R}^4$  par  $M_{f_1}$  (corollaire II.2) donc  $\int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) u_1^N dx \leq M_{f_1} \int_{\Omega} |u_1^N| dx$ . Or d'après l'inégalité de Cauchy-Schwarz et l'inégalité de Young ( $ab \leq \frac{1}{2}(a^2 + b^2)$ ), l'inégalité suivante est obtenue  $\int_{\Omega} \tilde{f}_1(u^N) u_1^N dx \leq \frac{M_{f_1}}{2} \left( \|u_1^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + |\Omega| \right)$  où  $|\Omega|$  représente la mesure de Lebesgue  $d$ -dimensionnelle de  $\Omega$ . En utilisant le fait que  $u_1^N \frac{du_1^N}{dt} = \frac{1}{2} \frac{d}{dt} |u_1^N|^2$ , que  $\tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \geq \Lambda_{1,0} > 0$  pour tout  $u_3^N$  (propriété (P1)) et que les fonctions  $\tilde{V}$  et  $\tilde{\chi}$  sont bornées sur  $\mathbb{R}$  (proposition II.1), nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_1^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \Lambda_{1,0} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq C_1 \int_{\Omega} |\nabla u_3^N \cdot \nabla u_1^N| dx + \frac{M_{f_1}}{2} \|u_1^N\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ + \frac{M_{f_1}}{2} |\Omega| \end{aligned}$$

avec  $C_1 = \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |V(u_3)| \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi(u_1)|$ . Par l'inégalité de Cauchy-Schwarz et l'inégalité de Young, nous pouvons obtenir

$$C_1 \int_{\Omega} |\nabla u_3^N \cdot \nabla u_1^N| dx \leq \frac{\Lambda_{1,0}}{4} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \frac{C_1^2}{\Lambda_{1,0}} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2.$$

Cela donne

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_1^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{3\Lambda_{1,0}}{4} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq \frac{C_1^2}{\Lambda_{1,0}} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \\ + \frac{M_{f_1}}{2} \|u_1^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{M_{f_1}}{2} |\Omega|. \quad (\text{II.38}) \end{aligned}$$

### II.3. Preuve du théorème

---

Il est par conséquent nécessaire de contrôler le gradient de  $u_3^N$  pour pouvoir contrôler le gradient de  $u_1^N$ .

Le gradient de  $u_3^N$  est plus difficile à contrôler car l'équation en  $u_3$  n'admet pas de termes spatiaux. Pour pouvoir contrôler le gradient de  $u_3^N$ , nous considérons  $\varphi_3^N = -\Delta u_3^N$  comme fonction test dans l'équation (II.29). Cela donne

$$-\int_{\Omega} \Delta u_3^N \frac{du_3^N}{dt} dx = -\int_{\Omega} \tilde{f}_3(u^N) \Delta u_3^N dx.$$

Or  $-\int_{\Omega} \Delta u_3^N \frac{du_3^N}{dt} dx = \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2$  car  $\nabla w_j \cdot \mathbf{n} = 0$  pour tout  $j = 1 \dots N$  et pour tout  $x \in \partial\Omega$ .

*Remarque II.4.* Nous allons montrer que la fonction  $\tilde{f}_3(u^N)$  appartient à  $H^1(\Omega)$ . Notons  $T$  la fonction de troncature qui à un élément  $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$  de  $\mathbb{R}^4$  associe le vecteur  $(T_1(u), T_2(u), T_3(u), T_4(u))$  où  $T_i(u) = \max(0, \min(u_i, \bar{u}_i))$ ,  $i = 1..4$ . Les fonctions  $T_i \in H^1(\mathbb{R}^4)$  avec pour  $j = 1..4$  et pour presque tout  $u \in \mathbb{R}^4$  :  $\partial_j T_i(u) = \delta_{ij} \mathbf{1}_{]0, \bar{u}_i[}(u_i)$  où  $\delta_{ij}$  est le symbole de Kronecker et  $\mathbf{1}_X$  est la fonction caractéristique de  $X$ . Nous pouvons calculer les dérivées de  $\tilde{f}_3 = f_3 \circ T$  de la manière suivante (pour  $i = 1..4$ ) :

$$\partial_i \tilde{f}_3(u) = \partial_i f_3 \circ T(u) = \sum_{j=1}^4 \partial_j f_3(T(u)) \partial_i T_j(u) = \partial_i f_3(T(u)) \mathbf{1}_{]0, \bar{u}_i[}(u_i)$$

pour presque tout  $u \in \mathbb{R}^4$ . Or la fonction  $f_3$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $\mathcal{A}_g$  (remarque I.3) et  $T(u) \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $u \in \mathbb{R}^4$  donc  $\partial_i \tilde{f}_3 \in L^\infty(\mathbb{R}^4)$ . Or  $\tilde{f}_3 \in L^\infty(\mathbb{R}^4)$  donc  $\tilde{f}_3 \in W^{1,\infty}(\mathbb{R}^4)$ . Puisque le domaine  $\Omega$  est borné et que  $u^N \in H^1(\Omega)$  alors  $\tilde{f}_3(u^N) \in H^1(\Omega)$  et  $\partial_k \tilde{f}_3(u^N(x)) = \sum_{j=1}^4 \partial_j \tilde{f}_3(u^N(x)) \partial_k u_j(x)$  pour  $k = 1..d$  et pour presque tout  $x \in \mathbb{R}^d$ .

En intégrant par partie le second membre de l'égalité ci-dessus, il vient :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 = \int_{\Omega} \nabla \tilde{f}_3(u^N) \cdot \nabla u_3^N dx.$$

De la remarque précédente nous en déduisons qu'il existe une constante  $C_{f_3} = \max_{i=1..4} \partial_i \tilde{f}_3(u^N)$  telle que :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq C_{f_3} \sum_{i=1}^4 \int_{\Omega} |\nabla u_i^N \cdot \nabla u_3^N| dx.$$

En utilisant l'inégalité de Cauchy-Schwarz, nous déduisons

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 &\leq \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \frac{C_{f_3}}{2} \|\nabla u_2^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \\ &\quad + a_0 \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \|\nabla u_4^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2, \end{aligned} \quad (\text{II.39})$$

$$\text{où } a_0 = \frac{2C_{f_3}^2}{\Lambda_{1,0}} + \frac{C_{f_3}^2}{\Lambda_{2,0}} + \frac{3C_{f_3}}{2}.$$

Dans l'estimation précédente, nous devons contrôler le gradient de  $u_2$ . De façon similaire au contrôle du gradient de  $u_3$ , l'estimation suivante est obtenue

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u_2^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 &\leq \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + a_1 \|\nabla u_2^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \\ &\quad + \frac{C_{f_2}}{2} \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \|\nabla u_4^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2, \end{aligned} \quad (\text{II.40})$$

$$\text{où } a_1 = \frac{2C_{f_2}^2}{\Lambda_{1,0}} + \frac{C_{f_2}^2}{\Lambda_{2,0}} + \frac{3C_{f_2}}{2}.$$

Nous devons aussi contrôler le gradient de  $u_4$ . De façon similaire au contrôle du gradient de  $u_1$ , l'estimation suivante est obtenue

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_4^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \Lambda_{2,0} \|\nabla u_4^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq \frac{f_4}{2} \|u_4^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{M_{f_4}}{2} |\Omega|. \quad (\text{II.41})$$

Pour obtenir des estimations sur  $u_2^N$  et sur  $u_3^N$ , les fonctions test  $\varphi_2^N$  de l'équation II.28 et  $\varphi_3^N$  de l'équation II.29 sont remplacées respectivement par  $u_2^N$  et  $u_3^N$ . Les estimations suivantes sont obtenues

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_2^N\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{M_{f_2}}{2} \|u_2^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{M_{f_2}}{2} |\Omega| \quad (\text{II.42})$$

et

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_3^N\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{M_{f_3}}{2} \|u_3^N\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{M_{f_3}}{2} |\Omega|. \quad (\text{II.43})$$

En additionnant les équations (II.38)-(II.43), nous obtenons

$$y'(t) + \Lambda_{1,0} \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \Lambda_{2,0} \|\nabla u_4^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq C_2 y(t) + C_3 \quad (\text{II.44})$$

avec

$$\begin{aligned} y(t) &= \|u_1^N(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_2^N(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_3^N(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_4^N(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ &\quad + \|\nabla u_2^N(t)\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \|\nabla u_3^N(t)\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \end{aligned}$$

### II.3. Preuve du théorème

---

$$\text{et } C_2 = \max \left( M_{f_1}, M_{f_2}, M_{f_3}, M_{f_4}, \frac{2C_1^2}{\Lambda_{1,0}}, C_{f_3} + 2a_1, C_{f_2} + 2a_0 \right)$$

$$\text{et } C_3 = (M_{f_1} + M_{f_2} + M_{f_3} + M_{f_4}) |\Omega|.$$

Ainsi, nous avons notamment l'inéquation différentielle suivante

$$\begin{cases} y'(t) \leq C_2 y(t) + C_3 \\ y(0) \text{ donnée.} \end{cases}$$

En multipliant cette inéquation par  $\exp(-C_2 t)$  puis en intégrant entre 0 et  $t$  ( $t \in [0, T_N]$ ), nous obtenons

$$y(t) \leq y(0) \exp(C_2 t) + \frac{C_3}{C_2} (\exp(C_2 t) - 1) \leq a_2, \quad (\text{II.45})$$

avec  $a_2 = y(0) \exp(C_2 T) + \frac{C_3}{C_2} (\exp(C_2 T) - 1)$ . Puisque la projection  $P_N$  est orthogonale de norme égale à 1 dans  $H^1(\Omega)$ ,  $\|P_N(v^0)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|v^0\|_{L^2(\Omega)}^2$  et  $\|\nabla P_N(v^0)\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq \|v^0\|_{H^1(\Omega)}^2$  pour toute fonction  $v^0 \in H^1(\Omega)$ . Donc

$$y(0) \leq \|u_1^0\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_2^0\|_{H^1(\Omega)}^2 + \|u_3^0\|_{H^1(\Omega)}^2 + \|u_4^0\|_{L^2(\Omega)}^2.$$

Puisque  $(u_2^0, u_3^0) \in (H^1(\Omega))^2$  et  $(u_1^0, u_4^0) \in (L^2(\Omega))^2$  par hypothèse alors la valeur  $y(0)$  est majorée indépendamment de  $N$ . Donc la fonction  $y(t)$  est majorée indépendamment de  $N$  pour tout  $t \in [0, T_N]$ . Cela implique que la suite  $(u^N)_{N \geq 1}$  est bornée indépendamment de  $N$  dans  $(L^\infty([0, T_N], L^2(\Omega)))^4$  et que les suites  $(u_2^N)_{N \geq 1}$  et  $(u_3^N)_{N \geq 1}$  sont bornées indépendamment de  $N$  dans  $L^2([0, T_N], H^1(\Omega))$ .

En intégrant l'inégalité (II.44) sur  $[0, t[$  avec  $0 \leq t \leq T_N$  et en utilisant l'inéquation (II.45), nous obtenons que

$$\Lambda_{1,0} \int_0^t \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 + \Lambda_{2,0} \int_0^t \|\nabla u_4^N\|_{(L^2(\Omega))^d}^2 \leq y(0) + C_2 a_2 t + C_3 t.$$

Or  $t \leq T_N \leq T$  donc les suites  $(u_1^N)_{N \geq 1}$  et  $(u_4^N)_{N \geq 1}$  sont bornées indépendamment de  $N$  dans  $L^2([0, T_N], H^1(\Omega))$ .

Une conséquence de ces résultats est que les solutions sont bornées sur  $[0, T_N[$  indépendamment de  $N$  donc d'après le théorème de sortie de tout compact  $T_N = T$  et par conséquent cela prouve aussi les deux premiers points du lemme II.4.  $\square$

*Preuve du troisième point du lemme II.4.* Les solutions  $u_i^N$  sont de classe  $C^1([0, T])$  à valeurs dans  $H_N(\Omega)$ . Pour  $i = 1$  et 4, nous souhaitons montrer que les suites

$(\frac{du_i^N}{dt})_{N \geq 1}$  sont bornées indépendamment de  $N$  dans  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')$ . Soit  $\varphi_i \in L^2(]0, T[, H^1(\Omega))$ , alors

$$\int_0^T \left\langle \frac{du_i^N}{dt}, \varphi_i \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt = \int_0^T \left\langle \frac{du_i^N}{dt}, P_N(\varphi_i) \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt.$$

En prenant  $i = 1$ , grâce à l'équation (II.27) nous avons

$$\begin{aligned} \left| \int_0^T \left\langle \frac{du_1^N}{dt}, \varphi_1 \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt \right| &\leq \int_{Q_T} \left| \tilde{\Lambda}_1(u_3^N) \nabla u_1^N \cdot \nabla P_N(\varphi_1) \right| dx dt \\ &+ \int_{Q_T} \left| \tilde{V}(u_3^N) \tilde{\chi}(u_1^N) \nabla u_3^N \cdot \nabla P_N(\varphi_1) \right| dx dt + \int_{Q_T} \left| \tilde{f}_1(u^N) P_N(\varphi_1) \right| dx dt. \end{aligned}$$

En utilisant le fait que les fonctions  $\tilde{\Lambda}_1, \tilde{V}, \tilde{\chi}, \tilde{f}_1$  sont bornées, nous obtenons

$$\begin{aligned} \left| \int_0^T \left\langle \frac{du_1^N}{dt}, \varphi_1 \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt \right| &\leq C_4 \int_{Q_T} |\nabla u_1^N \cdot \nabla P_N(\varphi_1)| dx dt \\ &+ C_1 \int_{Q_T} |\nabla u_3^N \cdot \nabla P_N(\varphi_1)| dx dt + M_{f_1} \int_{Q_T} |P_N(\varphi_1)| dx dt \end{aligned}$$

avec  $C_4 = \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |\Lambda_1(u_3)|$ . En utilisant l'inégalité de Cauchy-Schwarz, l'inéquation suivante est obtenue

$$\begin{aligned} \left| \int_0^T \left\langle \frac{du_1^N}{dt}, \varphi_1 \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt \right| &\leq C_4 \|\nabla u_1^N\|_{(L^2(Q_T))^d} \|\nabla P_N(\varphi_1)\|_{(L^2(Q_T))^d} \\ &+ C_1 \|\nabla u_3^N\|_{(L^2(Q_T))^d} \|\nabla P_N(\varphi_1)\|_{(L^2(Q_T))^d} + M_{f_1} \sqrt{|\Omega|} \|P_N(\varphi_1)\|_{L^2(Q_T)}. \end{aligned}$$

Or  $\|P_N(v)\|_{L^2(\Omega)} \leq \|v\|_{L^2(\Omega)} \leq \|v\|_{H^1(\Omega)}$  et  $\|\nabla P_N(v)\|_{(L^2(\Omega))^d} \leq \|v\|_{H^1(\Omega)}$  pour toute fonction  $v \in H^1(\Omega)$ . Donc la norme sur  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')$  de  $\frac{du_1^N}{dt}$ ,

$$\left\| \frac{du_1^N}{dt} \right\|_{L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')} = \sup_{\varphi \neq 0} \frac{\left| \int_0^T \left\langle \frac{du_1^N}{dt}, \varphi \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} dt \right|}{\|\varphi\|_{L^2(]0, T[, H^1(\Omega))}}$$

est bornée indépendamment de  $N$  d'après les estimations obtenues aux deux premiers points du lemme II.4. En faisant de même pour  $i = 4$ , nous déduisons que la suite  $\frac{du_4^N}{dt}$  est bornée indépendamment de  $N$  dans  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')$ .  $\square$

*Preuve du quatrième point du lemme II.4.* Les solutions  $u_i^N$  sont de classe  $\mathcal{C}^1([0, T])$  à valeurs dans  $H_N(\Omega)$ . Pour  $i = 2$  et  $3$ , nous souhaitons montrer que les suites  $(\frac{du_i^N}{dt})_{N \geq 1}$

### II.3. Preuve du théorème

sont bornées indépendamment de  $N$  dans  $L^2(Q_T)$ . Pour  $i = 2$ , il suffit de prendre la fonction test  $\varphi_2^N$  égale à  $\frac{du_2^N}{dt}$  dans l'équation (II.28) puis d'intégrer en temps sur  $]0, T[$ . En utilisant l'inégalité de Cauchy-Schwarz cela donne

$$\begin{aligned} \int_{Q_T} \left| \frac{du_2^N}{dt} \right|^2 dx dt &= \int_{Q_T} \tilde{f}_2(u^N) \frac{du_2^N}{dt} dx dt \\ &\leq \left( \int_{Q_T} \left| \frac{du_2^N}{dt} \right|^2 dx dt \right)^{1/2} \left( \int_{Q_T} |\tilde{f}_2(u^N)|^2 dx dt \right)^{1/2}. \end{aligned}$$

Donc

$$\left\| \frac{du_2^N}{dt} \right\|_{L^2(Q_T)} \leq \left\| \tilde{f}_2(u^N) \right\|_{L^2(Q_T)} \leq M_{f_2}.$$

Donc la suite  $(\frac{du_2^N}{dt})_{N \geq 1}$  est bornée indépendamment de  $N$  dans  $L^2(Q_T)$ . De même pour la suite  $(\frac{du_3^N}{dt})_{N \geq 1}$ .  $\square$

#### II.3.5 Passage à la limite

**Lemme II.5.** Soit  $(u^N)_{N \geq 1}$  les solutions uniques du problème (II.27)-(II.31). Il existe une sous-suite encore notée  $(u^N)$  tel que

$$u^N \rightarrow u \quad \text{dans } (L^2(]0, T[, L^2(\Omega)))^4.$$

De plus  $u$  est une solution faible (au sens de la définition II.3) du problème tronqué.

*Preuve du lemme II.5.* L'espace dual de  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega))$  est l'espace  $L^2(]0, T[, H^1(\Omega)')$  (voir Diestel and Uhl, 1977, par exemple). Les estimations d'énergie du lemme II.4 impliquent les convergences suivantes

$$u^N \rightharpoonup u \quad \text{faiblement-} \star \quad \text{dans } (L^\infty([0, T[, L^2(\Omega)))^4, \quad (\text{II.46})$$

$$u^N \rightharpoonup u \quad \text{faiblement dans } (L^2([0, T[, H^1(\Omega)))^4, \quad (\text{II.47})$$

$$\nabla u_i^N \rightharpoonup \nabla u_i \quad \text{faiblement dans } (L^2(Q_T))^d \quad \text{pour } i = 1..4, \quad (\text{II.48})$$

$$\frac{du_i^N}{dt} \rightharpoonup \frac{du_i}{dt} \quad \text{faiblement dans } L^2(]0, T[, H^1(\Omega)') \quad \text{pour } i = 1 \text{ et } 4, \quad (\text{II.49})$$

$$\frac{du_i^N}{dt} \rightharpoonup \frac{du_i}{dt} \quad \text{faiblement dans } L^2(Q_T) \quad \text{pour } i = 2 \text{ et } 3, \quad (\text{II.50})$$

Les limites sont les mêmes par unicité de la limite pour la convergence au sens des distributions. Le théorème d'Aubin-Simon (Simon, 1987) avec l'injection compacte

$H^1(\Omega) \subset L^2(\Omega) \subset H^1(\Omega)'$  et les convergences (II.47), (II.49) et (II.50) implique la convergence forte d'une sous-suite  $u^N$  vers  $u$  dans  $(L^2(]0, T[, L^2(\Omega)))^4$ . Il reste à prouver que  $u$  est une solution faible du modèle tronqué. Le passage à la limite est classique maintenant que les résultats de convergence forte et de convergences faibles ont été obtenus (voir Lions, 1969, par exemple).  $\square$

### II.3.6 Principe du maximum

Dans cette sous-partie, nous allons montrer le théorème II.3 qui énonce que les solutions du modèle tronqué sont physiquement admissibles.

*Preuve du théorème II.3.* Nous utiliserons les notations suivantes,  $f^+ = \frac{|f| + f}{2}$  la partie positive d'une fonction  $f$  quelconque et  $f^- = \frac{|f| - f}{2}$  la partie négative de  $f$  tel que  $f = f^+ - f^-$ .

Prouvons que  $u_1(t, x) \geq 0$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ . En prenant  $\varphi_1 = -(u_1 - 0)^-$  dans l'équation (II.23), l'équation suivante est obtenue

$$\begin{aligned} - \int_{\Omega} \left\langle \frac{du_1}{dt}, u_1^- \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} \\ - \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1 - \tilde{V}(u_3) \tilde{\chi}(u_1) \nabla u_3 \right) \cdot \nabla u_1^- \, dx = - \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u) u_1^- \, dx \end{aligned}$$

Or  $\tilde{f}_1(u) u_1^- \geq 0$  car  $\mathcal{A}_g$  est un espace contractant pour la fonction  $\tilde{F} = (\tilde{f}_1, \tilde{f}_2, \tilde{f}_3, \tilde{f}_4)$ . D'après la propriété (P4),  $\tilde{\chi}(0) = 0$ , donc

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} |u_1^-|^2 \, dx + \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1^- \cdot \nabla u_1^- \, dx \leq 0.$$

Or  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) > 0$  pour tout  $u_3 \in \mathbb{R}$  (propriété (P1)) donc

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} |u_1^-|^2 \, dx \leq 0.$$

En intégrant entre 0 et  $t$ ,  $0 < t < T$ , l'équation suivante est obtenue

$$\int_{\Omega} |u_1^-(t, x)|^2 \, dx \leq \int_{\Omega} |u_1^-(0, x)|^2 \, dx.$$

Or  $u_1(0, x) \geq 0$  pour presque tout  $x \in \Omega$  par hypothèse donc  $u_1(t, x) \geq 0$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ . De façon similaire nous montrons que  $u_2(t, x) \geq 0$ ,  $u_3(t, x) \geq 0$  et  $u_4(t, x) \geq 0$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .

### II.3. Preuve du théorème

---

Prouvons que  $u_1(t, x) \leq \bar{u}_1$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ . En prenant  $\varphi_1 = (u_1 - \bar{u}_1)^+$  dans l'équation (II.23), l'équation suivante est obtenue

$$\int_{\Omega} \left\langle \frac{du_1}{dt}, (u_1 - \bar{u}_1)^+ \right\rangle_{H^1(\Omega)', H^1(\Omega)} + \int_{\Omega} \left( \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla u_1 - \tilde{V}(u_3) \tilde{\chi}(u_1) \nabla u_3 \right) \cdot \nabla (u_1 - \bar{u}_1)^+ dx = \int_{\Omega} \tilde{f}_1(u) (u_1 - \bar{u}_1)^+ dx$$

Or  $\tilde{f}_1(u) (u_1 - \bar{u}_1)^+ \leq 0$  car  $\mathcal{A}_g$  est un espace contractant pour la fonction  $\tilde{F} = (\tilde{f}_1, \tilde{f}_2, \tilde{f}_3, \tilde{f}_4)$ . D'après la propriété (P4),  $\tilde{\chi}(\bar{u}_1) = 0$ , donc

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} |(u_1 - \bar{u}_1)^+|^2 dx + \int_{\Omega} \tilde{\Lambda}_1(u_3) \nabla (u_1 - \bar{u}_1)^+ \cdot \nabla (u_1 - \bar{u}_1)^+ dx \leq 0.$$

Or  $\tilde{\Lambda}_1(u_3) > 0$  pour tout  $u_3 \in \mathbb{R}$  (propriété (P1)) donc

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} |(u_1 - \bar{u}_1)^+|^2 dx \leq 0.$$

En intégrant entre 0 et  $t$ ,  $0 < t < T$ , l'équation suivante est obtenue

$$\int_{\Omega} |(u_1 - \bar{u}_1)^+(t, x)|^2 dx \leq \int_{\Omega} |(u_1 - \bar{u}_1)^+(0, x)|^2 dx.$$

Or  $u_1(0, x) \leq \bar{u}_1$  pour presque tout  $x \in \Omega$  par hypothèse donc  $u_1(t, x) \leq \bar{u}_1$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ . De façon similaire nous montrons que  $u_2(t, x) \leq \bar{u}_2$ ,  $u_3(t, x) \leq \bar{u}_3$  et  $u_4(t, x) \leq \bar{u}_4$  pour tout  $t \in [0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .  $\square$



# Chapitre III

## Analyse d'un schéma numérique volumes finis et simulation de la cicatrisation osseuse

### Plan du chapitre

---

<b>III.1 Le problème</b> . . . . .	<b>55</b>
<b>III.2 Les maillages et le schéma</b> . . . . .	<b>56</b>
III.2.1 La discrétisation spatiale et temporelle . . . . .	56
III.2.2 Le schéma de type volumes finis . . . . .	59
<b>III.3 Le théorème d'existence de solutions discrètes physiquement admissibles</b> . . . . .	<b>62</b>
<b>III.4 Preuve du théorème</b> . . . . .	<b>63</b>
<b>III.5 Analyse de la convergence</b> . . . . .	<b>68</b>
III.5.1 Estimations d'énergies discrètes . . . . .	68
III.5.2 Translatés en espace et en temps . . . . .	73
III.5.3 Résultats de compacité . . . . .	76
III.5.4 Convergence vers une solution faible . . . . .	78
<b>III.6 Simulation de la cicatrisation osseuse</b> . . . . .	<b>80</b>
III.6.1 Un schéma semi-implicite en temps . . . . .	80
III.6.2 Maillages de Voronoï . . . . .	80
III.6.3 Fracture d'un os long . . . . .	83
III.6.4 Fracture circulaire d'un os crânien . . . . .	85

---

Dans ce chapitre nous proposons un schéma numérique pour la discrétisation du modèle général (sous-partie I.2.2) composé de quatre équations (III.1)-(III.4) complétées par des conditions de bords (III.6) et (III.7) et une condition initiale (III.5). Nous montrons que ce schéma vérifie les propriétés indispensables à tout schéma numérique :

existence de solutions, convergence vers une solution faible du modèle général. En outre, nous montrons que les solutions du schéma sont physiquement admissibles, à savoir que si la condition initiale est bornée alors la solution est bornée pour tout temps.

La première partie [III.1](#) précise le modèle à discrétiser et la notion de solution faible lui étant associée.

Les discrétisations spatiale (maillages admissibles) et temporelle (pas de temps fixes) ainsi que le schéma de type volumes finis sont introduits dans une deuxième partie. La dérivée temporelle, la diffusion et les termes de réaction sont discrétisés de façon classique : implicite en temps et un flux à deux points pour la diffusion ([Eymard et al., 2000](#)). Quant au terme d'advection, il n'est pas discrétisé par un flux décentré amont classique mais par un flux préservant la monotonie, cela permet d'assurer un principe de robustesse des solutions (voir [Andreianov et al., 2011](#), pour l'utilisation d'un tel flux dans le cadre d'un modèle de chimiotaxie).

Dans une troisième partie [III.4](#), nous avons ensuite montré, en utilisant un schéma tronqué et une application du théorème du point fixe de Brouwer, que le schéma numérique que nous avons proposé admet des solutions physiquement admissibles (robustesse du schéma).

Ensuite nous avons consacré une quatrième partie [III.5](#) à l'analyse de la convergence des solutions. Le cheminement que nous avons utilisé est classique ([Eymard et al., 2000](#)) : estimations d'énergie discrètes, translatés en temps et en espace, résultats de compacité, convergence vers une solution faible. Les translatés, les résultats de compacité et la convergence sont obtenus de façon similaire à de nombreux autres modèles, cependant l'obtention de ceux-ci reste néanmoins délicate. *Le point le plus difficile réside dans l'obtention des estimations d'énergies discrètes* car comme pour le chapitre précédent l'équation en la troisième inconnue  $u_3$  n'admet pas de terme spatial mais nous devons tout de même contrôler le gradient discret de  $u_3$ . Pour cela, nous avons multiplié l'équation en  $u_3$  par un laplacien discret.

Enfin dans la dernière partie [III.6](#), nous avons simulé deux cas de fractures osseuses : la fracture d'un os long chez le rat et la fracture circulaire d'un os crânien chez le rat. La première simulation n'est pas particulièrement bien adaptée à notre modèle mais il s'agit de la cicatrisation la mieux connue. Par contre, la deuxième simulation est particulièrement adaptée à notre modèle puisque les os crâniens font partie des os dits trabéculaires et leur cicatrisation se fait sans cartilage (voir sous-partie [I.1.2](#)). Les simulations sont réalisées avec un schéma semi-implicite en temps (vérifiant toujours les résultats d'existence et de convergence développés dans les parties [III.4](#) et [III.5](#)) sur des maillages de Voronoï. Nous verrons que le modèle proposé simule parfaitement la progression du front de minéralisation. De plus, il arrive à reproduire la non cicatrisation des fractures de trop grande taille.

## III.1 Le problème

Soit un temps  $T$  strictement positif et un domaine  $\Omega$  ouvert borné, connexe et polygonal de  $\mathbb{R}^d$ ,  $d = 2$  ou  $3$  (dans le chapitre II,  $\Omega$  était seulement un ouvert borné de  $\mathbb{R}^d$ ). Nous noterons  $Q_T = ]0, T[ \times \Omega$ . Nous allons étudier le modèle général I.23 défini par les quatre équations suivantes :

$$\partial_t u_1 - \operatorname{div} (\Lambda_1(u_3) \nabla u_1) + \operatorname{div} (V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) = f_1(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{III.1})$$

$$\partial_t u_2 = f_2(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{III.2})$$

$$\partial_t u_3 = f_3(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{III.3})$$

$$\partial_t u_4 - \operatorname{div} (\Lambda_2(u_3) \nabla u_4) = f_4(u_1, u_2, u_3, u_4), \quad (\text{III.4})$$

pour tout  $(t, x) \in Q_T$ . Les fonctions  $f_1, f_2, f_3$  et  $f_4$  sont définies par l'équation (I.25) où les fonctions  $\Lambda_1, V, \chi, K_1, \chi_1, H, K_2, \chi_2, P_1, \Lambda_2$  et  $P_2$  vérifient les propriétés (P1)-(P12). Les équations (II.1)-(II.4) sont complétées par la donnée d'une condition initiale

$$(u_1(0, x), u_2(0, x), u_3(0, x), u_4(0, x)) = (u_1^0(x), u_2^0(x), u_3^0(x), u_4^0(x)) \quad (\text{III.5})$$

pour tout  $x \in \Omega$  et par la donnée de conditions aux limites de type Neumann homogène

$$(\Lambda_1(u_3) \nabla u_1 - V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad (\text{III.6})$$

$$\Lambda_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (\text{III.7})$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$  où le vecteur  $\mathbf{n}$  désigne la normale à  $\partial\Omega$  sortant de  $\Omega$ .

omme précédemment, nous noterons par  $u$  le vecteur solution  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$  et par  $u^0$  la condition initiale  $(u_1^0, u_2^0, u_3^0, u_4^0)$ . Nous voulons proposer un schéma numérique qui converge vers une solution faible physiquement admissible lorsque les maillages deviennent de plus en plus fins.

**Définition III.1** (Solution faible physiquement admissible). Soit une fonction  $u^0 \in H^1(\Omega)$  telle que  $u^0(x) \in \mathcal{A}_g$  pour presque tout  $x \in \Omega$ . Une fonction  $u = (u_1, u_2, u_3, u_4)$  est une solution faible physiquement admissible du modèle précédent (équations (III.1)-(III.7)) si elle vérifie :

(i)  $u \in (L^2(0, T; H^1(\Omega)))^4$

(ii)  $u(t, x) \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $t \in ]0, T[$  et pour presque tout  $x \in \Omega$ .

(iii) Pour toutes les fonctions  $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$  et  $\varphi_4$  appartenant à  $C_c^\infty([0, T[\times\bar{\Omega}])$ ,  $u$  satisfait les équations suivantes

$$\begin{aligned} & - \int_{Q_T} u_1 \partial_t \varphi_1 \, dx \, dt - \int_{\Omega} u_1^0 \varphi_1^0 \, dx \\ & \quad + \int_{Q_T} (\Lambda_1(u_3) \nabla u_1 - V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3) \cdot \nabla \varphi_1 \, dx \, dt \\ & \hspace{20em} = \int_{Q_T} f_1(u) \varphi_1 \, dx \, dt, \end{aligned} \quad (\text{III.8})$$

$$- \int_{Q_T} u_2 \partial_t \varphi_2 \, dx \, dt - \int_{\Omega} u_2^0 \varphi_2^0 \, dx = \int_{Q_T} f_2(u) \varphi_2 \, dx \, dt, \quad (\text{III.9})$$

$$- \int_{Q_T} u_3 \partial_t \varphi_3 \, dx \, dt - \int_{\Omega} u_3^0 \varphi_3^0 \, dx = \int_{Q_T} f_3(u) \varphi_3 \, dx \, dt, \quad (\text{III.10})$$

$$\begin{aligned} & - \int_{Q_T} u_4 \partial_t \varphi_4 \, dx \, dt - \int_{\Omega} u_4^0 \varphi_4^0 \, dx + \int_{Q_T} \Lambda_2(u_3) \nabla u_4 \cdot \nabla \varphi_4 \, dx \, dt \\ & \hspace{20em} = \int_{Q_T} f_4(u) \varphi_4 \, dx \, dt. \end{aligned} \quad (\text{III.11})$$

avec  $\varphi_1^0 = \varphi_1(0, x)$ ,  $\varphi_2^0 = \varphi_2(0, x)$ ,  $\varphi_3^0 = \varphi_3(0, x)$  et  $\varphi_4^0 = \varphi_4(0, x)$ .

## III.2 Les maillages et le schéma

### III.2.1 La discrétisation spatiale et temporelle

Pour discrétiser le domaine  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ , nous utilisons des maillages admissibles similaires à ceux proposés dans [Eymard et al. \(2000\)](#).

**Définition III.2** (Maillage admissible). Un maillage admissible  $\mathcal{M}$  est la donnée

- d'une famille finie  $\mathcal{T}$  de sous-espaces ouverts, convexes et polygonaux ( $d = 2$ ) ou polyédrique ( $d = 3$ ) de  $\Omega$  (appelés volumes de contrôle) tel que  $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}} \bar{K}$ ,
- d'une famille finie  $\mathcal{E}$  de sous-espaces de  $\bar{\Omega}$  composée de sous-espaces ouverts, convexes et non-vides d'hyperplans affines de  $\mathbb{R}^d$  (appelés frontières),
- d'une famille finie  $\mathcal{P} = \{x_K, K \in \mathcal{T}\}$  de points de  $\Omega$  (appelés centres) tel que  $x_K \in K$  pour chaque  $K \in \mathcal{T}$ .

Ces trois familles  $\mathcal{T}$ ,  $\mathcal{E}$  et  $\mathcal{P}$  vérifiant les propriétés suivantes

- (i) Pour chaque frontière  $\sigma \in \mathcal{E}$  il existe un volume de contrôle  $K$  tel que  $\sigma \in \partial K$  et pour chaque volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$  il existe un sous-espace  $\mathcal{E}_K$  de  $\mathcal{E}$  tel que

### III.2. Les maillages et le schéma

---

$\partial K = \cup_{\sigma \in \mathcal{E}_K} \bar{\sigma}$ . Pour chaque frontière  $\sigma \in \mathcal{E}$  soit  $\sigma \subset \partial\Omega$  soit  $\sigma = \bar{K} \cap \bar{L}$  avec  $K \in \mathcal{T}$  et  $L \in \mathcal{T}$ , dans le deuxième cas la frontière sera notée par  $\sigma_{KL}$  et sera nommée interface. Notons par  $\mathcal{E}^* \subset \mathcal{E}$  le sous-espace composé des interfaces et par  $N_K = \{L \in \mathcal{T}, \sigma_{KL} \in \mathcal{E}_K \cap \mathcal{E}^*\}$  les volumes de contrôles voisins à  $K \in \mathcal{T}$ .

- (ii) Pour chaque interface  $\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$ , la droite  $(x_K, x_L)$  est orthogonale à l'interface  $\sigma_{KL}$  (condition d'orthogonalité).

De plus, pour chaque  $\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$ , nous noterons respectivement par  $\mathbf{n}_{KL}$  et  $d_{KL}$  le vecteur unitaire normal à  $\sigma_{KL}$  sortant de  $K$  et la distance  $|x_K - x_L|$ . La mesure de Lebesgue  $d$ -dimensionnelle de  $K \in \mathcal{T}$  sera notée par  $|K|$  et la mesure de Lebesgue  $(d-1)$ -dimensionnelle de  $\sigma \in \mathcal{E}$  par  $|\sigma|$ .

La discrétisation temporelle est la donnée d'une suite de temps discrets  $t^n = n\Delta t$  pour  $n \in \mathbb{N}$  avec le pas de temps  $\Delta t$  fixé tel qu'il existe  $N \in \mathbb{N}$  vérifiant  $N\Delta t = T$ .

La discrétisation spatio-temporelle est notée par  $h = (\mathcal{M}, \Delta t)$ . Soit la taille de la discrétisation spatio-temporelle  $|h|$  définie par

$$|h| = \max \left( \Delta t, \max_{K \in \mathcal{T}} \text{diam}(K) \right)$$

où  $\text{diam}(K)$  désigne la plus grande distance entre chaque paire de sommets du polygone convexe  $K$ .

Soit  $H(\mathcal{T})$  l'espace des fonctions constantes par morceaux sur les volumes de contrôle  $K \in \mathcal{T}$ . Chaque fonction  $u_{\mathcal{T}} \in H(\mathcal{T})$  est caractérisée par ses valeurs numériques  $(u_K)_{K \in \mathcal{T}}$  tel que pour chaque volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$ ,  $u_{\mathcal{T}|_K} = u_K$ . L'espace  $H(\mathcal{T})$  est un sous-espace linéaire de  $L^2(\Omega)$ , le produit scalaire usuel devient

$$\forall u_{\mathcal{T}}, v_{\mathcal{T}} \in H(\mathcal{T}), \quad (u_{\mathcal{T}}, v_{\mathcal{T}})_{L^2(\Omega)} = \int_{\Omega} u_{\mathcal{T}}(x)v_{\mathcal{T}}(x) dx = \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| u_K v_K$$

et la norme associée est  $\|u_{\mathcal{T}}\|_{L^2(\Omega)} = \left( \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| |u_K|^2 \right)^{1/2}$ . Nous définissons un équivalent discret de la semi-norme  $H^1(\Omega)$ ,  $|u|_{1,\Omega} = \left( \int_{\Omega} |\nabla u|^2 \right)^{1/2}$  :

$$|u_{\mathcal{T}}|_{1,\mathcal{T}} = \left( \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_L - u_K|^2 \right)^{1/2} \quad (\text{III.12})$$

pour tout  $u_{\mathcal{T}} \in H(\mathcal{T})$ .

Le lemme suivant est un résultat classique dans le cadre des volumes finis (voir [Eymard et al., 2000](#)), il s'agit de l'équivalent discret de la formule d'intégration par parties.

**Lemme III.1** (Intégration par parties discrète). *Soit une fonction  $u_{\mathcal{T}} \in H(\mathcal{T})$  et une suite de valeurs  $(\xi_{KL})_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*}$  définies aux interfaces  $\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$ . Si  $\xi_{KL} = -\xi_{LK}$  pour toutes les interfaces  $\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$  alors*

$$-\sum_{K \in \mathcal{T}} u_K \sum_{L \in N_K} \xi_{KL} = \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \xi_{KL} (u_L - u_K) = \frac{1}{2} \sum_{K \in \mathcal{T}} \sum_{L \in N_K} \xi_{KL} (u_L - u_K).$$

*Démonstration.* En utilisant le fait que la somme peut être réorganisée sur les interfaces,

$$-\sum_{K \in \mathcal{T}} u_K \sum_{L \in N_K} \xi_{KL} = -\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} (u_K \xi_{KL} + u_L \xi_{LK}).$$

Or  $\xi_{LK} = -\xi_{KL}$  donc

$$-\sum_{K \in \mathcal{T}} u_K \sum_{L \in N_K} \xi_{KL} = \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \xi_{KL} (u_L - u_K).$$

En utilisant le fait que  $2\xi_{KL} (u_L - u_K) = \xi_{KL} (u_L - u_K) + \xi_{LK} (u_K - u_L)$  la deuxième égalité est obtenue.  $\square$

**Définition III.3.** Soit  $\sigma \in \mathcal{E}$  une interface. Un diamant  $D_\sigma$  est défini par

$$D_{KL} = \{cx_K + (1-c)y, c \in [0, 1[, y \in \sigma_{KL}\} \cup \{cx_L + (1-c)y, c \in [0, 1[, y \in \sigma_{KL}\}$$

si  $\sigma = \sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$ , et par

$$D_{K\sigma} = \{cx_K + (1-c)y, c \in [0, 1[, y \in \sigma\}$$

si  $\sigma \in \partial K \cap \partial \Omega$ . La mesure de Lebesgue  $d$ -dimensionnelle d'un diamant intérieur  $D_{KL}$  est  $|D_{KL}| = \frac{|\sigma_{KL}| d_{KL}}{d}$ .

**Définition III.4.** Soit la fonction gradient discret  $\nabla_{\mathcal{T}}$  qui à une fonction  $u_{\mathcal{T}} \in H(\mathcal{T})$  associe une fonction constante par morceaux sur les diamants tel que

$$\nabla_{\mathcal{T}} u_{\mathcal{T}}|_{D_\sigma} = \begin{cases} d \frac{u_L - u_K}{d_{KL}} \mathbf{n}_{KL} & \text{si } \sigma = \sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*, \\ 0 & \text{si } \sigma \in \partial K \cap \partial \Omega. \end{cases}$$

Remarquons que  $\|\nabla_{\mathcal{T}} u_{\mathcal{T}}\|_{L^2(\Omega)^d} = \left( d \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_L - u_K|^2 \right)^{1/2} = \sqrt{d} |u_{\mathcal{T}}|_{1, \mathcal{T}}$ .

*Remarque III.1.* Les solutions discrètes seront définies de différentes manières :

- (i) Soit par la donnée de l'ensemble des valeurs numériques prises sur chaque volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$  et sur chaque intervalle de temps  $[t^n, t^{n+1}[$ ,  $n \in \mathbb{N}$  :

$$u_K^n = (u_{1K}^n, u_{2K}^n, u_{3K}^n, u_{4K}^n), \quad K \in \mathcal{T}, n \in \mathbb{N}.$$

- (ii) Soit par la donnée de fonctions constantes par morceaux sur les volumes de contrôles  $K \in \mathcal{T}$  :

$$u_{\mathcal{T}}^n = (u_{1\mathcal{T}}^n, u_{2\mathcal{T}}^n, u_{3\mathcal{T}}^n, u_{4\mathcal{T}}^n), \quad n \in \mathbb{N}$$

tel que  $u_{\mathcal{T}}^n|_K = u_K^n, n \in \mathbb{N}$ .

- (iii) Soit par la donnée d'une fonction constante par morceaux sur les domaines  $]t^n, t^{n+1}[ \times K, K \in \mathcal{T}$  et  $n \in \mathbb{N}$  :

$$u_h = (u_{1h}, u_{2h}, u_{3h}, u_{4h})$$

tel que  $u_h|_{]t^n, t^{n+1}[ \times K} = u_K^{n+1}, K \in \mathcal{T}$  et  $n \in \mathbb{N}$ .

*Remarque III.2.* La fonction gradient discret est étendue sur la discrétisation temporelle par la fonction  $\nabla_h$  définie de la façon suivante :

$$\nabla_h u_h|_{]t^n, t^{n+1}[ \times D_\sigma} = \begin{cases} d \frac{u_L^{n+1} - u_K^{n+1}}{d_{KL}} \mathbf{n}_{KL} & \text{si } \sigma = \sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*, \\ 0 & \text{si } \sigma \in \partial K \cap \partial \Omega. \end{cases}$$

### III.2.2 Le schéma de type volumes finis

Pour établir le schéma numérique, nous avons choisi d'utiliser la méthode des volumes finis. La méthode des volumes finis consiste à intégrer directement les équations du modèle (contrairement à la méthode des éléments finis qui est basée sur l'intégration des équations de la formulation variationnelle). Ainsi, les quatre équations (III.1)-(III.4) sont intégrées sur chaque volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$  et sur chaque intervalle de temps  $]t^n, t^{n+1}[, n \in \mathbb{N}$ .

Pour l'équation sur  $u_1$ , en appliquant le théorème de la divergence cela donne

$$\begin{aligned} & \int_K (u_1(t^{n+1}, x) - u_1(t^n, x)) \, dx - \sum_{L \in N_K} \int_{t^n}^{t^{n+1}} \int_{\sigma_{KL}} \Lambda_1(u_3) \nabla u_1 \cdot \mathbf{n}_{KL} \, d\gamma(x) \, dt \\ & + \sum_{L \in N_K} \int_{t^n}^{t^{n+1}} \int_{\sigma_{KL}} V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3 \cdot \mathbf{n}_{KL} \, d\gamma(x) \, dt = \int_{t^n}^{t^{n+1}} \int_K f_1(u) \, dx \, dt \end{aligned}$$

avec  $d\gamma$  représentant la mesure de Lebesgue  $(d-1)$ -dimensionnelle sur l'interface  $\sigma_{KL}$ . Les intégrales  $\frac{1}{|K|} \int_K u_i(t^n, x) \, dx, i = 1 \dots 4$ , sont approchées par  $u_{iK}^n$ . Pour discrétiser cette équation, nous définissons

$$\Lambda_{1KL}^n = \Lambda_1 \left( \frac{u_{3K}^n + u_{3L}^n}{2} \right) \quad \text{et} \quad V_{KL}^n = V \left( \frac{u_{3K}^n + u_{3L}^n}{2} \right)$$

pour chaque interface  $\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*$  et pour chaque  $n \in \mathbb{N}$ . Les valeurs  $\Lambda_{1KL}^n = \Lambda_{1LK}^n$  et  $V_{KL}^n = V_{LK}^n$  correspondent aux valeurs approchées de  $\Lambda_1$  et  $V$  à l'interface  $\sigma_{KL}$ , nous avons fait le choix de prendre la moyenne arithmétique entre les deux volumes de contrôle voisins à l'interface. Nous aurions pu sans difficulté supplémentaire utiliser une moyenne harmonique. Les intégrales en temps sont approchées de façon implicite, les gradients normaux  $\nabla u_1 \cdot \mathbf{n}_{KL}$  et  $\nabla u_3 \cdot \mathbf{n}_{KL}$  sont approchés par le flux classique à deux points  $\delta_{1KL}^{n+1} = \frac{u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}}{d_{KL}}$  et  $\delta_{3KL}^{n+1} = \frac{u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}}{d_{KL}}$ . Ainsi la discrétisation de l'équation en  $u_1$  est

$$|K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) = \Delta t |K| f_{1K}^{n+1}$$

avec  $f_{1K}^{n+1} = f_1(u_K^{n+1})$ .

La fonction  $\mathcal{F}$  approche le flux  $V(u_3)\chi(u_1)\nabla u_3 \cdot \mathbf{n}_{KL}$  à l'interface  $\sigma_{KL}$  au temps  $t^{n+1}$ . Le choix classique pour approcher un tel flux consiste à utiliser un schéma décentré amont. Cependant, ce choix ne permet pas d'assurer la robustesse du schéma numérique (solutions physiquement admissibles). Pour assurer la robustesse, nous avons choisi un schéma similaire au schéma décentré amont mais qui vérifie en outre une propriété de monotonie.

**Définition III.5.** La fonction  $\mathcal{F} : [0, \bar{u}_1] \times [0, \bar{u}_1] \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  est appelée flux numérique d'advection si elle vérifie les quatre propriétés suivantes :

- (i) Monotonie : L'application  $b \in [0, \bar{u}_1] \mapsto \mathcal{F}(a, b, c)$  est décroissante pour tout  $(a, c) \in [0, \bar{u}_1] \times \mathbb{R}$ .
- (ii) Consistance :  $\mathcal{F}(a, a, c) = c\chi(a)$  pour tout  $(a, c) \in [0, \bar{u}_1] \times \mathbb{R}$ .
- (iii) Conservativité :  $\mathcal{F}(a, b, c) = -\mathcal{F}(b, a, -c)$  pour tout  $(a, b, c) \in [0, \bar{u}_1]^2 \times \mathbb{R}$ .
- (iv) Continuité lipschitzienne locale : Il existe une constante  $C \in \mathbb{R}$  tel que  $|\mathcal{F}(a, b, c) - \mathcal{F}(a', b', c)| \leq C|c|(|a - a'| + |b - b'|)$  pour tout  $(a, a', b, b', c) \in [0, \bar{u}_1]^4 \times \mathbb{R}$ .

Nous avons choisi de considérer le flux numérique d'advection suivant :

**Proposition III.2** (Flux numérique d'advection). *Le flux numérique suivant*

$$\mathcal{F}(a, b, c) = c^+ (\chi_\uparrow(a) + \chi_\downarrow(b)) - c^- (\chi_\uparrow(b) + \chi_\downarrow(a))$$

avec

$$c^+ = \max(c, 0), \quad c^- = \max(-c, 0),$$

$$\chi_\uparrow(a) = \int_0^a \chi'(u_1)^+ du_1 \text{ et } \chi_\downarrow(a) = - \int_0^a \chi'(u_1)^- du_1$$

vérifie les quatre propriétés de la définition III.5.

### III.2. Les maillages et le schéma

---

*Remarque III.3.* La fonction  $\chi_\uparrow$  est définie de façon à être croissante tandis que la fonction  $\chi_\downarrow$  est définie de façon à être décroissante.

*Remarque III.4.* Si  $(a, b) \in [0, \overline{u_1}]^2$  alors  $|\mathcal{F}(a, b, c)| \leq |c| \overline{u_1} \max_{u_1 \in [0, \overline{u_1}]} |\chi'(u_1)|$  pour tout  $c \in \mathbb{R}$ . En effet,  $|\mathcal{F}(a, b, c)| \leq |c| \int_0^{\overline{u_1}} |\chi'(u_1)| du_1$ . Or la fonction  $\chi'$  est continue sur  $[0, \overline{u_1}]$  d'après la propriété (P4) donc elle est bornée sur ce même intervalle.

*Preuve de la proposition III.2.* (i) **Monotonie** : Soit  $(a, c) \in [0, \overline{u_1}] \times \mathbb{R}$ ,  $b^1 \in [0, \overline{u_1}]$  et  $b^2 \in [0, \overline{u_1}]$  tel que  $b^1 \leq b^2$ . La fonction  $\mathcal{F}$  vérifie

$$\mathcal{F}(a, b^1, c) - \mathcal{F}(a, b^2, c) = c^+ (\chi_\downarrow(b^1) - \chi_\downarrow(b^2)) - c^- (\chi_\uparrow(b^1) - \chi_\uparrow(b^2)).$$

Or la fonction  $\chi_\uparrow$  est croissante et la fonction  $\chi_\downarrow$  est décroissante, donc

$$\mathcal{F}(a, b^1, c) - \mathcal{F}(a, b^2, c) \geq 0.$$

(ii) **Consistance** : Soit  $(a, c) \in [0, \overline{u_1}] \times \mathbb{R}$ . La fonction  $\mathcal{F}$  vérifie

$$\mathcal{F}(a, a, c) = c(\chi_\uparrow(a) + \chi_\downarrow(a)) = c\chi(a) - c\chi(0),$$

or  $\chi(0) = 0$  d'après la propriété (P4).

(iii) **Conservativité** : Soit  $(a, b, c) \in [0, \overline{u_1}]^2 \times \mathbb{R}$ . La fonction  $\mathcal{F}$  vérifie

$$-\mathcal{F}(b, a, -c) = -(-c)^+ (\chi_\uparrow(b) + \chi_\downarrow(a)) + (-c)^- (\chi_\uparrow(a) + \chi_\downarrow(b)),$$

or  $(-c)^+ = c^-$  et  $(-c)^- = c^+$ .

(iv) **Continuité lipschitzienne locale** : Soit  $(a, a', b, b', c) \in [0, \overline{u_1}]^4 \times \mathbb{R}$ . La fonction  $\mathcal{F}$  vérifie

$$\begin{aligned} |\mathcal{F}(a, b, c) - \mathcal{F}(a', b', c)| &\leq |c| (|\chi_\uparrow(a) - \chi_\uparrow(a')| + |\chi_\downarrow(a) - \chi_\downarrow(a')|) \\ &\quad + |c| (|\chi_\uparrow(b) - \chi_\uparrow(b')| + |\chi_\downarrow(b) - \chi_\downarrow(b')|). \end{aligned}$$

Par définition de  $\chi_\uparrow$  et de  $\chi_\downarrow$ ,  $|\chi_\uparrow(a) - \chi_\uparrow(a')| = \left| \int_{a'}^a \chi'(u_1)^+ du_1 \right|$  et  $|\chi_\downarrow(a) - \chi_\downarrow(a')| = \left| \int_{a'}^a \chi'(u_1)^- du_1 \right|$ . De plus,  $\chi \in \mathcal{C}^1([0, \overline{u_1}], \mathbb{R})$  donc les fonctions  $\chi'(u_1)^+$  et  $\chi'(u_1)^-$  sont bornées sur  $[a', a]$  (ou  $[a, a']$  si  $a \leq a'$ ). Par conséquent

$$|\mathcal{F}(a, b, c) - \mathcal{F}(a', b', c)| \leq C |c| (|a - a'| + |b - b'|)$$

où  $C = \max_{u_1 \in [0, \overline{u_1}]} |\chi'(u_1)^+| + \max_{u_1 \in [0, \overline{u_1}]} |\chi'(u_1)^-|$ .

□

Cela conclut le schéma numérique pour l'inconnue  $u_1$ . Les équations sur  $u_2$ ,  $u_3$  et  $u_4$  sont discrétisées de façon similaire à celle sur  $u_1$ .

Le schéma numérique proposé est donc composé des quatre équations suivantes (définies pour tout  $K \in \mathcal{T}$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ ) complétées par des conditions initiales.

$$|K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) = \Delta t |K| f_{1K}^{n+1}, \quad (\text{III.13})$$

$$|K| (u_{2K}^{n+1} - u_{2K}^n) = \Delta t |K| f_{2K}^{n+1}, \quad (\text{III.14})$$

$$|K| (u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n) = \Delta t |K| f_{3K}^{n+1}, \quad (\text{III.15})$$

$$|K| (u_{4K}^{n+1} - u_{4K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{2KL}^{n+1} \delta_{4KL}^{n+1} = \Delta t |K| f_{4K}^{n+1}, \quad (\text{III.16})$$

et

$$\forall K \in \mathcal{T}, \quad u_{1K}^0 = \frac{1}{|K|} \int_K u_1^0(x) \, dx, \quad u_{2K}^0 = \frac{1}{|K|} \int_K u_2^0(x) \, dx, \quad (\text{III.17})$$

$$\forall K \in \mathcal{T}, \quad u_{3K}^0 = \frac{1}{|K|} \int_K u_3^0(x) \, dx, \quad u_{4K}^0 = \frac{1}{|K|} \int_K u_4^0(x) \, dx, \quad (\text{III.18})$$

avec

$$f_{2K}^{n+1} = f_2(u_K^{n+1}), \quad f_{3K}^{n+1} = f_3(u_K^{n+1}), \quad f_{4K}^{n+1} = f_4(u_K^{n+1}),$$

$$\Lambda_{2KL}^n = \Lambda_2 \left( \frac{u_{3K}^n + u_{3L}^n}{2} \right), \quad \delta_{4KL}^{n+1} = \frac{u_{4L}^{n+1} - u_{4K}^{n+1}}{d_{KL}}.$$

### III.3 Le théorème d'existence de solutions discrètes physiquement admissibles

**Théorème III.1** (Existence de solutions discrètes physiquement admissibles au schéma numérique initial). *Soit un maillage admissible  $\mathcal{M}$  et un pas de temps  $\Delta t$ . Si  $u_K^0 \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  (condition initiale physiquement admissible) alors le schéma numérique (équations (III.13)-(III.18)) admet une solution  $u_{\mathcal{T}}$  physiquement admissible ( $u_K^n \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ ).*

La preuve de ce théorème est déroulée dans la partie suivante. Elle se fait en passant par un modèle tronqué.

### III.4 Preuve du théorème

Pour prouver l'existence de solutions discrètes au schéma numérique précédent, nous allons tout d'abord introduire un schéma numérique tronqué. Pour cela, comme dans le chapitre II, nous introduisons la fonction de troncature  $Z$  définie par  $Z_{[a,b]}(r) = \max(a, \min(b, r))$  avec  $a \leq b$ . Pour simplifier les notations, nous utiliserons les notations suivantes  $\tilde{u}_{1K}^n = Z_{[0, \bar{u}_1]}(u_{1K}^n)$ ,  $\tilde{u}_{2K}^n = Z_{[0, \bar{u}_2]}(u_{2K}^n)$ ,  $\tilde{u}_{3K}^n = Z_{[0, \bar{u}_3]}(u_{3K}^n)$ ,  $\tilde{u}_{4K}^n = Z_{[0, \bar{u}_4]}(u_{4K}^n)$  et  $\tilde{u}_K^n = (\tilde{u}_{1K}^n, \tilde{u}_{2K}^n, \tilde{u}_{3K}^n, \tilde{u}_{4K}^n)$ .

*Remarque III.5.* Les troncatures utilisées sont définies de façon à ce que  $\tilde{u}_K^n \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ .

Le problème discret tronqué est composé des quatre équations suivantes :

$$|K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) = \Delta t |K| \tilde{f}_{1K}^{n+1}, \quad (\text{III.19})$$

$$|K| (u_{2K}^{n+1} - u_{2K}^n) = \Delta t |K| \tilde{f}_{2K}^{n+1}, \quad (\text{III.20})$$

$$|K| (u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n) = \Delta t |K| \tilde{f}_{3K}^{n+1} \quad (\text{III.21})$$

$$|K| (u_{4K}^{n+1} - u_{4K}^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1} \delta_{4KL}^{n+1} = \Delta t |K| \tilde{f}_{4K}^{n+1}, \quad (\text{III.22})$$

où

$$\begin{aligned} \tilde{\Lambda}_{iKL}^{n+1} &= \Lambda_i \left( \frac{\tilde{u}_{3K}^{n+1} + \tilde{u}_{3L}^{n+1}}{2} \right), \quad i = 1, 2 \\ \tilde{V}_{KL}^{n+1} &= V \left( \frac{\tilde{u}_{3K}^{n+1} + \tilde{u}_{3L}^{n+1}}{2} \right), \quad \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} = \frac{\tilde{u}_{3L}^{n+1} - \tilde{u}_{3K}^{n+1}}{d_{KL}}, \\ \tilde{f}_i^{n+1} &= f_i(\tilde{u}_K^{n+1}), \quad i = 1 \dots 4. \end{aligned}$$

La fonction  $\tilde{\mathcal{F}}$  est défini de la même façon que la fonction  $\mathcal{F}$  mais en utilisant la fonction  $\tilde{\chi} = \chi \circ Z_{[0, \bar{u}_1]}$  :

$$\tilde{\mathcal{F}}(a, b, c) = c^+ (\tilde{\chi}_\uparrow(a) + \tilde{\chi}_\downarrow(b)) - c^- (\tilde{\chi}_\uparrow(b) + \tilde{\chi}_\downarrow(a)).$$

La fonction  $\tilde{\chi}$  définie sur  $\mathbb{R}$  par  $\tilde{\chi}(u_1) = \begin{cases} \chi(u_1) & \text{si } 0 \leq u_1 \leq \bar{u}_1, \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$  n'est pas forcément dérivable en 0 et en  $\bar{u}_1$ . Ainsi, les fonctions  $\tilde{\chi}_\uparrow$  et  $\tilde{\chi}_\downarrow$  sont définies de la façon suivante :

$$\tilde{\chi}_\uparrow(a) = \begin{cases} 0 & \text{si } a \leq 0, \\ \int_0^a \chi'(u_1)^+ du_1 & \text{si } 0 < a < \bar{u}_1, \\ \int_0^{\bar{u}_1} \chi'(u_1)^+ du_1 & \text{si } a \geq \bar{u}_1, \end{cases}$$

et

$$\tilde{\chi}_\downarrow(a) = \begin{cases} 0 & \text{si } a \leq 0, \\ -\int_0^a \chi'(u_1)^- du_1 & \text{si } 0 < a < \bar{u}_1, \\ -\int_0^{\bar{u}_1} \chi'(u_1)^- du_1 & \text{si } a \geq \bar{u}_1. \end{cases}$$

La fonction  $\tilde{\mathcal{F}}$  vérifie les propriétés de la définition III.5 pour la fonction  $\tilde{\chi}$  (la propriété de consistance devient  $\tilde{\mathcal{F}}(a, a, c) = c\tilde{\chi}(a)$ ).

*Remarque III.6.* La fonction  $\tilde{\mathcal{F}}$  est bornée. En effet,  $|\tilde{\mathcal{F}}(a, b, c)| \leq |c| \int_0^{\bar{u}_1} |\chi'(u_1)| du_1$  pour tout  $(a, b, c) \in \mathbb{R}^3$ . Or la fonction  $\chi'$  est continue sur  $[0, \bar{u}_1]$  d'après la propriété (P4) donc  $|\tilde{\mathcal{F}}(a, b, c)| \leq |c| \bar{u}_1 \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)|$ .

**Théorème III.2** (Existence de solutions discrètes physiquement admissibles au schéma numérique tronqué). *Soit un maillage admissible  $\mathcal{M}$  et un pas de temps  $\Delta t$ . Étant donné  $u_{\mathcal{T}}^n \in (H(\mathcal{T}))^4$ ,*

- (i) *il existe  $u_{\mathcal{T}}^{n+1} \in (H(\mathcal{T}))^4$  solution des équations tronquées (III.19)-(III.22).*
- (ii) *De plus, si  $u_K^n \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  alors  $u_K^{n+1} \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ .*

*Preuve du théorème III.1.* La preuve découle directement du théorème III.2. En prenant  $u_{\mathcal{T}}^0$  définie par les conditions initiales (III.17) et (III.18), il existe d'après le point (i) du théorème III.2  $u_{\mathcal{T}}^1$  solution des équations tronquées (III.19)-(III.22). Or  $u_K^0 \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  donc d'après le point (ii) du théorème III.2  $u_K^1 \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ . Supposons qu'il existe  $(u_{\mathcal{T}}^i)_{i=0\dots n}$  solution physiquement admissible des équations tronquées (III.19)-(III.22) alors d'après le théorème III.2 il existe  $(u_{\mathcal{T}}^{i+1})_{i=0\dots n}$  solution physiquement admissible des équations tronquées (III.19)-(III.22). Ainsi, par récurrence, il existe  $u_h$  solution physiquement admissible des équations tronquées (III.19)-(III.22). Puisque  $u_h$  est physiquement admissible alors  $\tilde{u}_K^n = u_K^n$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ , pour tout  $L \in N_K$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ . De même,  $\tilde{\Lambda}_{iKL}^{n+1} = \Lambda_{iKL}^{n+1}$  ( $i = 1, 2$ ),  $\tilde{\mathcal{F}} = \mathcal{F}$ ,  $\tilde{V}_{KL}^{n+1} = V_{KL}^{n+1}$ ,  $\tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} = \delta_{3KL}^{n+1}$  et  $\tilde{f}_{iK}^{n+1} = f_{iK}^{n+1}$  ( $i = 1\dots 4$ ) pour tout  $K \in \mathcal{T}$ , pour tout  $L \in N_K$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ . Donc  $u_h$  est aussi une solution physiquement admissible du schéma numérique initial (équations (III.13)-(III.18)).  $\square$

Il reste à prouver les deux points du théorème III.2. Pour prouver le premier point, nous utiliserons le lemme suivant (Evans, 2010; Temam, 2001).

**Lemme III.3.** *Soit  $X$  un espace de Hilbert de dimension fini, de produit scalaire noté  $(\cdot, \cdot)_X$  et de norme associée  $\|\cdot\|_X$ . Soit  $P : X \rightarrow X$  une application continue tel qu'il existe un  $k > 0$  tel que  $(P(x), x)_X > 0$  pour tout  $x \in X$  vérifiant  $\|x\|_X = k$ . Alors il existe  $x \in X$  tel que  $\|x\|_X \leq k$  et  $P(x) = 0$ .*

### III.4. Preuve du théorème

*Preuve du point (i) du théorème III.2.* Nous utilisons le lemme III.3 avec  $X = (H(\mathcal{T}))^4$  et avec l'application  $\mathbf{F} : (H(\mathcal{T}))^4 \rightarrow (H(\mathcal{T}))^4$  qui à  $u_{\mathcal{T}}^{n+1}$  associe les termes de gauches moins les termes de droites des équations (III.19)-(III.22). Le produit scalaire associé à l'espace  $X$  est

$$(u_{\mathcal{T}}, v_{\mathcal{T}})_X = (u_{1\mathcal{T}}, v_{1\mathcal{T}})_{L^2(\Omega)} + (u_{2\mathcal{T}}, v_{2\mathcal{T}})_{L^2(\Omega)} + (u_{3\mathcal{T}}, v_{3\mathcal{T}})_{L^2(\Omega)} + (u_{4\mathcal{T}}, v_{4\mathcal{T}})_{L^2(\Omega)}$$

pour tout  $u_{\mathcal{T}} = (u_{1\mathcal{T}}, u_{2\mathcal{T}}, u_{3\mathcal{T}}, u_{4\mathcal{T}}) \in X$  et  $v_{\mathcal{T}} = (v_{1\mathcal{T}}, v_{2\mathcal{T}}, v_{3\mathcal{T}}, v_{4\mathcal{T}}) \in X$ .

Montrer le premier point du théorème III.2 revient à montrer qu'il existe  $u_{\mathcal{T}}^{n+1}$  assez grand tel que  $(\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}), u_{\mathcal{T}}^{n+1})_X > 0$ . En effet cela impliquera d'après le lemme III.3 qu'il existe  $u_{\mathcal{T}}^{n+1}$  tel que  $\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}) = 0$ .

Par définition de la fonction  $\mathbf{F}$ ,

$$(\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}), u_{\mathcal{T}}^{n+1})_X = A_1 + A_2 + A_3 + A_4$$

avec

$$\begin{aligned} A_1 &= \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \sum_{i=1..4} (u_{iK}^{n+1} - u_{iK}^n) u_{iK}^{n+1}, \\ A_2 &= -\Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \left( \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} u_{1K}^{n+1} + \tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1} \delta_{4KL}^{n+1} u_{4K}^{n+1} \right), \\ A_3 &= \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} u_{1K}^{n+1} \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right), \\ A_4 &= -\Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \sum_{i=1..4} \tilde{f}_{iK}^{n+1} u_{iK}^{n+1}. \end{aligned}$$

En utilisant l'inégalité  $(a - b)a \geq \frac{1}{2}(a^2 - b^2)$ , nous obtenons

$$A_1 \geq \frac{1}{2} \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \sum_{i=1..4} \left( |u_{iK}^{n+1}|^2 - |u_{iK}^n|^2 \right) = \frac{1}{2} \left( \|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X^2 - \|u_{\mathcal{T}}^n\|_X^2 \right).$$

En utilisant le lemme III.1 d'intégration par partie discrète avec  $u_K = u_{1K}^{n+1}$  et  $\xi_{KL} = |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1}$  puis avec  $u_K = u_{4K}^{n+1}$  et  $\xi_{KL} = |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1} \delta_{4KL}^{n+1}$ , nous montrons que

$$\begin{aligned} A_2 &= \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} |\sigma_{KL}| \left( \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} (u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}) + \tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1} \delta_{4KL}^{n+1} (u_{4L}^{n+1} - u_{4K}^{n+1}) \right), \\ &= \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} \left( \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}|^2 + \tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1} |u_{4L}^{n+1} - u_{4K}^{n+1}|^2 \right). \end{aligned}$$

Or d'après les propriétés (P1) et (P2), les termes  $\tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1}$  et  $\tilde{\Lambda}_{2KL}^{n+1}$  sont positifs donc  $A_2 \geq 0$ . En utilisant le fait que  $|\tilde{\mathcal{F}}(a, b, c)| \leq |c| \bar{u}_1 \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)|$  (remarque III.6) et

que  $\left| \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right| \leq \frac{\bar{u}_3}{d_{KL}} \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |V(u_3)|$  car la fonction  $V$  est continue sur  $[0, \bar{u}_3]$  (propriété **(P3)**) et  $0 \leq \tilde{u}_{3K}^{n+1} \leq \bar{u}_3$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ , cela donne

$$\begin{aligned} A_3 &\geq -|A_3| \\ &\geq -\Delta t \bar{u}_1 \bar{u}_3 \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |V(u_3)| \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)| \sum_{K \in \mathcal{T}} |u_{1K}^{n+1}| \sum_{L \in N_K} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} \\ &\geq -C_0 \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| |u_{1K}^{n+1}| \end{aligned}$$

avec

$$C_0 = \Delta t \bar{u}_1 \bar{u}_3 \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |V(u_3)| \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)| \max_{K \in \mathcal{T}} \left( \frac{1}{|K|} \sum_{L \in N_K} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} \right).$$

Or d'après l'inégalité de Cauchy-Schwarz,  $\sum_{K \in \mathcal{T}} |K| |u_{1K}^{n+1}| \leq \left( \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \right)^{1/2} \left( \sum_{K \in \mathcal{T}} |u_{1K}^{n+1}|^2 |K| \right)^{1/2}$  donc

$$A_3 \geq -C_0 |\Omega|^{1/2} \|u_{1\mathcal{T}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega)} \geq -C_0 |\Omega|^{1/2} \|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X$$

où  $|\Omega|$  représente la mesure de Lebesgue  $d$ -dimensionnelle de  $\Omega$ . En utilisant le fait que les fonctions  $\tilde{f}_{iK}^{n+1}$  sont bornées (remarque **I.3**), nous obtenons que

$$A_4 \geq -2\Delta t M_f |\Omega|^{1/2} \|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X.$$

Ainsi

$$(\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}), u_{\mathcal{T}}^{n+1})_X \geq \frac{1}{2} \|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X^2 - \left( \frac{1}{2} + C_0 |\Omega|^{1/2} + 2\Delta t M_f |\Omega|^{1/2} \right) \|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X.$$

Les termes de droites forment un polynôme du second degré en  $\|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X$  dont le coefficient dominant est strictement positif. Par conséquent, il existe  $k > 0$  tel que  $\|u_{\mathcal{T}}^{n+1}\|_X \geq k \Rightarrow (\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}), u_{\mathcal{T}}^{n+1})_X > 0$ . Cela implique d'après le lemme **III.3** qu'il existe  $u_{\mathcal{T}}^{n+1}$  tel que  $\mathbf{F}(u_{\mathcal{T}}^{n+1}) = 0$ .  $\square$

*Preuve du point (ii) du théorème III.2.* Considérons  $u_{\mathcal{T}}^n$  tel que  $u_K^n \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  et considérons  $u_{\mathcal{T}}^{n+1}$  solution des équations **(III.19)**-**(III.22)** (existence prouvé par le point **(i)** du théorème **III.2**). Nous devons montrer que  $u_K^{n+1} \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ .

### III.4. Preuve du théorème

Pour montrer que  $u_{1K}^{n+1} \geq 0$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  nous allons le montrer pour un volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$  vérifiant  $u_{1K}^{n+1} = \min_{L \in \mathcal{T}} u_{1L}^{n+1}$ . En multipliant l'équation (III.19) associée au volume de contrôle  $K$  par  $-(u_{1K}^{n+1} - 0)^- = -\max(-u_{1K}^{n+1}, 0)$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} -|K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) u_{1K}^{n+1-} &= -\Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} u_{1K}^{n+1-} \\ &\quad + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) u_{1K}^{n+1-} - \Delta t |K| \tilde{f}_{1K}^{n+1} u_{1K}^{n+1-}. \end{aligned}$$

Or  $\tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \geq 0$  d'après la propriété (P1),  $u_{1K}^{n+1-} \geq 0$  et  $\delta_{1KL}^{n+1} = \frac{u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}}{d_{KL}} \geq 0$  car  $u_{1K}^{n+1} = \min_{L \in \mathcal{T}} u_{1L}^{n+1}$ . De plus, les propriétés de monotonie et de consistance (définition III.5) du flux numérique  $\tilde{\mathcal{F}}$  permettent d'obtenir

$$\tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) \leq \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1K}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) = \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \tilde{\chi}(u_{1K}^{n+1}).$$

Or  $\tilde{\chi}(u_{1K}^{n+1}) u_{1K}^{n+1-} = 0$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  donc  $\tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) u_{1K}^{n+1-} \leq 0$ .

De plus,  $\tilde{f}_{1K}^{n+1} u_{1K}^{n+1-} \geq 0$  puisque  $\mathcal{A}_g$  est un espace contractant pour la fonction  $F = (f_1, f_2, f_3, f_4)$  (proposition I.1). Ainsi,

$$-(u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) u_{1K}^{n+1-} \leq 0.$$

Or  $-(u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) u_{1K}^{n+1-} \geq |u_{1K}^{n+1-}|^2$  donc  $u_{1K}^{n+1-} = 0$ . Ainsi  $u_{1K}^{n+1} \geq 0$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ .

Pour montrer que  $u_{1K}^{n+1} \leq \bar{u}_1$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  nous allons le montrer pour un volume de contrôle  $K \in \mathcal{T}$  vérifiant  $u_{1K}^{n+1} = \max_{L \in \mathcal{T}} u_{1L}^{n+1}$ . En multipliant l'équation (III.19) associée au volume de contrôle  $K$  par  $(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ = \max(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1, 0)$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} |K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) (u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ &= \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} (u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \\ &\quad - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) (u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \\ &\quad + \Delta t |K| \tilde{f}_{1K}^{n+1} (u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+. \end{aligned}$$

Or  $\tilde{\Lambda}_{1KL}^{n+1} \geq 0$  d'après la propriété (P1),  $(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \geq 0$  et  $\delta_{1KL}^{n+1} = \frac{u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}}{d_{KL}} \leq 0$

car  $u_{1K}^{n+1} = \max_{L \in \mathcal{T}} u_{1L}^{n+1}$ . De plus, les propriétés de monotonie et de consistance (définition III.5) du flux numérique  $\tilde{\mathcal{F}}$  permettent d'obtenir

$$\tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) \geq \tilde{\mathcal{F}} \left( u_{1K}^{n+1}, u_{1K}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \right) = \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1} \tilde{\chi}(u_{1K}^{n+1}).$$

Or  $\tilde{\chi}(u_{1K}^{n+1})(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ = 0$  donc  $\tilde{\mathcal{F}}\left(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, \tilde{V}_{KL}^{n+1} \tilde{\delta}_{3KL}^{n+1}\right)(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \geq 0$ . De plus,  $\tilde{f}_{1K}^{n+1}(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \leq 0$  puisque  $\mathcal{A}_g$  est un espace contractant pour la fonction  $F = (f_1, f_2, f_3, f_4)$  (proposition I.1). Ainsi,

$$(u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n)(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \leq 0.$$

Or  $(u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n)(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ \geq |(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+|^2$  donc  $(u_{1K}^{n+1} - \bar{u}_1)^+ = 0$ . Ainsi  $u_{1K}^{n+1} \leq \bar{u}_1$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ .

De façon similaire nous montrons que  $0 \leq u_{2K}^{n+1} \leq \bar{u}_2$ ,  $0 \leq u_{3K}^{n+1} \leq \bar{u}_3$  et  $0 \leq u_{4K}^{n+1} \leq \bar{u}_4$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$ .  $\square$

## III.5 Analyse de la convergence

### III.5.1 Estimations d'énergies discrètes

Pour pouvoir ensuite obtenir des résultats de compacité nous devons contrôler le gradient discret des inconnues  $u_1$ ,  $u_3$  et  $u_4$ , nous verrons que pour contrôler le gradient discret de  $u_3$  le gradient discret de  $u_2$  doit aussi être contrôlé.

**Lemme III.4** (Estimations d'énergies discrètes). *Soit une solution physiquement admissible  $u_h$  associée à un maillage admissible  $\mathcal{M}$  et à un pas de temps  $\Delta t$ . Soit les constantes  $C_5$ ,  $C_6$  et  $C_7$ , indépendantes de  $\mathcal{M}$  et de  $\Delta t$ , définies par les équations III.32 et III.33. Étant donné  $\Delta t_0 < \frac{1}{C_6}$ , si  $\Delta t \leq \Delta t_0$  alors les estimations suivantes sont vérifiées :*

$$\Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq E_1 = 8 \frac{y^0 + TC_5 + C_6 C_7}{\Lambda_{1,0}}, \quad (\text{III.23})$$

$$\Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq E_2 = C_7, \quad (\text{III.24})$$

$$\Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq E_3 = C_7, \quad (\text{III.25})$$

$$\Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq E_4 = 4 \frac{y^0 + TC_5 + C_6 C_7}{\Lambda_{2,0}}, \quad (\text{III.26})$$

avec  $y^0 = \|u_{1\mathcal{T}}^0\|_{L^2(\Omega)}^2 + |u_{2\mathcal{T}}^0|_{1,\mathcal{T}}^2 + |u_{3\mathcal{T}}^0|_{1,\mathcal{T}}^2 + \|u_{4\mathcal{T}}^0\|_{L^2(\Omega)}^2$ .

*Preuve du lemme III.4.* Dans cette preuve nous utiliserons fréquemment le fait que la solution discrète  $(u_{\mathcal{T}}^n)_{n \in \mathbb{N}}$  est physiquement admissible,  $u_K^n \in \mathcal{A}_g$  pour tout  $K \in \mathcal{T}$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ .

Pour obtenir une estimation sur les dérivées spatiales discrètes en  $u_1$ , les équations (III.13) sont multipliées par  $u_{1K}^{n+1}$  puis elles sont additionnées, cela donne

$$\begin{aligned} & \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| u_{1K}^{n+1} (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) - \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} u_{1K}^{n+1} \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} \\ & + \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} u_{1K}^{n+1} \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) = \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| f_{1K}^{n+1} u_{1K}^{n+1}. \end{aligned}$$

En intégrant par partie, lemme III.1 avec  $u_K = u_{1K}^{n+1}$  et  $\xi_{KL} = |\sigma_{KL}| (\Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} - \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}))$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} & \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| u_{1K}^{n+1} (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) + \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} (u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}) \\ & - \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) (u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}) \\ & = \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| f_{1K}^{n+1} u_{1K}^{n+1}. \end{aligned}$$

En utilisant le fait que  $(a - b)a \geq \frac{1}{2}(a^2 - b^2)$ , que  $\Lambda_{1KL}^{n+1} \geq \Lambda_{1,0}$  (propriété (P1)), que  $|\mathcal{F}(a, b, c)| \leq |c| \overline{u_1} \max_{u_1 \in [0, \overline{u_1}]} |\chi'(u_1)|$  pour tout  $(a, b, c) \in [0, \overline{u_1}]^2 \times \mathbb{R}$  (remarque III.4), que  $|V_{KL}^{n+1}| \leq \max_{u_3 \in [0, \overline{u_3}]} |V(u_3)|$  (propriété (P3)), que  $f_{1K}^{n+1} \leq M_{f_1}$  (remarque I.3) et que  $u_{1K}^{n+1} \leq \overline{u_1}$ , nous avons

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \left( |u_{1K}^{n+1}|^2 - |u_{1K}^n|^2 \right) + \Lambda_{1,0} \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}|^2 \\ & \leq C_1 \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}| |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}| + M_{f_1} \overline{u_1} |\Omega| \Delta t \end{aligned}$$

avec  $C_1 = \overline{u_1} \max_{u_1 \in [0, \overline{u_1}]} |\chi'(u_1)| \max_{u_3 \in [0, \overline{u_3}]} |V(u_3)|$ . Grâce à l'inégalité de Young ( $ab \leq \frac{1}{2}(a^2 + b^2)$ ) avec  $a = \frac{C_1}{\sqrt{\Lambda_{1,0}}} |u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}|$  et  $b = \sqrt{\Lambda_{1,0}} |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}|$ , l'inégalité suivante est obtenue

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \left( \|u_{1\mathcal{T}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|u_{1\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + \frac{\Lambda_{1,0}}{2} \Delta t |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \\ & \leq \frac{C_1^2}{2\Lambda_{1,0}} \Delta t |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + M_{f_1} \overline{u_1} |\Omega| \Delta t. \quad (\text{III.27}) \end{aligned}$$

Pour obtenir une estimation sur les dérivées spatiales discrètes en  $u_4$ , nous procédons de façon similaire pour obtenir l'inéquation suivante

$$\frac{1}{2} \left( \|u_{4\mathcal{T}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|u_{4\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + \Lambda_{2,0} \Delta t |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq M_{f_4} \overline{u_4} |\Omega| \Delta t. \quad (\text{III.28})$$

La principale difficulté de cette preuve consiste à obtenir une estimation sur les dérivées spatiales discrètes en  $u_3$  puisque il n'y a pas de termes spatiaux dans l'équation en  $u_3$ . Pour introduire des termes spatiaux, nous allons multiplier l'équation en  $u_3$  (III.15) par moins le laplacien discret de  $u_3$ , à savoir la fonction constante par morceaux définie par les valeurs  $-\frac{1}{|K|} \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \frac{u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}}{d_{KL}}$  pour chaque  $K \in \mathcal{T}$ . En sommant sur tous les volumes de contrôle  $K \in \mathcal{T}$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} - \sum_{K \in \mathcal{T}} (u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n) \sum_{L \in N_K} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}) \\ = -\Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}} f_{3K}^{n+1} \sum_{L \in N_K} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}). \end{aligned}$$

En intégrant par partie suivant le lemme III.1 avec  $\xi_{KL} = \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1})$  et  $u_K = u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n$  pour la partie de gauche et  $u_K = f_{3K}^{n+1}$  pour la partie de droite, nous obtenons

$$\begin{aligned} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}) ((u_{3L}^{n+1} - u_{3L}^n) - (u_{3K}^{n+1} - u_{3K}^n)) \\ = \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}) (f_{3L}^{n+1} - f_{3K}^{n+1}). \end{aligned}$$

En utilisant l'inégalité  $a(a-b) \geq \frac{1}{2}(a^2 - b^2)$  et le fait que la fonction  $f_3$  est lipschitzienne sur  $\mathcal{A}_g$  de constante  $L_3$  (remarque I.3), nous avons

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left( |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 - |u_{3\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 \right) \\ \leq L_3 \Delta t \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}| \sum_{i=1 \dots 4} |u_{iL}^{n+1} - u_{iK}^{n+1}|. \end{aligned}$$

En utilisant les bonnes inégalités de Young ( $ab \leq \frac{1}{2}(a^2 + b^2)$ ), nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left( |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 - |u_{3\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 \right) \leq \frac{\Lambda_{1,0}}{4} \Delta t |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{L_3}{2} \Delta t |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \\ + L_3 \left( \frac{L_3}{\Lambda_{1,0}} + \frac{1}{2} + 1 + \frac{L_3}{2\Lambda_{2,0}} \right) \Delta t |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{2} \Delta t |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2. \quad (\text{III.29}) \end{aligned}$$

### III.5. Analyse de la convergence

Puisque la semi-norme  $H^1(\Omega)$  discrète de  $u_{2\mathcal{T}}^{n+1}$  apparaît dans l'équation précédente, nous allons devoir obtenir une estimation sur les dérivées spatiales discrètes en  $u_2$ . En procédant de façon similaire, nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left( |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 - |u_{2\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 \right) &\leq \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \Delta t |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \\ + L_2 \left( 2 \frac{L_2}{\Lambda_{1,0}} + 1 + \frac{1}{2} + \frac{L_2}{\Lambda_{2,0}} \right) \Delta t |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 &+ \frac{L_2}{2} \Delta t |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \Delta t |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \end{aligned} \quad (\text{III.30})$$

avec  $L_2$  la constante de Lipschitz de la fonction  $f_2$  sur  $\mathcal{A}_g$ .

En additionnant les équations (III.27), (III.28), (III.29) et (III.30), cela donne

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left( \|u_{1\mathcal{T}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|u_{1\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_{4\mathcal{T}}^{n+1}\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|u_{4\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) \\ + \frac{1}{2} \left( |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 - |u_{2\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 + |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 - |u_{3\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 \right) \\ + \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \Delta t |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \Delta t |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \\ \leq C_2 \Delta t |u_{2\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + C_3 \Delta t |u_{3\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + C_4 \Delta t \end{aligned} \quad (\text{III.31})$$

avec  $C_2 = L_2 \left( 2 \frac{L_2}{\Lambda_{1,0}} + \frac{3}{2} + \frac{L_2}{\Lambda_{2,0}} \right) + \frac{L_3}{2}$ ,  $C_3 = \frac{L_2}{2} + L_3 \left( \frac{L_3}{\Lambda_{1,0}} + \frac{3}{2} + \frac{L_3}{2\Lambda_{2,0}} \right) + \frac{C_1^2}{2\Lambda_{1,0}}$   
et  $C_4 = M_{f_4} \bar{u}_4 |\Omega| + M_{f_1} \bar{u}_1 |\Omega|$ .

Soit

$$C_5 = 2C_4 \quad \text{et} \quad C_6 = 2 \max(C_2, C_3), \quad (\text{III.32})$$

ainsi l'équation (III.31) permet d'obtenir l'inégalité suivante

$$y^{n+1} - y^n \leq C_5 \Delta t + C_6 \Delta t y^{n+1}$$

où  $y^n = \|u_{1\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_{4\mathcal{T}}^n\|_{L^2(\Omega)}^2 + |u_{2\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2 + |u_{3\mathcal{T}}^n|_{1,\mathcal{T}}^2$ . Il ne reste plus qu'à appliquer le lemme de Gronwall suivant à cette inégalité :

**Lemme III.5** (Inégalité de Gronwall discrète). *Soit  $K_1 \geq 0$ ,  $K_2 > 0$ ,  $T > 0$  et une suite  $(y^n)_{n \in \mathbb{N}}$  vérifiant  $0 \leq y^{n+1} \leq y^n + K_1 \Delta t + K_2 \Delta t y^{n+1}$  pour tout  $n \in \mathbb{N}$ . Étant donné  $\Delta t_0 < \frac{1}{K_2}$  alors pour tout  $0 < \Delta t \leq \Delta t_0$ ,*

$$\forall n \in \mathbb{N}, \quad n\Delta t \leq T \Rightarrow y^n \leq \left( y^0 + \frac{K_1}{K_2} \right) \exp \left( \frac{K_2 T}{1 - K_2 \Delta t_0} \right).$$

La preuve de ce lemme sera développée après la preuve en cours. Une conséquence immédiate du lemme en prenant  $K_1 = C_5$  et  $K_2 = C_6$  est que

$$\Delta t \sum_{n=0}^{N-1} y^{n+1} \leq N \Delta t \left( y^0 + \frac{C_5}{C_6} \right) \exp \left( \frac{C_6 T}{1 - C_6 \Delta t_0} \right).$$

Or  $N \Delta t = T$  par définition donc les estimations (III.24) et (III.25) sont prouvées pour

$$C_7 = T \left( y^0 + \frac{C_5}{C_6} \right) \exp \left( \frac{C_6 T}{1 - C_6 \Delta t_0} \right). \quad (\text{III.33})$$

L'estimation (III.31) implique aussi que

$$y^{n+1} - y^n + \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \Delta t |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \Delta t |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq C_5 \Delta t + C_6 \Delta t y^{n+1}.$$

En sommant pour  $n = 0 \dots N - 1$ , nous obtenons

$$y^N - y^0 + \frac{\Lambda_{1,0}}{8} \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{1\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 + \frac{\Lambda_{2,0}}{4} \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |u_{4\mathcal{T}}^{n+1}|_{1,\mathcal{T}}^2 \leq T C_5 + C_6 C_7,$$

ceci montre les estimations (III.23) et (III.26). □

*Preuve du lemme III.5.* Puisque  $\Delta t \leq \Delta t_0 < \frac{1}{K_2}$ ,

$$0 \leq y^{n+1} \leq \frac{1}{1 - K_2 \Delta t} y^n + \frac{K_1 \Delta t}{1 - K_2 \Delta t}.$$

En notant  $\alpha = \frac{1}{1 - K_2 \Delta t} > 1$ , une simple récurrence permet d'obtenir

$$\forall n \in \mathbb{N}, \quad y^n \leq \alpha^n y^0 + K_1 \Delta t \sum_{k=1}^n \alpha^k = \alpha^n y^0 + \alpha K_1 \Delta t \frac{\alpha^n - 1}{\alpha - 1}.$$

Remarquons que  $\frac{\alpha}{\alpha - 1} = \frac{1}{K_2 \Delta t}$  et  $\alpha^n - 1 \leq \alpha^n$ , ainsi, finalement,

$$\forall n \in \mathbb{N}, \quad y^n \leq \left( y^0 + \frac{K_1}{K_2} \right) \alpha^n.$$

Puisque  $\alpha \geq 1$ , il existe  $\lambda \geq 0$  tel que  $\alpha = \frac{1}{1 - K_2 \Delta t} = 1 + \lambda \Delta t$ ,  $\lambda = \frac{K_2}{1 - K_2 \Delta t}$ . Par conséquent  $\alpha^n = (1 + \lambda \Delta t)^n \leq \exp(\lambda n \Delta t)$  et, si  $\Delta t \leq \Delta t_0$ ,

$$y^n \leq \left( y^0 + \frac{K_1}{K_2} \right) \exp \left( \frac{K_2 n \Delta t}{1 - K_2 \Delta t} \right) \leq \left( y^0 + \frac{K_1}{K_2} \right) \exp \left( \frac{K_2 n \Delta t}{1 - K_2 \Delta t_0} \right)$$

pour tout  $n \in \mathbb{N}$ . □

### III.5.2 Translatés en espace et en temps

**Lemme III.6** (Translatés en espace). *Soit une solution physiquement admissible  $u_h$  associée à un maillage admissible  $\mathcal{M}$  et à un pas de temps  $\Delta t$ . Soit la constante  $C_6$  indépendante de  $\mathcal{M}$  et de  $\Delta t$  définie par l'équation III.32. Étant donné  $\Delta t_0 < \frac{1}{C_6}$ , si  $\Delta t \leq \Delta t_0$  alors pour tout  $\eta \in \mathbb{R}^d$  et pour  $i = 1 \dots 4$ ,*

$$\int_0^T \int_{\Omega_\eta} |u_{ih}(t, x + \eta) - u_{ih}(t, x)|^2 dx dt \leq E_i \|\eta\|_2 (\|\eta\|_2 + 2(K_\Omega - 1) |h|)$$

avec  $\Omega_\eta = \{x \in \Omega \mid x + \eta \in \Omega\}$ ,  $K_\Omega$  le nombre de côtés du polygone  $\Omega$  et les constantes  $E_i$  correspondant aux bornes obtenues dans les estimations d'énergie.

*Preuve du lemme III.6.* La preuve de ce lemme est développée dans [Eymard et al. \(2000\)](#). Soit  $\eta \in \mathbb{R}^d$ ,  $\eta \neq 0$  et soit la fonction

$$\chi_{\sigma_{KL}}(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{si } [x, y] \cap \sigma_{KL} \neq \emptyset, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Soit  $t \in ]t^n, t^{n+1}[$ , pour presque tout  $x \in \Omega_\eta$ ,

$$|u_{ih}(t, x + \eta) - u_{ih}(t, x)| \leq \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \chi_{\sigma_{KL}}(x, x + \eta) |u_{iL}^{n+1} - u_{iK}^{n+1}|.$$

En appliquant l'inégalité de Cauchy-Schwarz, nous obtenons

$$\begin{aligned} & |u_{ih}(t, x + \eta) - u_{ih}(t, x)|^2 \\ & \leq \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \chi_{\sigma_{KL}}(x, x + \eta) \frac{|u_{iL}^{n+1} - u_{iK}^{n+1}|^2}{d_{KL} C_{\sigma_{KL}}} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \chi_{\sigma_{KL}}(x, x + \eta) d_{KL} C_{\sigma_{KL}} \end{aligned}$$

où  $C_{\sigma_{KL}} = \left| \mathbf{n}_{KL} \cdot \frac{\eta}{\|\eta\|_2} \right|$ . Pour presque tout  $x \in \Omega_\eta$ ,

$$\int_{\Omega_\eta} \chi_{\sigma_{KL}}(x, x + \eta) dx \leq |\sigma_{KL}| |\eta \cdot \mathbf{n}_{KL}|$$

et

$$\sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \chi_{\sigma_{KL}}(x, x + \eta) d_{KL} C_{\sigma_{KL}} \leq \|\eta\|_2 + 2(K_\Omega - 1) |h|,$$

voir [Eymard et al. \(2000\)](#) pour plus de détails. En utilisant le fait que  $\int_0^T |g(t)| dt = \sum_{n=0}^{N-1} \int_{t^n}^{t^{n+1}} |g(t)| dt$  pour une fonction  $g$  quelconque, cela implique que

$$\begin{aligned} & \int_0^T \int_{\Omega_\eta} |u_{ih}(t, x + \eta) - u_{ih}(t, x)|^2 dx dt \\ & \leq \|\eta\|_2 (\|\eta\|_2 + 2(K_\Omega - 1)|h|) \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{C}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{iL}^{n+1} - u_{iK}^{n+1}|^2. \end{aligned}$$

Grâce aux estimations (III.23)-(III.26), les translatés en espace sont obtenues.  $\square$

**Lemme III.7** (Translatés en temps). *Soit une solution physiquement admissible  $u_h$  associée à un maillage admissible  $\mathcal{M}$  et à un pas de temps  $\Delta t$ . Soit la constante  $C_6$  indépendante de  $\mathcal{M}$  et de  $\Delta t$  définie par l'équation III.32. Étant donné  $\Delta t_0 < \frac{1}{C_6}$ , si  $\Delta t \leq \Delta t_0$  alors pour tout  $\tau \in ]0, T[$ ,*

$$\int_0^{T-\tau} \int_{\Omega} |u_{ih}(t + \tau, x) - u_{ih}(t, x)|^2 dx dt \leq J_i \tau, \quad i = 1 \dots 4.$$

avec  $J_1 = C_9$  (définie par l'équation III.34),  $J_2 = \overline{u}_2 M_{f_2} T |\Omega|$ ,  $J_3 = \overline{u}_3 M_{f_3} T |\Omega|$  et  $J_4 = \overline{u}_4 M_{f_4} T |\Omega| + \frac{3}{2} \max_{u_3 \in [0, \overline{u}_3]} |\Lambda_2(u_3)| E_4$ .

*Preuve du lemme III.7.* La preuve de ce lemme est développée dans [Eymard et al. \(2000\)](#). Soit  $\tau \in ]0, T[$  et  $t \in ]0, T - \tau[$ . Posons

$$A(t) = \int_{\Omega} |u_{1h}(t + \tau, x) - u_{1h}(t, x)|^2 dx,$$

le nombre  $n_0 := n_0(t) = n + 1$  si  $t \in ]t^n, t^{n+1}[$  et le nombre  $n_1 := n_1(t) = n + 1$  si  $t + \tau \in ]t^n, t^{n+1}[$ . La fonction  $A$  peut se réécrire sous la forme

$$A(t) = \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| |u_{1K}^{n_1} - u_{1K}^{n_0}|^2,$$

qui implique aussi

$$A(t) = \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| (u_{1K}^{n_1} - u_{1K}^{n_0}) \sum_{n=n_0}^{n_1-1} (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n).$$

Soit

$$\chi_n(t, t + \tau) = \begin{cases} 1 & \text{si } n\Delta t \in [t, t + \tau[, \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

de telle façon que

$$A(t) = \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| (u_{1K}^{n_1} - u_{1K}^{n_0}) \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n).$$

En remplaçant  $u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n$  par son expression donnée par le schéma numérique (III.13) puis en intégrant par partie (III.1) avec  $u_K = u_{1K}^{n_1} - u_{1K}^{n_0}$  et  $\xi_{KL} = |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^n \delta_{1KL}^n$  et  $\xi_{KL} = |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^n, u_{1L}^n, V_{KL}^n \delta_{3KL}^n)$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} A(t) &= \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| f_{1K}^{n+1} (u_{1K}^{n_1} - u_{1K}^{n_0}) \\ &\quad - \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^{n+1} \delta_{1KL}^{n+1} C_{KL} \\ &\quad + \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) C_{KL} \end{aligned}$$

où  $C_{KL} = u_{1L}^{n_1} - u_{1L}^{n_0} - u_{1K}^{n_1} + u_{1K}^{n_0}$ . En utilisant des inégalités de Young ( $ab \leq \frac{1}{2}(a^2 + b^2)$ ) et le fait que pour tout  $K \in \mathcal{T}$ , pour tout  $L \in \mathcal{T}$  et pour tout  $n \in \mathbb{N}$ ,  $0 \leq u_{1K}^n \leq \bar{u}_1$ ,  $f_{1K}^n$  est bornée (remarque I.3),  $\Lambda_{1KL}^n$  est bornée (propriété (P1)),  $|\mathcal{F}(a, b, c)| \leq |c| \bar{u}_1 \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)|$  pour tout  $(a, b, c) \in [0, \bar{u}_1]^2 \times \mathbb{R}$  (remarque III.4) et  $V_{KL}^n$  est bornée, nous obtenons

$$\begin{aligned} A(t) &\leq \bar{u}_1 M_{f_1} \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| \\ &\quad + K_1 \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}|^2 \\ &\quad + (K_1 + K_2) \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} (|u_{1L}^{n_1} - u_{1K}^{n_1}|^2 + |u_{1L}^{n_0} - u_{1K}^{n_0}|^2) \\ &\quad + K_2 \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}|^2 \end{aligned}$$

avec

$$K_1 = \frac{1}{2} \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |\Lambda_1(u_3)| \quad \text{et} \quad K_2 = \frac{1}{2} \bar{u}_1 \max_{u_1 \in [0, \bar{u}_1]} |\chi'(u_1)| \max_{u_3 \in [0, \bar{u}_3]} |V(u_3)|.$$

Les propriétés suivantes vont permettre d'obtenir les translatés souhaités (voir Eymard et al., 2000, pour plus de détails)

$$\int_0^{T-\tau} \chi_n(t, t + \tau) dt \leq \tau$$

et

$$\forall m = 0 \dots N - 1, \quad \int_{t^m}^{t^{m+1}} \left( \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \right) dt \leq \tau.$$

Cela permet notamment d'obtenir que

$$\int_0^{T-\tau} \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| dt \leq T |\Omega| \tau$$

En utilisant le fait que  $n_0 = m + 1$  si  $t \in ]t^m, t^{m+1}[$  et les estimations d'énergie (III.23) et (III.25) nous obtenons en découpant l'intégrale sur  $]0, T[$  en  $N$  intégrales sur  $]t^m, t^{m+1}[$ ,  $m = 0 \dots N - 1$ ,

$$\int_0^{T-\tau} \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} \chi_n(t, t + \tau) \sum_{\sigma_{KL} \in \mathcal{E}^*} \frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}} |u_{1L}^{n_0} - u_{1K}^{n_0}|^2 dt \leq \tau E_1$$

En procédant de façon similaire pour les autres termes, nous obtenons

$$\int_0^{T-\tau} A(t) dt \leq C_9 \tau$$

avec

$$C_9 = \overline{u_1} M_{f_1} T |\Omega| + 3K_1 E_1 + K_2 E_3 + 2K_2 E_1. \quad (\text{III.34})$$

Avec un raisonnement identique, les translatés en temps pour  $i = 2 \dots 4$  sont obtenues.  $\square$

### III.5.3 Résultats de compacité

**Lemme III.8.** *Soit  $(u_{h_j})_{j \in \mathbb{N}}$  une famille de solutions physiquement admissibles, de condition initiale  $u_{\mathcal{T}}^0$  identique, associées à des maillages  $h_j$  tel que la suite des tailles  $|h_j| \rightarrow 0$  quand  $j \rightarrow \infty$ . Si  $u_{\mathcal{T}}^0 \in (H^1(\Omega))^4$  alors il existe une sous-suite, encore notée  $(u_{h_j})_{j \in \mathbb{N}}$ , tel que lorsque  $j$  tend vers  $+\infty$  les résultats de convergence suivants sont obtenus :*

$$u_{h_j} \rightarrow u \quad (\text{III.35})$$

*presque partout dans  $[0, T] \times \Omega$  et fortement dans  $(L^p([0, T] \times \Omega))^4$ ,  $p < +\infty$ . De plus, pour tout  $i = 1 \dots 4$*

$$\nabla_h u_{ih_j} \rightarrow \nabla u_i$$

*faiblement dans  $(L^2([0, T] \times \Omega))^d$ .*

### III.5. Analyse de la convergence

*Preuve du lemme III.8.* Soit la fonction  $\hat{u}_{h_j}$  définie sur  $\mathbb{R}^{d+1}$  par

$$\hat{u}_{h_j} = \begin{cases} u_{h_j} & \text{pour tout } (t, x) \in [0, T] \times \Omega, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

D'après les translatsés en temps et en espace (lemme III.6 et III.7), pour  $i = 1 \dots 4$

$$\forall \eta \in \mathbb{R}^d, \quad \int_{\mathbb{R}^{d-1}} |\hat{u}_{ih_j}(t, x + \eta) - \hat{u}_{ih_j}(t, x)| \leq E_i \|\eta\|_2 (\|\eta\|_2 + 2(K_\Omega - 1)|h_j|)$$

et

$$\forall \tau \in ]0, T[, \quad \int_{\mathbb{R}^{d-1}} |\hat{u}_{ih_j}(t + \tau, x) - \hat{u}_{ih_j}(t, x)| \leq J_i \tau.$$

Remarquons que pour  $i = 1 \dots 4$ ,

$$\begin{aligned} & \left\| \hat{u}_{ih_j}(t + \tau, x + \eta) - \hat{u}_{ih_j}(t, x) \right\|_{L^2(\mathbb{R}^{d+1})} \\ & \leq \left\| \hat{u}_{ih_j}(t, x + \eta) - \hat{u}_{ih_j}(t, x) \right\|_{L^2(\mathbb{R}^{d+1})} \\ & \quad + \left\| \hat{u}_{ih_j}(t + \tau, x) - \hat{u}_{ih_j}(t, x) \right\|_{L^2(\mathbb{R}^{d+1})} \end{aligned}$$

donc

$$\left\| \hat{u}_{ih_j}(t + \tau, x + \eta) - \hat{u}_{ih_j}(t, x) \right\|_{L^2(\mathbb{R}^{d+1})} \rightarrow 0 \quad \text{quand } (\tau, \eta) \rightarrow 0$$

car les constantes  $E_i$  et  $J_i$  sont bornées puisque  $u_{\mathcal{T}}^0 \in \mathcal{A}_g$  et  $u_{\mathcal{T}}^0 \in (H^1(\Omega))^4$  (plus de détails dans [Coudière and Hubert \(2011\)](#), lemma 6.4). Maintenant, en appliquant le théorème de Kolmogorov dans  $L^2(\Omega)$  proposé dans [Eymard et al. \(2000\)](#) nous obtenons que la suite  $(u_{h_j})_{j \in \mathbb{N}}$  est relativement compacte dans  $L^2([0, T] \times \Omega)$ . Ainsi, il existe une sous-suite, encore notée  $(u_{h_j})_{j \in \mathbb{N}}$ , tel que lorsque  $j$  tend vers  $+\infty$

$$u_{h_j} \rightarrow u$$

fortement dans  $(L^2([0, T] \times \Omega))^4$ . Puisque la suite est bornée dans  $(L^\infty([0, T] \times \Omega))^4$  du fait que les solutions sont physiquement admissibles, le résultat de convergence III.35 est obtenu.

D'après les estimations d'énergie (III.23)-(III.26), nous montrons que pour tout  $i = 1 \dots 4$ ,  $\nabla_h u_{ih_j}$  est bornée dans  $(L^2([0, T] \times \Omega))^d$  par  $dE_i$ . Par conséquent, il existe une sous suite  $\nabla_h u_{ih_j}$  qui converge faiblement dans  $(L^2([0, T] \times \Omega))^d$ . Il reste à montrer que la limite de cette sous suite est bien  $\nabla u$ . Ceci est une conséquence au fait que

$$Y_j = \int_0^T \int_\Omega (\nabla_h u_{ih_j} \cdot \phi + u_{ih_j} \operatorname{div}(\phi)) \, dx \, dt \xrightarrow{j \rightarrow +\infty} 0$$

pour toutes les fonctions  $\phi \in (C_c^\infty([0, T] \times \Omega))^d$  (voir [Chainais-Hillairet et al., 2003](#), pour plus de détails).  $\square$

### III.5.4 Convergence vers une solution faible

**Lemme III.9** (Convergence vers une solution faible). *La limite  $u$  obtenue au lemme III.8 est une solution faible du modèle général au sens de la définition III.1.*

*Preuve du lemme III.9.* Les deux premiers points de la définition III.1 sont immédiats. Il reste à montrer le troisième point. Nous allons nous concentrer sur l'analyse de la convergence de l'équation en cellules souches, les autres convergences sont réalisées de la même manière. Soit  $\varphi \in \mathcal{C}_c^\infty([0, T[ \times \overline{\Omega})$  et la suite  $(\varphi_K^n)_{K \in \mathcal{T}, n \in \mathbb{N}}$  définie par  $\varphi_K^n = \varphi(t^n, x_K)$ . En multipliant l'équation (III.36) par  $\varphi_K^{n+1}$  puis en sommant pour  $K \in \mathcal{T}$  et  $n = 0 \dots N - 1$ , nous obtenons

$$A_h + B_h + C_h = F_h$$

avec

$$\begin{aligned} A_h &= \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{K \in \mathcal{T}} |K| (u_{1K}^{n+1} - u_{1K}^n) \varphi_K^{n+1}, \\ B_h &= - \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{K \in \mathcal{T}} \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{KL}^{n+1} \frac{u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}}{d_{KL}} \varphi_K^{n+1}, \\ C_h &= \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{K \in \mathcal{T}} \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| F(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \frac{u_{3L}^{n+1} - u_{3K}^{n+1}}{d_{KL}}) \varphi_K^{n+1}, \\ F_h &= \sum_{n=0}^{N-1} \sum_{K \in \mathcal{T}} \Delta t |K| f_1(u_K^{n+1}) \varphi_K^{n+1}. \end{aligned}$$

En intégrant par partie (lemme III.1) le premier terme et en utilisant la convergence forte de la suite  $(u_{1h_j})_j$ , nous obtenons lorsque  $j \rightarrow \infty$

$$A_{h_j} \longrightarrow - \int_{Q_T} u_1 \partial_t \varphi \, dx \, dt - \int_{\Omega} u_1^0(x) \varphi(0, x) \, dx.$$

En intégrant par partie et en utilisant la définition du gradient discret (définition III.4), nous avons

$$B_h = \int_{Q_T} \Lambda_1(u_{3h}) \nabla_h u_{1h} \cdot (\nabla \varphi)_h \, dt \, dx$$

où  $(\nabla \varphi)_h(t, x) = \nabla \varphi(t^{n+1}, x_{KL})$ , pour  $(t, x) \in (t^n, t^{n+1}] \times D_{KL}$  avec  $x_{KL}$  un point du segment  $[x_K, x_L]$ . La convergence faible du gradient discret pour les cellules souches et la convergence forte pour la matrice osseuse impliquent, lorsque  $j \rightarrow \infty$

$$B_{h_j} \longrightarrow \int_{Q_T} \Lambda_1(u_3) \nabla u_1 \cdot \nabla \varphi \, dx \, dt.$$

Pour le terme d'haptotaxie, nous utilisons le même raisonnement que celui utilisé dans [Andreianov et al. \(2011\)](#). Premièrement nous allons prouver que  $|C_{h_j} - C_{h_j}^*| \rightarrow 0$  lorsque  $j \rightarrow \infty$  avec

$$C_h^* = - \int_{Q_T} V(u_{3h}) \chi(\tilde{u}_{1h}) \nabla_h u_{3h} \cdot (\nabla \varphi)_h \, dt \, dx$$

où la fonction  $\tilde{u}_{1h}$  est définie par  $\tilde{u}_{1h}|_{(t^n, t^{n+1}] \times D_{KL}} = u_{1KL}^{n+1}$  et  $u_{1KL}^{n+1} := \min(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1})$ .

Grâce aux propriétés de consistance et de continuité lipschitzienne locale (définition [III.5](#)), nous obtenons

$$\begin{aligned} & |F(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) - V_{KL}^{n+1} \chi(s_{KL}^{n+1}) \delta_{3KL}^{n+1}| \\ &= |F(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1}) - F(u_{1KL}^{n+1}, u_{1KL}^{n+1}, V_{KL}^{n+1} \delta_{3KL}^{n+1})| \\ &\leq C |V_{KL}^{n+1}| |\delta_{3KL}^{n+1}| |u_{1L}^{n+1} - u_{1K}^{n+1}| \end{aligned}$$

Soit la fonction  $\hat{u}_{1h}$  définie par  $\hat{u}_{1h}|_{(t^n, t^{n+1}] \times D_{KL}} := \max(u_{1K}^{n+1}, u_{1L}^{n+1})$ . En intégrant  $C_h$  par partie et de l'inégalité précédente, nous déduisons

$$|C_{h_j} - C_{h_j}^*| \leq C \int_{Q_T} |\hat{u}_{1h_j} - \tilde{u}_{1h_j}| |V(u_{3h_j}) \nabla_{h_j} u_{3h_j} \cdot (\nabla \varphi)_{h_j}| \, dt \, dx,$$

Remarquons que  $|\hat{u}_{1h_j} - \tilde{u}_{1h_j}|$  converge vers zéro presque partout dans  $Q_T$ . Grâce à l'estimation [\(III.25\)](#), nous obtenons que  $|C_{h_j} - C_{h_j}^*| \rightarrow 0$  quand  $j \rightarrow \infty$ .

Finalement, nous allons montrer que  $C_{h_j}^*$  converge vers la limite désirée. Remarquons que  $\chi(\tilde{u}_{1h_j}) \rightarrow \chi(u_1)$  presque partout dans  $Q_T$  et dans  $L^p(Q_T)$  pour  $1 \leq p < \infty$ . Ainsi, le théorème de la convergence dominée de Lebesgue implique que  $V(u_{3h_j}) \chi(\tilde{u}_{1h_j}) (\nabla \varphi)_{h_j} \rightarrow V(u_3) \chi(u_1) \nabla \varphi$  fortement dans  $(L^2(Q_T))^d$ . Et, la convergence faible du gradient discret pour la matrice osseuse donne

$$C_{h_j}^* \rightarrow - \int_{Q_T} V(u_3) \chi(u_1) \nabla u_3 \cdot \nabla \varphi \, dx \, dt,$$

quand  $j \rightarrow \infty$ . Pour le terme de réaction, la convergence forte de la suite  $u_{h_j}$  et la continuité de la fonction  $f_1$  donnent, lorsque  $j \rightarrow \infty$

$$F_{h_j} \rightarrow \int_{Q_T} f_1(u) \varphi \, dx \, dt.$$

L'analyse de la convergence pour les autres équations [\(III.37\)](#)-[\(III.39\)](#) est réalisée de la même manière.  $\square$

## III.6 Simulation de la cicatrisation osseuse

### III.6.1 Un schéma semi-implicite en temps

Le schéma développé précédemment est implicite en temps et par conséquent nécessite la résolution d'un système non linéaire complexe. Dans le cadre du modèle de cicatrisation osseuse, certains termes peuvent être choisis explicites en temps sans perdre pour autant les résultats d'existence et de convergence précédents. Ainsi, le schéma suivant adapté au modèle de cicatrisation vérifie toujours les résultats précédents.

$$\begin{aligned}
 |K| (s_K^{n+1} - s_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{1KL}^n \delta_{1KL}^{n+1} \\
 + \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \mathcal{F}(s_K^{n+1}, s_L^{n+1}, V_{KL}^n \delta_{3KL}^{n+1}) \\
 = \Delta t |K| (K_1(m_K^n) s_K^{n+1} (1 - s_K^n) - H(g_K^n) s_K^{n+1}), \quad (\text{III.36})
 \end{aligned}$$

$$|K| (b_K^{n+1} - b_K^n) = \Delta t |K| (K_2(m_K^n) b_K^{n+1} (1 - b_K^{n+1}) + \rho H(g_K^n) s_K^{n+1} - \delta_1 b_K^{n+1}), \quad (\text{III.37})$$

$$|K| (m_K^{n+1} - m_K^n) = \Delta t |K| P_1(m_K^{n+1}) b_K^{n+1}, \quad (\text{III.38})$$

$$|K| (g_K^{n+1} - g_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N_K} |\sigma_{KL}| \Lambda_{2KL}^n \delta_{4KL}^{n+1} = \Delta t |K| (P_2(g_K^n) b_K^n - \delta_2 g_K^{n+1}), \quad (\text{III.39})$$

avec les fonctions  $\Lambda_{1KL}^n, \delta_{1KL}^{n+1}, V_{KL}^n, \delta_{3KL}^{n+1}, \Lambda_{2KL}^n$  et  $\delta_{4KL}^{n+1}$  définies comme précédemment mais avec les inconnues  $(s, b, m, g)$  au lieu de  $(u_1, u_2, u_3, u_4)$ .

La résolution de ce schéma nécessite toujours la résolution d'un système non linéaire. Pour cela nous avons implémenté la méthode de Newton couplé avec l'algorithme du bigradient.

### III.6.2 Maillages de Voronoï

Puisque les maillages utilisés sont des maillages admissibles, ils doivent notamment vérifier la propriété d'orthogonalité (point (ii) de la définition III.2). Les maillages cartésiens vérifient cette condition mais ne peuvent pas être utilisés avec des géométries complexes (fractures crâniennes circulaires par exemple). Pour pallier à cette difficulté, nous avons choisi d'utiliser des maillages de Voronoï.

**Définition III.6.** Soit  $S$  un ensemble de points de  $\Omega$  appelés germes. Une cellule de Voronoï  $K_i$  définie par  $K_i = \{x \in \Omega | \forall x_j \in S, \|x_i - x\|_2 \leq \|x_j - x\|_2\}$  est associée à chaque germe  $x_i$  de  $S$ .

Ces maillages, où les germes correspondent aux centres et les cellules de Voronoï aux volumes de contrôle, vérifient la propriété d'orthogonalité.

Le choix des germes est particulièrement important pour obtenir des maillages exploitables. En effet, si par exemple les germes sont choisis aléatoirement, un maillage avec des rapports  $\frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}}$  ayant des ordres de grandeur différents est obtenu (pour l'exemple en figure III.1, le plus grand rapport vaut  $4.397 \times 10^4$  tandis que le plus petit vaut  $9.412 \times 10^{-3}$ ). Par contre, en plaçant intelligemment les germes, le maillage de Voronoï

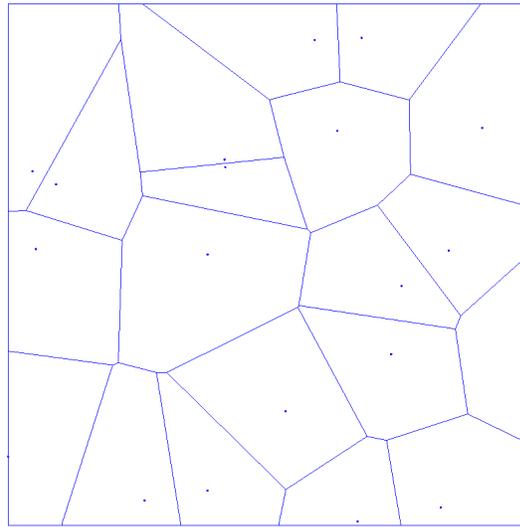


FIGURE III.1 – Maillages de Voronoï avec germes distribués aléatoirement.

obtenu peut être particulièrement adapté à la simulation de géométries complexes (voir figure III.2b) ou à l'affinement du maillage dans les zones d'intérêt (voir figure III.2a).

La majorité des logiciels générant des maillages de Voronoï ne peuvent pas obtenir des maillages similaires aux maillages de la figure III.2. En effet, les logiciels de génération de maillages passent par la triangulation de Delaunay pour construire des maillages de Voronoï, or en dimension 2 la triangulation de Delaunay n'est pas définie lorsqu'il y a trois germes alignés ou quatre points cocycliques. Nous avons donc dû implémenter un algorithme pour pouvoir obtenir les maillages de Voronoï pour des germes quelconques. Une façon particulièrement pratique pour obtenir des maillages de Voronoï utilisables (rapports  $\frac{|\sigma_{KL}|}{d_{KL}}$  proches) est de prendre des germes alignés et cocycliques (voir figure III.2). Ces configurations sont difficiles à implémenter car, à cause des arrondis numériques, les points cocycliques en théorie, ne le sont pas forcément numériquement et cela peut introduire des interfaces de tailles très petites devant les autres.

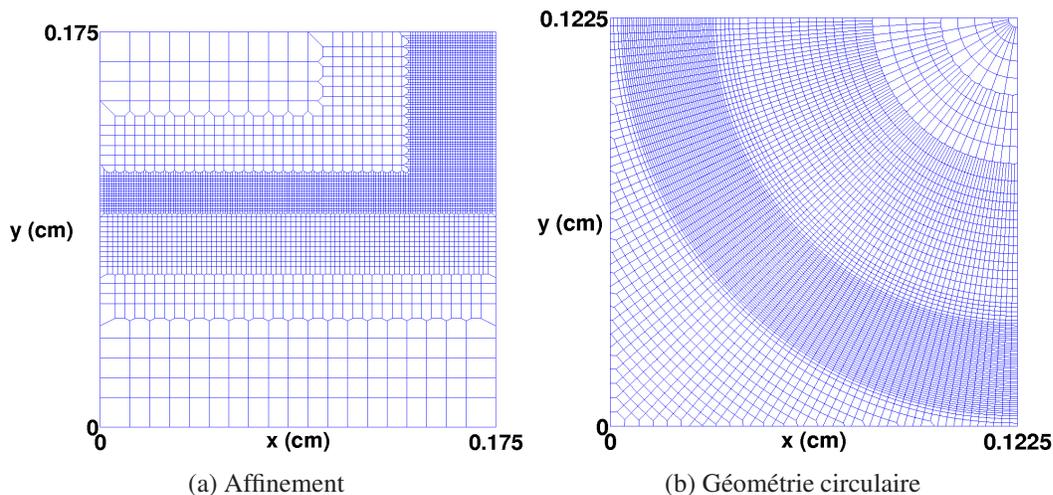


FIGURE III.2 – Maillages de Voronoï avec germes placés de façon intelligente.

### L'algorithme implémenté

Étant donné l'ensemble des germes  $S$ , le maillage de Voronoï est construit en utilisant la propriété suivante :

**Proposition III.10.** *Soit  $S$  un ensemble de germes de  $\mathbb{R}^2$ . Soit trois germes non alignés de  $S$  ayant le cercle  $C$  pour cercle circonscrit. Si aucun germe de  $S$  n'appartient au disque ouvert délimité par le cercle  $C$  alors le centre du cercle  $C$  est un sommet des cellules de Voronoï des trois germes initiaux.*

Le fait d'utiliser cette propriété pour construire le maillage de Voronoï interdit certaines configurations de germes (configurations où des cellules de Voronoï ont une seule cellule voisine). De plus pour un domaine borné, il faut gérer le fait que le centre du cercle circonscrit peut ne pas être dans le domaine.

L'algorithme de base est le suivant :

01.  $n = \text{Card}(S)$ .
02. Boucle sur les germes  $x_i$  ( $i = 1 \dots n$ ).
03. Tri des germes en fonction de leur distance à  $x_i$ .
04. Boucle sur les germes  $x_j$  ( $j = 2 \dots n$ ) triés par distance.
05. Boucle sur les germes  $x_k$  ( $k = j + 1 \dots n$ ) triés par distance.
06. Détermination du cercle circonscrit  $C$  (de centre  $x_C$ ) à  $x_i$ ,  $x_j$  et  $x_k$ .  
Si l'ensemble des germes de  $S$  n'appartient pas au disque ouvert
07. délimité par  $C$  alors  $x_C$  est un sommet pour les cellules de Voronoï des germes  $x_i$ ,  $x_j$  et  $x_k$ .
08. Fin boucle.

09. Fin boucle.

10. Fin boucle.

Pour pouvoir ensuite utiliser le maillage obtenu, l'algorithme renvoie les fichiers classiques : germes, coordonnées des sommets, sommets des cellules, cellules voisines, arêtes,... Cet algorithme contient quatre boucles plus un tri, pour améliorer la rapidité de l'algorithme la boucle de la ligne 07 est réduite en ne considérant que les germes étant à une distance de  $x_i$  inférieure à deux fois le rayon de  $C$ . De plus, dès que tous les sommets de la cellule de Voronoï associée à  $x_i$  sont déterminés alors les boucles des lignes 04 et 05 sont stoppées. Cet algorithme n'est pas optimal en terme de coût de calcul mais il est suffisamment rapide pour les simulations voulues (voir l'algorithme de Fortune, démontré comme asymptotiquement optimal, dans le cas du plan).

### III.6.3 Fracture d'un os long

Nous avons choisi de simuler la cicatrisation bidimensionnelle d'un os long chez le rat. La cicatrisation de tels os n'est pas forcément adaptée à notre modèle mais puisqu'elle est la mieux connue, nous allons tout de même la simuler pour pouvoir comparer les simulations avec les phénomènes attendus.

#### Condition initiale et maillages

La simulation que nous réalisons correspond à une fracture de 0.07 cm, il s'agit d'une fracture devant normalement se cicatriser. Au départ, la zone fracturée contient seulement les deux parties de l'os fracturé ainsi que des amas cellulaires, composés de cellules souches mésenchymateuses et de facteur de croissance, le long de l'os brisé (voir figure III.3). Cette situation initiale correspond au début de l'ossification : la zone fracturée a été nettoyée par les ostéoclastes, les cellules souches se sont déplacées vers l'os brisé sous l'effet du facteur de croissance libéré par l'os.

La symétrie centrale par rapport au centre de la fracture permet de simuler seulement un quart du domaine. La géométrie et les conditions initiales du quart du domaine sont données par la figure III.4.

Le maillage du domaine spatial est un maillage de Voronoï (voir sous-partie III.6.2) composé de 6040 volumes de contrôles (figure III.5). Le pas de temps est fixe,  $\Delta t = 0.01$  jour.

#### Résultats

L'évolution des quatre populations est représentée graphiquement sur les figures III.6 et III.7. Après deux jours les cellules souches ont, par différenciation en

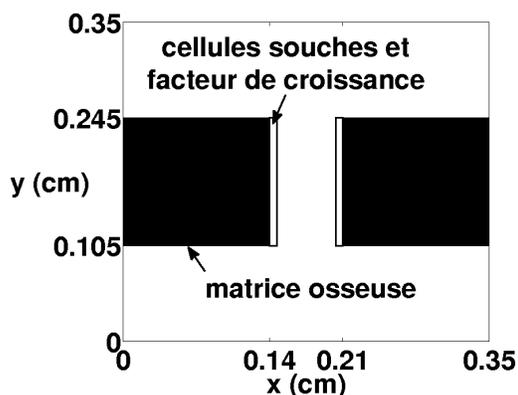


FIGURE III.3 – Géométrie et conditions initiales d'une fracture de 0.07 cm d'un os long.

ostéoblastes, disparu de leur site initial (figures III.6b et III.6c). Les ostéoblastes, apparus par cette différenciation, ont commencé à synthétiser la matrice osseuse (figure III.6a). La synthèse de celle-ci a entraîné les cellules souches vers le centre de la fracture (figure III.6b). Ainsi, un front de minéralisation s'est formé : les cellules souches, accrochées à la matrice, se différencient en ostéoblastes qui synthétisent de la nouvelle matrice osseuse imposant le déplacement des cellules souches. Ce front de minéralisation progresse principalement vers le centre de la fracture et de façon plus restreinte vers l'extérieur de la fracture. Après trente jours, l'os est complètement cicatrisé (figure III.7a) avec une excroissance autour de celui-ci, cette excroissance est naturelle et sera progressivement dégradée par les ostéoclastes lors de la phase du remodelage osseux. Durant toute la cicatrisation, le facteur de croissance et les ostéoblastes sont présents conjointement le long du front de minéralisation mais ils sont aussi piégés dans l'os nouvellement créé. Ces ostéocytes (ostéoblastes piégés) et ce facteur de croissance piégé ne joueront plus de rôle dans la cicatrisation mais joueraient un rôle important si l'os venait à se fracturer de nouveau.

Pour mieux observer le front de minéralisation, la figure III.8 représente la densité en matrice osseuse suivant l'axe de l'os. La progression du front de minéralisation vers le centre de la fracture est simulée avec succès. Nous remarquons que la vitesse de cicatrisation est de plus en plus lente au cours du temps.

### Fracture d'os long non cicatrisée

Nous avons aussi regardé si le modèle simule la non cicatrisation des fractures d'os longs de trop grande taille. Pour cela nous avons choisi des conditions initiales similaires aux précédentes mais avec une fracture de 0.1 cm (figure III.9a). Le maillage en espace est encore un maillage de Voronoï (6682 volumes de contrôles) mais différent

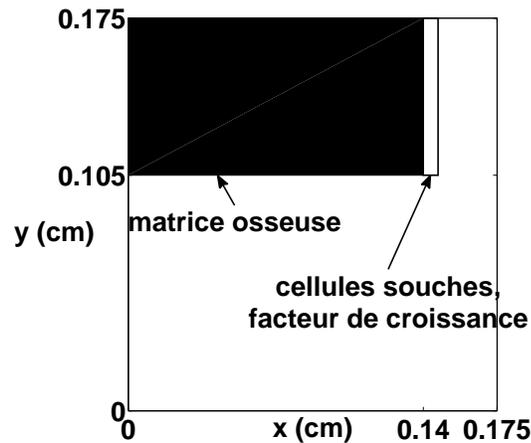


FIGURE III.4 – Géométrie et conditions initiales du quart du domaine pour une fracture de 0.07 cm. La zone en noir  $(x, y) \in [0, 0.14] \times [0.105, 0.175]$  correspond à l'os ( $m^0(x, y) = 0.1 \text{ g.ml}^{-1}$ ) et la zone encadrée  $(x, y) \in [0.14, 0.147] \times [0.105, 0.175]$  correspond à l'amas cellulaire ( $s^0(x, y) = 10^6 \text{ cellules.ml}^{-1}$  et  $g^0(x, y) = 2 \times 10^3 \text{ ng.ml}^{-1}$ ). Dans le reste du domaine, il n'y a aucune des populations cellulaires étudiées.

du précédent pour pouvoir affiner le maillage sur toute la zone fracturée (figure III.9b). Le pas de temps est le même que précédemment  $\Delta t = 0.01$  jour.

Après 30 jours, la fracture n'est pas cicatrisée (figure III.10) et si la simulation était poursuivie, nous remarquerions que l'évolution est très lente et que la fracture ne cicatrisera pas.

### III.6.4 Fracture circulaire d'un os crânien

Pour la deuxième simulation, nous avons choisi de simuler la cicatrisation bidimensionnelle d'un os crânien chez le rat. La cicatrisation de tels os est particulièrement adaptée puisque les os crâniens sont des os trabéculaires. Or la cicatrisation des os trabéculaires se fait sans passer par un tissu cartilagineux (voir sous-partie I.1.2) et notre modèle ne prend pas en compte le cartilage. La simulation que nous avons réalisée est une expérience présentée dans Cooper et al. (2010) : la fracture est créée à l'aide d'un trépan de 2.3 mm de diamètre dans l'os pariétal de 6 rats adultes. Après 6 semaines, environ 35% de la fracture s'est cicatrisée.

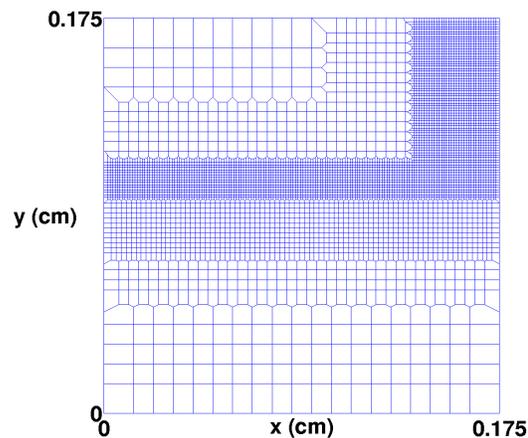


FIGURE III.5 – Maillage de Voronoï pour une fracture de 0.07 cm avec affinement dans la zone fracturée et le long de l'os (6040 volumes de contrôle).

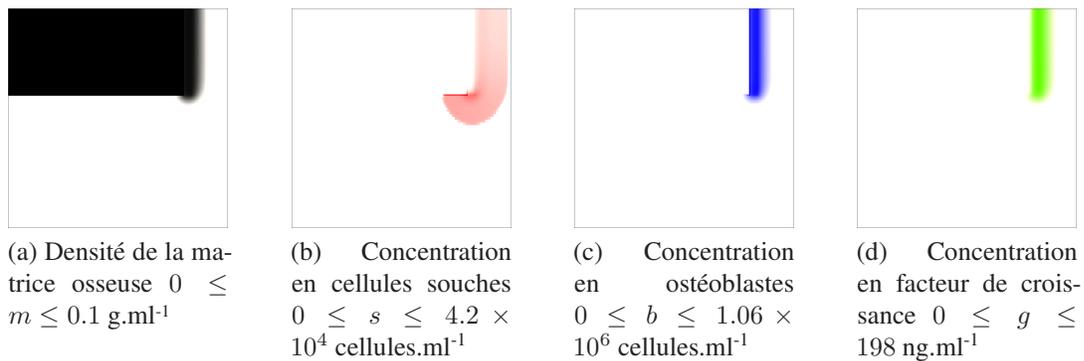


FIGURE III.6 – Concentration en matrice osseuse, en cellules souches, en ostéoblastes et en facteur de croissance à  $T = 2$  jours pour une fracture de 0.07 cm.

### Condition initiale et maillages

La simulation que nous réalisons correspond à une fracture de diamètre 0.23 cm. Au départ, la zone fracturée contient seulement l'os fracturé ainsi que des amas cellulaires, composés de cellules souches mésenchymateuses et de facteur de croissance, le long de l'os brisé (voir figure III.11). Cette situation initiale correspond au début de l'ossification : la zone fracturée a été nettoyée par les ostéoclastes, les cellules souches se sont déplacées vers l'os brisé sous l'effet du facteur de croissance libéré par l'os.

La symétrie centrale par rapport au centre de la fracture permet de simuler seulement un quart du domaine. La géométrie et les conditions initiales du quart du domaine sont données par la figure III.12.

Le maillage du domaine spatial est un maillage de Voronoï (voir sous-partie III.6.2) composé de 5884 volumes de contrôles (figure III.13). Le pas de temps est fixe,  $\Delta t =$

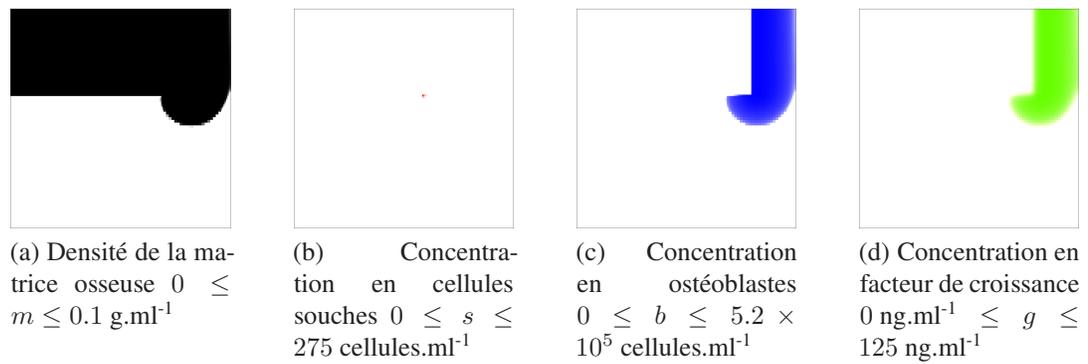


FIGURE III.7 – Concentration en matrice osseuse, en cellules souches, en ostéoblastes et en facteur de croissance à  $T = 30$  jours pour une fracture de 0.07 cm.

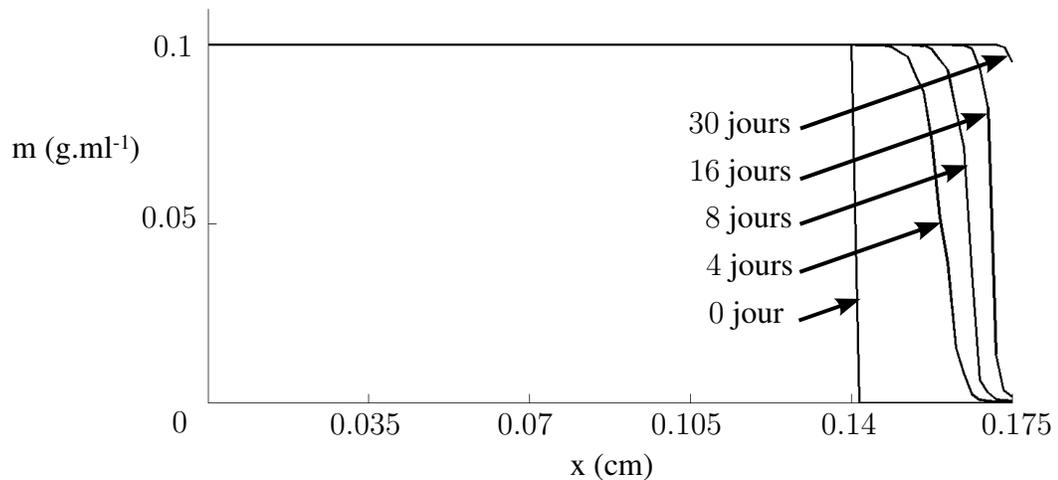


FIGURE III.8 – Front de minéralisation le long de l'axe de l'os pour une fracture de 0.07 cm.

0.01 jour.

## Résultats

L'évolution des quatre populations est représentée seulement pour  $T = 3$  jours (figure III.14). Comme précédemment pour la fracture d'os long, nous observons le front de minéralisation qui a progressé. Les résultats sont similaires à la simulation de la fracture d'os long. Après 42 jours (durée de l'expérience dans l'article Cooper et al. (2010)), la fracture ne s'est pas entièrement cicatrisée (figure III.15). Seulement environ 43% de la fracture s'est cicatrisée. Ce résultat est similaire à celui obtenu dans l'expérience.

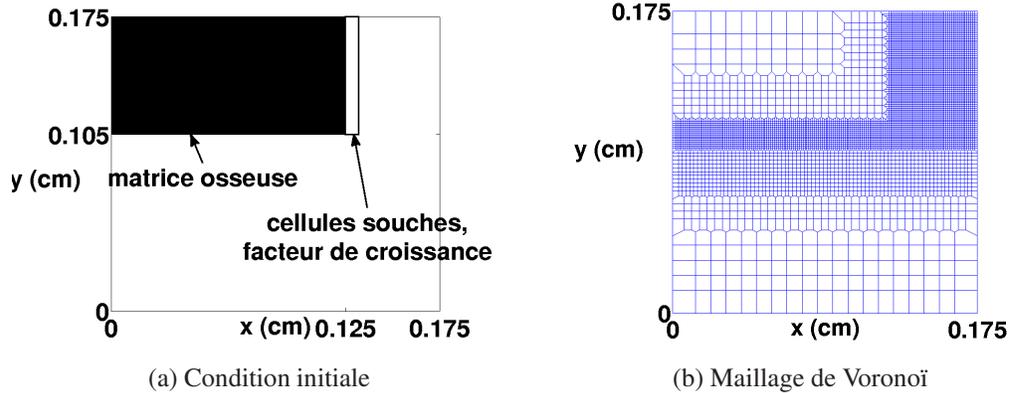


FIGURE III.9 – Condition initiale et maillage en espace pour une fracture de 0.1 cm.



FIGURE III.10 – Densité en matrice osseuse à  $T = 30$  jours pour une fracture de 0.1 cm.

Pour mieux observer le front de minéralisation, la figure III.16 représente la densité en matrice osseuse suivant la diagonale partant du centre de la fracture. Comme pour la simulation de la fracture d'os long, la progression du front de minéralisation vers le centre de la fracture est simulée avec succès.

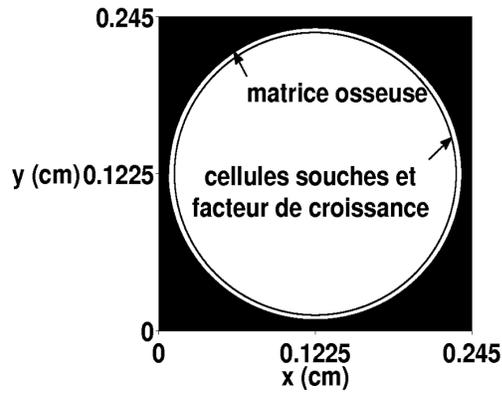


FIGURE III.11 – Géométrie et conditions initiales d'une fracture circulaire d'un os crânien.

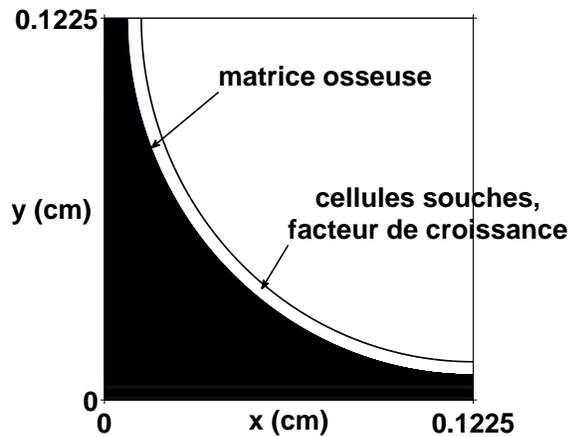


FIGURE III.12 – Géométrie et conditions initiales du quart du domaine pour une fracture d'un os crânien. La zone en noir  $\{(x, y) | (x - 0.1225)^2 + (y - 0.1225)^2 \geq 0.1148^2\}$  correspond à l'os ( $m^0(x, y) = 0.1 \text{ g.ml}^{-1}$ ) et la zone encadrée  $\{(x, y) | (x - 0.1225)^2 + (y - 0.1225)^2 \leq 0.1148^2 \text{ et } (x - 0.1225)^2 + (y - 0.1225)^2 \geq 0.105^2\}$  correspond à l'amas cellulaire ( $s^0(x, y) = 10^6 \text{ cellules.ml}^{-1}$  et  $g^0(x, y) = 2 \times 10^3 \text{ ng.ml}^{-1}$ ). Dans le reste du domaine, il n'y a aucune des populations cellulaires étudiées.

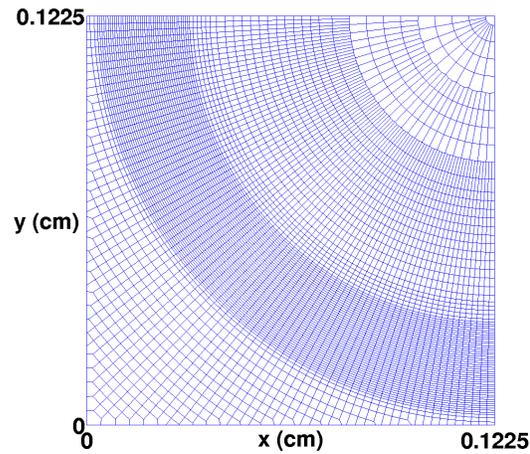
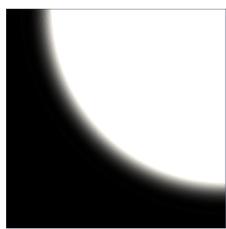
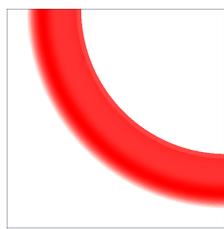


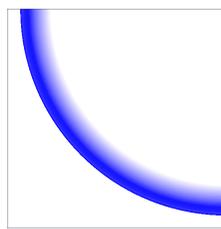
FIGURE III.13 – Maillage de Voronoï pour une fracture d'un os crânien adapté à une géométrie circulaire avec affinement le long de l'os brisé (5884 volumes de contrôle).



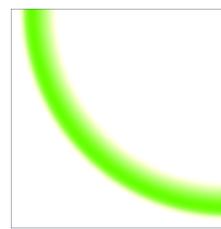
(a) Densité de la matrice osseuse  $0 \leq m \leq 0.1 \text{ g.ml}^{-1}$



(b) Concentration en cellules souches  $0 \leq s \leq 2.47 \times 10^3 \text{ cellules.ml}^{-1}$



(c) Concentration en ostéoblastes  $0 \leq b \leq 1.05 \times 10^6 \text{ cellules.ml}^{-1}$



(d) Concentration en facteur de croissance  $0 \leq g \leq 185 \text{ ng.ml}^{-1}$

FIGURE III.14 – Concentration en matrice osseuse, en cellules souches, en ostéoblastes et en facteur de croissance à  $T = 3$  jours pour une fracture d'un os crânien.

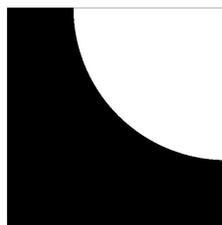


FIGURE III.15 – Densité en matrice osseuse à  $T = 42$  jours pour une fracture d'un os crânien.

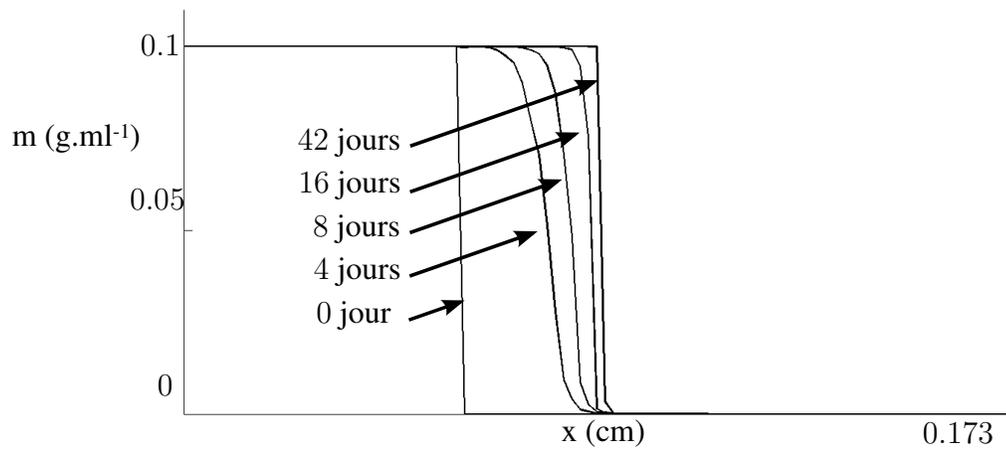


FIGURE III.16 – Front de minéralisation le long de l’axe de l’os pour une fracture d’un os crânien.



# Chapitre IV

## Couplage

### Plan du chapitre

---

<b>IV.1 Caractéristiques d'un bioréacteur à perfusion</b> . . . . .	<b>94</b>
<b>IV.2 Le modèle de dynamique des fluides</b> . . . . .	<b>96</b>
<b>IV.3 Les effets de l'écoulement sur les cellules et les tissus</b> . . . . .	<b>101</b>
IV.3.1 Le transport des cellules . . . . .	101
IV.3.2 Les contraintes de cisaillement . . . . .	102
<b>IV.4 Le couplage</b> . . . . .	<b>103</b>

---

Dans ce chapitre nous allons coupler le modèle de cicatrisation précédent à un modèle de dynamique des fluides pour simuler la cicatrisation osseuse en bioréacteur. Dans un bioréacteur la principale différence avec la culture osseuse *in vivo* provient de l'écoulement du milieu de culture. Cet écoulement est nécessaire pour amener aux cellules l'oxygène et les nutriments dont elles ont besoin.

La première partie de ce chapitre est consacrée à la description du bioréacteur à perfusion et de la matrice synthétique pour lesquels nous souhaitons simuler la culture osseuse *ex vivo*. La simulation que nous souhaitons réaliser est similaire à une expérience proposée dans l'article [Bancroft et al. \(2002\)](#). Cette expérience a été réalisée pour montrer l'effet des contraintes de cisaillement sur la différenciation des cellules souches en ostéoblastes.

Ensuite dans une seconde partie nous proposerons différentes façons de modéliser la dynamique du milieu de culture. La première méthode que nous proposons considère que le domaine d'étude est découpé en deux domaines distincts (un milieu poreux et un milieu fluide) avec des modèles de dynamique des fluides différents sur chacun de ces domaines. Cette méthode modélise correctement la dynamique des fluides dans le bioréacteur cependant la résolution numérique est compliquée car l'interface mobile est difficile à gérer. La deuxième consiste à considérer un seul domaine de porosité variable.

Cette méthode modélise moins bien la dynamique du milieu de culture car elle prend en compte la perméabilité qui est difficile à estimer. Par contre cette méthode est facile à implémenter numériquement.

Pour pouvoir coupler les deux modèles, nous nous sommes intéressés dans une troisième partie aux effets, sur les cellules et les tissus, dus à l'écoulement. Nous avons choisi de ne prendre en compte que le phénomène du transport des cellules par l'écoulement et les effets des contraintes de cisaillement sur les cellules. Pour comprendre les effets de contraintes de cisaillement, il nous a fallu comparer différents résultats expérimentaux de croissance osseuse en bioréacteur.

Enfin dans une dernière partie nous couplons ces deux modèles en utilisant les choix de modélisation faits dans les précédentes parties. Le couplage est réalisé en reliant la porosité avec la densité en matrice osseuse et les contraintes de cisaillement avec la vitesse du fluide.

## IV.1 Caractéristiques d'un bioréacteur à perfusion

Il existe différents types de bioréacteurs à perfusion cependant la plupart d'entre eux sont constitués de quatre éléments principaux : un réservoir pour le milieu de culture, une pompe qui expulse le milieu de culture dans un circuit, lequel étant relié à une ou plusieurs chambres de culture (en général cylindriques). Pour pouvoir créer un greffon, des matrices synthétiques préalablementensemencées de cellules souches sont introduites dans les chambres de culture. La disposition des matrices peut se faire de différentes façons (figure IV.1).

La configuration la plus utilisée est celle où une seule matrice, positionnée en travers de l'écoulement, est présente par chambre de culture (figure IV.1a). Cette configuration est celle qui permet de mieux distribuer l'oxygène et les nutriments aux cellules. Le bioréacteur développé par Bancroft, Sikavitsas et Mikos est dans cette configuration, la matrice synthétique est insérée dans une cassette maintenue par deux joints toriques (voir Bancroft et al., 2003, pour plus de détails). Nous simulerons la croissance osseuse ex vivo dans un bioréacteur similaire à celui décrit dans l'article Bancroft et al. (2003) car cette configuration a été utilisée pour différentes études avec différents matériaux de synthèse (Bancroft et al., 2002; Bjerre et al., 2008; Gomes et al., 2003; Sikavitsas et al., 2003).

Pour pouvoir simuler la croissance osseuse, il est nécessaire d'inclure la matrice synthétique au modèle de population proposé dans la sous-partie I.2. Nous avons décidé de considérer que la matrice synthétique pouvait être vue comme de la matrice osseuse (variable  $m$  du modèle de population). Ce choix est naturel car la matrice synthétique est construite de façon à reproduire au mieux les propriétés de la matrice osseuse (par exemple l'adhésion des cellules souches). Pour pouvoir introduire la matrice synthé-

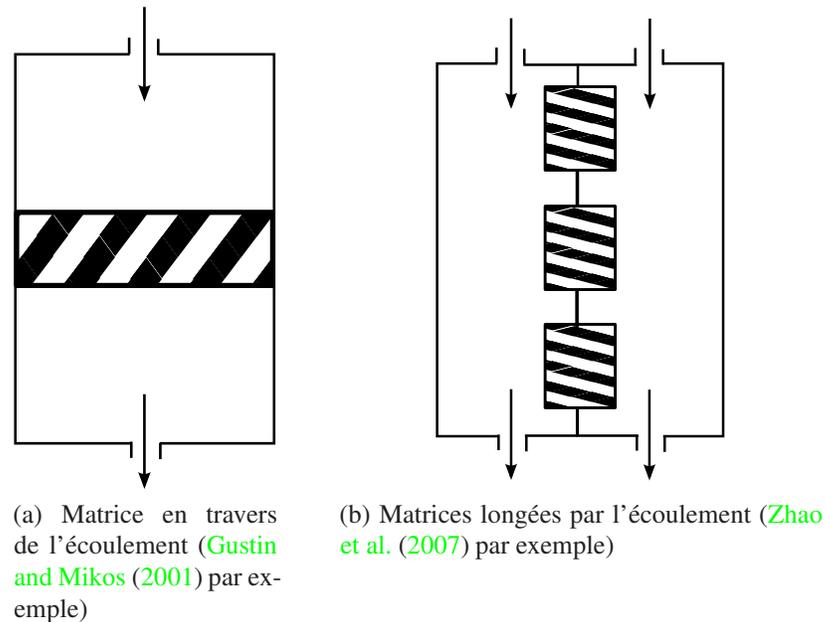


FIGURE IV.1 – Différentes dispositions pour les matrices synthétiques.

tique comme matrice osseuse, il suffit de connaître sa porosité  $\phi$  (rapport du volume du vide sur le volume total). Puisque la porosité de l'os cortical (os formé lors de la cicatrisation) est d'environ 5% pour une densité de  $0.1 \text{ g.ml}^{-1}$ , la densité du matériau de synthèse (il ne s'agit pas de sa véritable densité mais bien d'un équivalent pour le considérer comme de la matrice osseuse) est donnée par la formule  $-0.10526\phi + 0.10526 \text{ g.ml}^{-1}$ . Suivant les matériaux et les procédés de fabrication utilisés la porosité de la matrice osseuse peut varier : la matrice synthétique utilisée dans l'article Zhao et al. (2007) a une porosité de 89%, celles dans Bancroft et al. (2002) et Sikavitsas et al. (2003) ont une porosité de 86%, et celle dans Gustin and Mikos (2001) a une porosité de 78.8%. Par la suite, dans le modèle de population la matrice synthétique ne sera plus différenciée de la matrice naturelle.

Dans cette thèse, nous simulerons un bioréacteur à perfusion ayant les caractéristiques suivantes (voir figure IV.2) :

- diamètre de la chambre de culture : 1 cm.
- hauteur de la chambre de culture : 0.16 cm.
- diamètre du circuit : 0.2 cm.
- débit du milieu de culture :  $0.1 \text{ ml.min}^{-1}$ .
- épaisseur de la matrice synthétique : 0.08 cm.
- porosité de la matrice synthétique : 86%.
- nombre de cellules souchesensemencées :  $6.28 \times 10^4$  cellules

Ainsi, la simulation bidimensionnelle de la culture en bioréacteur est réalisée sur le domaine adimensionné  $\Omega = [0, 2.86] \times [0, 0.46]$  (voir figure IV.3 pour les valeurs

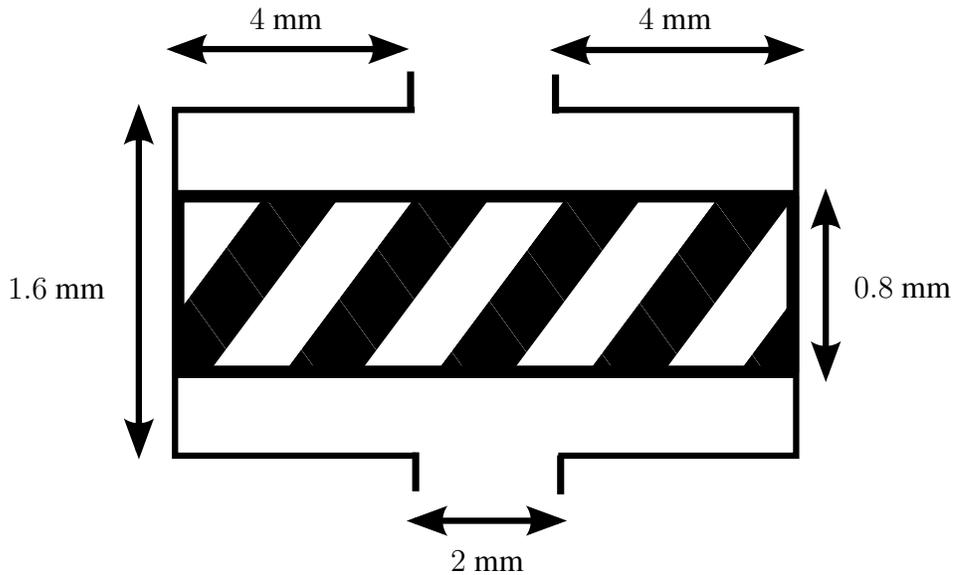


FIGURE IV.2 – Caractéristiques du bioréacteur simulé

adimensionnées) avec les conditions initiales suivantes pour  $x \in \Omega$  :

$$(s^0(x), b^0(x), m^0(x), g^0(x)) = \begin{cases} (1, 0, 0.15, 20) & \text{si } x \in [0, 2.86] \times [0.12, 0.34], \\ (0, 0, 0, 0) & \text{sinon.} \end{cases}$$

## IV.2 Le modèle de dynamique des fluides

La difficulté pour modéliser la dynamique du milieu de culture provient du fait que la matrice (synthétique et osseuse) est un milieu poreux. Nous avons choisi de traiter ce problème de deux façons particulières : soit en considérant deux milieux distincts (un milieu poreux de porosité fixe et un milieu fluide), soit en considérant un seul milieu de porosité variable.

### Deux milieux distincts

Pour pouvoir déterminer le modèle que nous allons utiliser pour modéliser la dynamique du milieu de culture dans la partie fluide, il faut tout d'abord regarder les

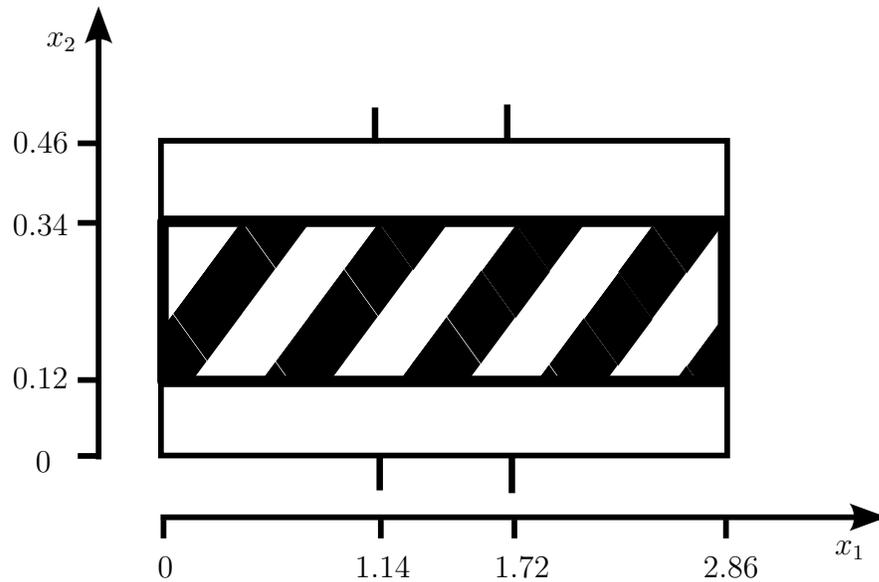


FIGURE IV.3 – Adimensionnement du domaine d'étude.

propriétés du fluide étudié. Le milieu de culture sera considéré comme un fluide incompressible ayant une viscosité cinématique proche de l'eau à température ambiante (viscosité dynamique  $\mu = 1 \times 10^{-5} \text{ kg.cm}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et masse volumique  $\rho = 1 \times 10^{-3} \text{ kg.cm}^{-3}$ ). Cela permet de calculer le nombre de Reynolds qui va nous permettre de déterminer le régime d'écoulement : Stokes, laminaire, transitoire ou turbulent. En prenant un débit de  $0.1 \text{ ml.min}^{-1}$ , le nombre de Reynolds obtenu est de l'ordre de  $Re \simeq 0.1$ . Bien que ce nombre de Reynolds ne soit pas à proprement parler petit devant un, nous considérerons que les effets visqueux dominent sur les effets inertiels. De plus, nous considérerons que l'écoulement est stationnaire et qu'il n'y a pas de forces extérieures (pesanteur). L'écoulement du fluide est par conséquent modélisé par les équations de Stokes suivantes :

$$\begin{cases} -\mu\Delta v + \nabla p = 0, \\ \text{div } v = 0, \end{cases}$$

où  $v \text{ (m.s}^{-1}\text{)}$  représente la vitesse du fluide dans la partie fluide,  $p \text{ (Pa)}$  sa pression et  $\mu \text{ (Pa.s)}$  sa viscosité dynamique. Ce type d'écoulement peut facilement se résoudre numériquement sur un maillage cartésien en utilisant le schéma MAC (Harlow and Welch, 1965) couplé avec la méthode d'Uzawa ou du lagrangien augmenté par exemple.

Pour décrire la dynamique des fluides dans la partie poreuse, nous allons tout d'abord déterminer les différentes caractéristiques physiques du matériau poreux. Les deux principales caractéristiques sont la porosité  $\phi = \frac{\text{Volume du vide}}{\text{Volume total}}$  (sans unité) et

la perméabilité  $k$  ( $\text{m}^2$ ). Lorsque la matrice synthétique est composée de fibres, il peut être intéressant de regarder le diamètre des fibres composant la matrice ( $40 \mu\text{m}$  pour l'étude [Bancroft et al. \(2002\)](#)) et la taille moyenne des pores de la matrice ( $250 \mu\text{m}$  pour l'étude [Bancroft et al. \(2002\)](#)). Nous verrons notamment dans la partie [IV.3](#) que la taille des pores de la matrice va permettre de calculer une contrainte de cisaillement moyenne pour l'écoulement.

Un fluide en milieu poreux est généralement modélisé par l'équation de Darcy :

$$\begin{cases} v = -\frac{k}{\mu}\nabla p, \\ \text{div } v = 0, \end{cases}$$

où  $v$  représente la vitesse de Darcy du fluide dans la partie poreuse,  $p$  sa pression et  $\mu$  sa viscosité dynamique.

Ces deux systèmes d'équations sont particulièrement adaptés à leur milieu lorsqu'ils sont pris séparément. Cependant lorsque ces deux milieux doivent être couplés, la condition à l'interface entre les deux milieux (fluide et poreux) est plus compliquée qu'il n'y paraît. Il existe différentes techniques pour gérer cette interface. Une possibilité est d'utiliser une condition de type Beavers et Joseph, une autre façon de traiter cette interface est de remplacer la loi de Darcy par l'équation de Brinkman (Darcy avec un terme de diffusion).

$$\begin{cases} v = \frac{k}{\mu}(-\nabla p + \mu_e \Delta v), \\ \text{div } v = 0, \end{cases}$$

où  $\mu_e$  (en Pa.s) est la viscosité effective (prise en compte des contraintes de cisaillement). L'estimation de la viscosité effective est difficile à obtenir, c'est pourquoi de nombreux auteurs prennent la viscosité effective égale à la viscosité du fluide, nous ferons de même. L'interface est ensuite gérée en considérant que la vitesse  $y$  est continue et qu'il y a un saut de contrainte (voir [Ochoa-Tapia and Whitaker, 1995](#)). L'interface peut aussi être gérée en utilisant une condition de type Beavers et Joseph. L'ensemble de ces méthodes pour gérer l'interface entre la partie fluide et la partie poreuse restent complexes.

En supposant que nous ayons choisi une méthode pour gérer l'interface entre les deux domaines, il reste à savoir ce qui est considéré comme faisant partie du milieu fluide et ce qui est considéré comme faisant partie du milieu poreux. Il s'agit de déterminer où se situe l'interface entre les deux milieux. Une possibilité qui peut paraître grossière mais qui semble la plus facile à mettre en œuvre consiste à considérer que la partie poreuse  $\Omega_p$  correspond à tous les endroits où la porosité est inférieure à une porosité fixée  $\phi_s$ , les autres endroits où la porosité est supérieure à cette constante sont alors considérés dans la partie fluide  $\Omega_f$  :

$$\Omega_p(t) = \{x \in \Omega | \phi(t, x) \leq \phi_s\}, \quad \Omega_f(t) = \Omega \setminus \Omega_p(t).$$

Ce choix amènera tout de même de nombreuses complications lors de la résolution numérique du fait que nous nous retrouvons dans un problème où l'interface varie au cours du temps.

En regardant les différentes valeurs possibles pour la perméabilité, nous nous sommes aperçus que la perméabilité des os ne varie presque pas pour des porosités comprises entre 0 et 0.9 puis elle croît très rapidement jusqu'à tendre vers  $+\infty$  lorsque la porosité tend vers un. En effet la porosité de l'os cortical est de 0.05 pour une perméabilité de l'ordre de  $10^{-13}$  m<sup>2</sup> (voir [Malachanne et al., 2008](#), pour l'obtention d'une telle perméabilité) et la porosité de la matrice synthétique utilisée dans l'article [Zhao et al. \(2007\)](#) est de 0.89 pour une perméabilité de l'ordre de  $10^{-10}$  m<sup>2</sup>. Ainsi en prenant  $\phi_s = 0.9$ , les domaines  $\Omega_p$  et  $\Omega_f$  obtenus semblent finalement assez naturelles.

Les difficultés imposées par l'interface entre les deux domaines nous ont amené à envisager une deuxième possibilité où le domaine est considéré comme un seul milieu de porosité variable.

### Un seul milieu de porosité variable

Cette approche se rapproche de la méthode de pénalisation (équation de Brinkman-Navier-Stokes, voir [Angot et al. \(1999\)](#); [Bruneau and Mortazavi \(2004\)](#) pour plus de détails). Nous avons choisi de considérer que l'ensemble du domaine était un seul milieu poreux, avec des endroits où la porosité sera égale à 1 et sa perméabilité tendant vers  $+\infty$  (partie fluide) et d'autres où sa porosité sera égale à 0.95 et sa perméabilité de l'ordre de  $10^{-13}$  m<sup>2</sup> (os cortical).

Puisque le milieu est considéré poreux, nous allons considérer les équations de Brinkman incompressibles sur tout le domaine. En prenant  $\mu_e = \mu$  puis en adimensionnant les équations de Brinkman en prenant  $\tilde{v} = \frac{v}{V}$ ,  $\tilde{x} = \frac{x}{X}$  et  $\tilde{p} = \frac{p}{\rho V^2}$ , les équations suivantes sont obtenues pour modéliser la dynamique du milieu de culture (les tildes sont omis pour plus de lisibilité).

$$\begin{cases} -\frac{\mu}{\rho V X} \Delta v + \nabla p + \frac{X \mu}{\rho V k} v = 0, \\ \operatorname{div} v = 0. \end{cases}$$

Si les constantes  $V$  et  $X$  représentent respectivement la vitesse et la longueur caractéristiques prises pour le calcul du nombre de Reynolds, la première équation devient

$$-\frac{1}{R_e} \Delta v + \nabla p + \frac{v}{K} = 0$$

avec  $K = \frac{\rho V k}{X \mu}$ .

*Remarque IV.1.* Lorsque le milieu est solide (imperméable), la constante  $K$  tend vers 0 et l'équation précédente devient  $v = 0$ . Si le milieu est le vide (fluide dans le vide,  $\phi = 1$ ) alors la constante  $K$  tend vers  $+\infty$  et par conséquent l'équation précédente devient l'équation de Stokes adimensionnée.

Il reste à déterminer la perméabilité  $k$ . La perméabilité dépend de la porosité (un milieu de porosité nulle sera forcément imperméable par contre un milieu poreux ne sera pas forcément perméable). Pour pouvoir déterminer la façon dont la perméabilité dépend de la porosité, nous avons utilisé les résultats de perméabilité connus à savoir que pour l'os cortical de porosité 0.05, la perméabilité est de l'ordre de  $10^{-13}$  m<sup>2</sup> et que pour une matrice synthétique de porosité égale à 0.89 la perméabilité est de l'ordre de  $10^{-10}$  m<sup>2</sup> (voir [Malachanne et al., 2008](#); [Zhao et al., 2007](#), pour l'obtention de telles perméabilités). Nous souhaitons aussi que pour une porosité de 1 (milieu sans matrice ni naturelle ni synthétique), la perméabilité tende vers  $+\infty$ . Relier la perméabilité à la porosité est une tâche compliquée car la perméabilité admet des valeurs d'ordre de grandeur différent : entre une porosité de 0.9 et une porosité proche de 1 la perméabilité passe d'une valeur de  $10^{-10}$  à une valeur tendant vers  $+\infty$  tandis que pour des porosités entre 0.05 et 0.9 la perméabilité est presque constante. Il s'agit là de la principale difficulté dans l'utilisation d'un seul milieu de porosité variable. La complexité provient des valeurs de porosité proches de l'unité. Pour les autres valeurs, il est plus facile de trouver une fonction pour exprimer la perméabilité en fonction de la porosité.

Par exemple une fonction de la forme  $k(\phi) = \frac{c}{1-\phi} - c$  avec  $c = \frac{10^{-10}}{9}$  est une fonction qui donne des valeurs de perméabilité en accord avec les perméabilités calculées expérimentalement sauf pour des porosités très proches de l'unité. Pour les valeurs proches de l'unité, la solution pourrait être de considérer que par exemple si la porosité est supérieure à 0.9 alors la perméabilité est fixée à  $10^{17}$  m<sup>2</sup>. Une autre possibilité pour estimer la perméabilité en fonction de la porosité consiste à utiliser une fonction en escalier du type :

$$k(\phi) = \begin{cases} 10^{-13} & \text{si } \phi \in [0, 0.3[, \\ 10^{-12} & \text{si } \phi \in [0.3, 0.5[, \\ 10^{-11} & \text{si } \phi \in [0.5, 0.7[, \\ 10^{-10} & \text{si } \phi \in [0.7, 0.9[, \\ 10^{-8} & \text{si } \phi \in [0.9, 0.95[, \\ 10^{-5} & \text{si } \phi \in [0.95, 0.975[, \\ 10^{-1} & \text{si } \phi \in [0.975, 0.985[, \\ 10^4 & \text{si } \phi \in [0.985, 0.99[, \\ 10^{10} & \text{si } \phi \in [0.99, 0.995[, \\ 10^{17} & \text{si } \phi \in [0.995, 1]. \end{cases}$$

Cette méthode est bien plus simple à mettre en œuvre numériquement (schéma

MAC combiné avec la méthode du lagrangien augmenté) mais elle semble aussi bien moins précise.

#### Les conditions de bords

Notons par  $v = (v_1, v_2)$  la vitesse du fluide avec  $v_1$  la vitesse suivant la direction  $x_1$  et  $v_2$  la vitesse suivant la direction  $x_2$ . Pour les conditions de bord, des vitesses nulles sont considérées sur tout le bord sauf en entrée et en sortie de la conduite où un profil de type Poiseuille est considéré, ainsi les conditions de bord sont les suivantes pour tout  $x = (x_1, x_2) \in \partial\Omega$  :

$$v_1(x) = 0$$

et

$$v_2(x) = \begin{cases} -\frac{2Q}{\pi R^4} (R^2 - (x_1 - x_C)^2) & \text{si } x_1 \in [1.14, 1.72] \text{ et } x_2 = \{0, 0.46\} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

avec  $Q$  correspondant au débit,  $R$  au rayon de la conduite et  $x_C$  à la coordonnée du centre de la conduite suivant l'axe  $x_1$ .

## IV.3 Les effets de l'écoulement sur les cellules et les tissus

Les principaux effets de l'écoulement sur les cellules et les tissus sont les suivants : transport des cellules, apport de l'oxygène et des nutriments et impact des contraintes de cisaillement. Nous ne nous intéresserons pas à l'oxygène et aux nutriments car cela amènerait beaucoup de complication car ils ne sont pas inclus dans le modèle de dynamique des populations. Cela pourra faire l'objet de recherches ultérieures.

### IV.3.1 Le transport des cellules

La matrice n'est pas transportée par l'écoulement car un système la maintient en place dans le bioréacteur (dans le bioréacteur décrit dans l'article [Bancroft et al. \(2003\)](#), il s'agit des deux joints toriques). Il est clair que le facteur de croissance qui est dilué dans le milieu de culture est transporté par celui-ci avec la même vitesse. Pour les cellules souches et les ostéoblastes, la notion de transport est moins évidente. En effet, les ostéoblastes sont des cellules qui sont en permanence accrochées à la matrice osseuse par conséquent nous considérerons qu'elles ne sont pas transportées par l'écoulement.

Ce choix peut être remis en cause car lorsque la vitesse de l'écoulement devient trop importante les ostéoblastes risquent d'être arrachés de la matrice osseuse. Pour les cellules souches, elles sont soumises au transport dû à l'écoulement mais elles s'accrochent aussi à la matrice osseuse. Nous avons choisi de considérer qu'elles sont transportées par l'écoulement car pour les cellules qui seraient accrochées à la matrice la vitesse de l'écoulement près de la matrice devrait être faible.

En utilisant la notation  $v$  pour la vitesse du milieu de culture, ajouter le transport des cellules souches et du facteur de croissance revient à rajouter les termes  $\text{div}(vs)$  et  $\text{div}(vg)$  dans la partie de gauche des équations sur les cellules souches (équation (I.5)) et sur le facteur de croissance (équation (I.8)).

### IV.3.2 Les contraintes de cisaillement

Les contraintes de cisaillement jouent un rôle important dans la croissance osseuse en bioréacteur, de nombreux facteurs biochimiques du comportement cellulaire sont affectés par les stimulations mécaniques dues à l'écoulement du fluide. Les premiers modèles mathématiques modélisant la cicatrisation osseuse *in vivo* ont montré que les stimulations mécaniques influencent la différenciation tissulaire (voir sous-partie I.1.3). Il a notamment été montré que les contraintes de cisaillement affectent la différenciation ostéoblastique des cellules souches (voir [Grellier et al., 2009](#); [Kapur et al., 2003](#); [Kreke et al., 2008](#)). Pour pouvoir inclure les effets des contraintes de cisaillement dans le modèle de dynamique des populations il est important de comprendre comment celles-ci influencent la croissance osseuse.

Comprendre les effets des contraintes de cisaillement sur les cellules n'est pas aisé puisque pour une expérience donnée il est difficile de calculer les contraintes de cisaillement auxquelles sont exposées les cellules. La modélisation mathématique de la dynamique du fluide permet d'obtenir les contraintes de cisaillement en chaque point. Cependant cela va donner un ensemble de valeurs d'ordre de grandeur différent dont il sera difficile d'extraire une valeur caractéristique capable de décrire la situation d'ensemble. Dans l'article [Gustin and Mikos \(2001\)](#), les auteurs ont proposé une formule pour approcher la contrainte de cisaillement moyenne  $\sigma_m$  dans le cadre de pores cylindriques.

$$\sigma_m = \frac{8\mu V_m}{d}$$

où  $d$  représente le diamètre des pores,  $\mu$  la viscosité du fluide et  $V_m$  la vitesse moyenne à travers les pores ( $V_m = \frac{Q}{\phi\pi R^2}$  avec  $Q$  le débit du bioréacteur,  $\phi$  la porosité de la matrice et  $R$  le rayon de la matrice synthétique).

Ces dernières années, plusieurs études (voir [Bancroft et al., 2002](#); [Gustin and Mikos, 2001](#); [Sikavitsas et al., 2003](#); [Zhao et al., 2007](#), par exemple) ont été menées pour pou-

voir mieux comprendre les effets des contraintes de cisaillement sur la croissance osseuse. Nous avons choisi de nous intéresser seulement aux études qui utilisaient un bioréacteur à perfusion similaire à celui proposé dans l'article [Bancroft et al. \(2003\)](#) (voir figure [IV.2](#)). Dans les articles [Bancroft et al. \(2002\)](#), [Gustin and Mikos \(2001\)](#) et [Sikavitsas et al. \(2003\)](#), la conclusion est que les contraintes de cisaillement influencent principalement l'activité phosphatase alcaline des cellules souches (marqueur de la différenciation ostéoblastique). Grâce à ces études, nous avons essayé de quantifier l'effet des contraintes de cisaillement sur la différenciation des cellules souches en ostéoblastes.

Les résultats obtenus dans ces différents articles sont les suivants (il s'agit de valeurs moyennes). Dans [Gustin and Mikos \(2001\)](#), la contrainte de cisaillement moyenne est de  $0.34 \text{ dyn.cm}^{-2}$  et la différenciation ostéoblastique est multipliée par 2.59 par rapport à une culture sans écoulement. Dans [Bancroft et al. \(2002\)](#), la contrainte de cisaillement moyenne est de 0.024, 0.08 et  $0.24 \text{ dyn.cm}^{-2}$  et la différenciation ostéoblastique est respectivement multipliée par 4.1, 4.29 et 3.31 par rapport à une culture sans écoulement. Enfin dans [Sikavitsas et al. \(2003\)](#), la contrainte de cisaillement moyenne est de 0.1, 0.2 et  $0.3 \text{ dyn.cm}^{-2}$  et la différenciation ostéoblastique est respectivement multipliée par 2.33, 2.91 et 3.14 par rapport à une culture sans écoulement. L'ensemble de ces valeurs expérimentales est reporté sur la figure [IV.4](#).

Nous souhaitons intégrer la contrainte de cisaillement au terme de différenciation dans le modèle de dynamique des populations. Le terme de différenciation devient

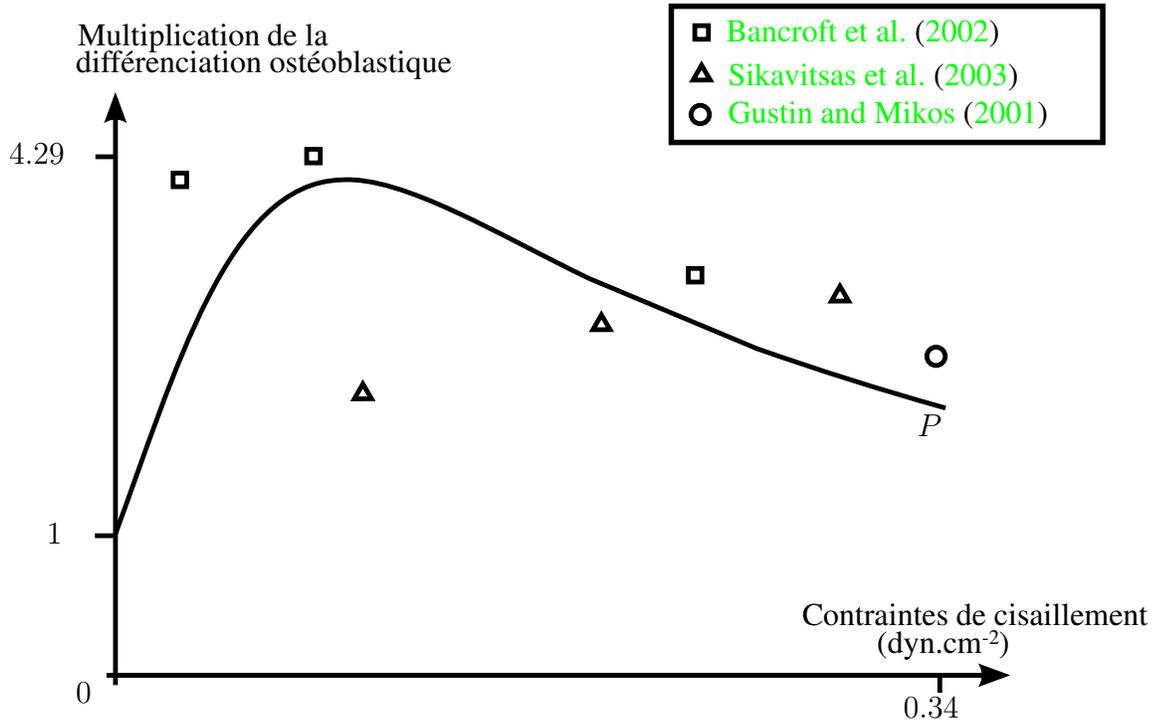
$$P(\sigma)H(g)s$$

où la fonction  $P$  représente le coefficient multiplicateur de différenciation ostéoblastique. Lorsqu'il n'y a pas d'écoulement, la fonction  $P$  doit être égale à un pour retrouver le modèle de dynamique des populations. La fonction  $P$  recherchée doit être en accord avec les valeurs expérimentales et doit en plus tendre vers zéro lorsque les contraintes de cisaillement sont très fortes. Pour cela nous avons choisi de chercher une fonction  $P$  de la forme  $P(\sigma) = \frac{a + b\sigma}{a + \sigma^2}$  où  $a$  et  $b$  sont des constantes à déterminer. Pour déterminer  $a$  et  $b$ , nous avons utilisé la méthode des moindres carrés et ainsi nous avons obtenu  $a \simeq 0.012$  et  $b \simeq 0.777$ . Cela donne la fonction  $P(\sigma) = \frac{0.012 + 0.777\sigma}{0.012 + \sigma^2}$ , voir le tracé sur la figure [IV.4](#).

## IV.4 Le couplage

Pour rappel, pour la dynamique des populations, l'évolution des concentrations cellulaires et tissulaires est régie par les quatre équations adimensionnées suivantes

$$\partial_t s - \text{div}(\Lambda_1(m)\nabla s) + \text{div}(V(m)\chi(s)\nabla m) = K_1(m)\chi_1(s) - H(g)s,$$


 FIGURE IV.4 – Approximation des valeurs expérimentales par la fonction  $P$ 

$$\partial_t b = K_2(m)\chi_2(b) + \rho H(g)s - \delta_1 b,$$

$$\partial_t m = P_1(m)b,$$

$$\partial_t g - \operatorname{div}(\Lambda_2(m)\nabla g) = P_2(g)b - \delta_2 g,$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \Omega$  complétées par une condition initiale et deux conditions de bord

$$(s(0, x), b(0, x), m(0, x), g(0, x)) = (s^0(x), b^0(x), m^0(x), g^0(x)),$$

pour tout  $x \in \Omega$  et

$$(\Lambda_1(m)\nabla s - V(m)\chi(s)\nabla m) \cdot \mathbf{n} = 0,$$

$$\Lambda_2(m)\nabla g \cdot \mathbf{n} = 0,$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$ .

Pour rappel, le modèle de dynamique qu'il soit défini sur deux milieux (poreux et fluide) ou sur un seul (porosité variable) donne la vitesse  $v$  et la pression  $p$  du fluide pour tout  $x \in \Omega$ .

La première partie du couplage consiste à rajouter les termes dus au transport et aux contraintes de cisaillement. Ainsi le modèle couplé est le suivant.

$$\partial_t s - \operatorname{div}(\Lambda_1(m)\nabla s - V(m)\chi(s)\nabla m - vs) = K_1(m)\chi_1(s) - P(\sigma)H(g)s,$$

#### IV.4. Le couplage

---

$$\begin{aligned}\partial_t b &= K_2(m)\chi_2(b) + \rho P(\sigma)H(g)s - \delta_1 b, \\ \partial_t m &= P_1(m)b, \\ \partial_t g - \operatorname{div}(\Lambda_2(m)\nabla g - vg) &= P_2(g)b - \delta_2 g,\end{aligned}$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \Omega$ . Ces équations sont complétées par une condition initiale et des conditions de bord

$$(s(0, x), b(0, x), m(0, x), g(0, x)) = (s^0(x), b^0(x), m^0(x), g^0(x)),$$

pour tout  $x \in \Omega$ ,

$$\begin{aligned}(\Lambda_1(m)\nabla s - V(m)\chi(s)\nabla m - vs) \cdot \mathbf{n} &= 0, \\ (\Lambda_2(m)\nabla g - vg) \cdot \mathbf{n} &= 0,\end{aligned}$$

pour tout  $(t, x) \in ]0, T[ \times \partial\Omega$ .

Il reste à définir la porosité  $\phi$  intervenant dans le modèle de dynamique des fluides et les contraintes de cisaillement  $\sigma$ . La porosité dépend directement de la densité en matrice car de par leurs petites tailles les cellules et le facteur de croissance sont transparents pour l'écoulement. Puisque l'os cortical de densité  $0.1 \text{ g.ml}^{-1}$  a une porosité de  $0.05$  et qu'un milieu sans matrice a une porosité de  $1$ , il suffit de prendre une fonction affine  $\phi(m) = -0.95m + 1$  où  $m$  représente la densité adimensionnée en matrice. Les contraintes de cisaillement sont données directement par la vitesse  $v$  du fluide. En dimension deux, la contrainte de cisaillement est obtenue en calculant la composante extra-diagonale du tenseur des contraintes :  $\sigma = \mu \left( \frac{\partial v_1}{\partial x_2} + \frac{\partial v_2}{\partial x_1} \right)$ . Maintenant que la porosité et les contraintes de cisaillement sont définies le modèle est complet.



# Chapitre V

## Conclusions et perspectives

Cette thèse s'intéresse à deux modèles, un modèle de cicatrisation osseuse et un modèle de croissance osseuse en bioréacteur. Pour la cicatrisation nous avons dû proposer un modèle que nous avons ensuite étudié en profondeur. Pour la croissance *ex vivo*, nous avons proposé un premier modèle de couplage du modèle de cicatrisation avec un modèle de dynamique des fluides.

Les phénomènes que nous avons modélisés correspondent à la cicatrisation d'os trabéculaires sans revascularisation (une des cicatrisations les plus simples pouvant arriver *in vivo*). Le modèle que nous avons proposé est une version modifiée et simplifiée d'un modèle proposé dans l'article [Bailón-Plaza and Van Der Meulen \(2001\)](#) modélisant seulement la biologie des cellules et des tissus. Nous avons décidé de ne pas modéliser l'environnement mécanique de la cicatrisation car cet environnement est difficile à reproduire *ex vivo*. Le modèle que nous proposons est composé de quatre équations aux dérivées partielles couplées de type réaction-diffusion-advection contenant de nombreux coefficients non-linéaires. Le modèle simule avec perfection la progression du front de minéralisation, phénomène principal de la cicatrisation. De plus, il permet aussi de simuler les fractures de taille importante non cicatrisables.

Nous avons réalisé une étude complète de ce modèle. Dans cette étude nous avons mis l'accent sur le fait que les quantités étudiées doivent respecter la physique, concentrations positives et majorées. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'évolution en temps du modèle. Cette étude nous a permis de mieux comprendre le modèle, de le corriger et d'entrevoir ses limites. Dans cette étude nous avons montré un résultat d'existence et d'unicité d'une solution physiquement admissible pour un problème de Cauchy quelconque puis nous nous sommes intéressés à l'étude des états stationnaires du modèle de cicatrisation.

Sur un modèle généralisé pour pouvoir l'utiliser pour d'autres croissances tissulaires, nous avons montré un résultat d'existence d'au moins une solution faible physiquement admissible. Pour pouvoir assurer le respect de la physique, nous avons

du passer par un modèle tronqué pour obtenir ce résultat. Le déroulement de la preuve d'un tel résultat est classique, elle reste néanmoins délicate. La grande nouveauté par rapport aux résultats existants réside dans l'obtention des estimations d'énergie. Ce point particulier est difficile à obtenir dans notre cas car pour certaines populations, les équations associées n'admettent pas de terme spatial alors que le contrôle de leurs dérivées spatiales est nécessaire. Pour contrôler ces dérivées spatiales nous avons multiplié ces équations par le laplacien de la population en question.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la résolution numérique du modèle. Pour cela, nous avons proposé un schéma numérique de type volumes finis. Comme précédemment nous avons voulu que les solutions du schéma soient physiquement admissibles. Pour cela nous n'avons pas choisi un flux numérique d'advection classique mais un flux possédant en plus une propriété de monotonie qui sera indispensable pour assurer la robustesse du schéma. Nous avons montré un résultat d'existence d'une solution discrète physiquement admissible puis nous avons montré un résultat de convergence vers une solution faible. Ces deux résultats ont été obtenus de la même façon que pour la partie continue. La principale évolution par rapport aux résultats habituels restant l'obtention des estimations d'énergie discrètes.

Ensuite, nous avons simulé deux cas de cicatrisation pour nous assurer de la pertinence de notre modèle. Ces deux simulations nous ont permis d'encore mieux comprendre les différents phénomènes de la cicatrisation.

Finalement pour modéliser la culture *ex vivo* nous avons choisi de coupler ce modèle avec un modèle de dynamique des fluides. La principale difficulté dans la modélisation de l'écoulement du milieu de culture provient du fait que la matrice osseuse est un milieu poreux. Nous avons proposé deux modèles différents pour modéliser la dynamique des fluides. Le premier modèle est découpé en deux systèmes d'équations différents définis chacun sur un domaine particulier (milieu poreux et milieu fluide). L'autre modèle étant défini sur un seul domaine de porosité variable. Nous proposons de coupler le modèle de dynamique des populations avec un des deux modèles de dynamique des fluides en intégrant le transport des cellules par l'écoulement du milieu de culture et les effets des contraintes de cisaillement sur la différenciation ostéoblastique.

La prochaine étape consiste à simuler la croissance osseuse en bioréacteur suivant le modèle proposé pour pouvoir orienter les recherches expérimentales vers des expériences ayant potentiellement de fortes chances d'aboutir à la culture tridimensionnelle de greffons hybrides. Il se peut que le modèle ne décrive pas certains phénomènes essentiels à la culture tridimensionnelle de greffons hybrides. Il pourra alors être complété, notamment pour prendre en compte les effets de l'oxygène et des nutriments sur les cellules et les tissus.

Le modèle couplé que nous proposons est une première tentative pour comprendre la culture tridimensionnelle de greffons hybrides et notamment le couplage entre la dynamique des populations et les contraintes fluides. C'est en le confrontant à l'observa-

---

tion expérimentale qu'il pourra être validé et éventuellement amendé ou complété. Un travail indispensable pour cela est la mise en œuvre de simulations tridimensionnelles du modèle couplé.



# Annexe A

## Évolution temporelle des populations

### Plan du chapitre

---

<b>A.1 Existence d'une unique solution bornée à un problème de Cauchy</b>	<b>111</b>
<b>A.2 Les états stationnaires du modèle de cicatrisation . . . . .</b>	<b>114</b>

---

Dans cette annexe, nous nous sommes intéressés seulement à l'évolution temporelle des populations, nous avons supprimé les termes d'évolution spatiale. Cela permet de passer d'un système d'équations aux dérivées partielles complexe à un système d'équations différentielles ordinaires autonomes. Dans la première partie (partie **A.1**), nous nous sommes intéressés de façon générale à l'existence et l'unicité d'une solution physiquement admissible à un problème de Cauchy. Dans la seconde partie (partie **A.2**), nous avons étudié les états stationnaires du modèle de cicatrisation sans termes spatiaux.

### A.1 Existence d'une unique solution bornée à un problème de Cauchy

Dans cette partie, nous allons montrer le théorème suivant qui est applicable au modèle général présenté dans la sous-partie **I.2.2** :

**Théorème A.1** (Existence et unicité d'une solution bornée à un problème de Cauchy). *Soit  $\mathcal{D}$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$  et  $\mathcal{A}$  un fermé de  $\mathbb{R}^n$  tels que  $\mathcal{A} \subset \mathcal{D}$  avec  $\mathcal{D} = ]a_1, b_1[ \times \cdots \times ]a_n, b_n[$  et  $\mathcal{A} = [c_1, d_1] \times \cdots \times [c_n, d_n]$ . Soit le problème de Cauchy suivant :*

$$\begin{cases} u'(t) = F(u(t)) \\ u(t_0) = u_0 \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

avec  $F : \mathcal{D} \mapsto \mathbb{R}^n$  localement lipschitzienne sur  $\mathcal{D}$ ,  $t_0 \in \mathbb{R}$  et  $u_0 \in \mathcal{A}$ . Si  $\mathcal{A}$  est un espace contractant (au sens de la définition [I.1](#)) pour la fonction  $F$  alors il existe une unique fonction  $u : [t_0, +\infty[ \rightarrow \mathbb{R}^n$  solution globale du problème de Cauchy [A.1](#). De plus, la fonction  $u$  vérifie  $u(t) \in \mathcal{A}$  pour tout  $t \in [t_0, +\infty[$ .

*Preuve du théorème [A.1](#).* D'après le théorème de Cauchy-Lipschitz il existe un réel strictement positif  $\epsilon_1$  tel qu'il existe une unique fonction  $y : [t_0, t_0 + \epsilon_1[ \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $\mathcal{C}^1$  solution maximale du problème [A.1](#). Il reste à montrer que cette solution est globale sur  $[t_0, +\infty[$  et qu'elle est bornée dans  $\mathcal{A}$ .

Pour montrer ces deux points, nous allons introduire un problème de Cauchy tronqué. Soit  $Z$  la fonction de troncature définie de la façon suivante  $Z_{[a,b]}(r) = \max(a, \min(b, r))$  avec  $a \leq b$ . Pour simplifier les notations, nous utiliserons les notations suivante  $\tilde{u}_i = Z_{[c_i, d_i]}(u_i)$  et  $\tilde{u} = (\tilde{u}_i)_{1 \leq i \leq n}$ . Remarquons que  $\tilde{u} \in \mathcal{A}$  pour tout  $u \in \mathbb{R}^n$ . Le problème de Cauchy tronqué est le suivant :

$$\begin{cases} u'(t) = F(\tilde{u}(t)) = G(u(t)) \\ u(t_0) = u_0 \end{cases} . \quad (\text{A.2})$$

La fonction  $G : \mathcal{D} \mapsto \mathbb{R}^n$  est localement lipschitzienne sur  $\mathcal{D}$ .

Comme pour le problème de Cauchy initial, d'après le théorème de Cauchy-Lipschitz il existe un réel strictement positif  $\epsilon_2$  tel qu'il existe une unique fonction  $u : [t_0, t_0 + \epsilon_2[ \rightarrow \mathbb{R}^n$  de classe  $\mathcal{C}^1$  solution maximale du problème [A.2](#). Nous allons montrer que cette solution est bornée dans  $\mathcal{A}$ , c'est à dire que les composantes  $u_i$  ( $1 \leq i \leq n$ ) de  $u$  vérifient  $c_i \leq u_i(t) \leq d_i$  pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$ . Pour cela nous allons utiliser le lemme suivant où  $f^+ = \frac{|f| + f}{2}$  désigne la partie positive d'une fonction  $f$  quelconque et  $f^- = \frac{|f| - f}{2}$  sa partie négative ( $f = f^+ - f^-$ ).

**Lemme A.1.** *Soit  $f$  une fonction de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[a, b[$  et deux réels  $k_1$  et  $k_2$ .*

- (i) *Si  $f(a) \geq k_1$  et  $(f(t) - k_1)^- f'(t) \geq 0$  pour tout  $t \in [a, b[$  alors  $f(t) \geq k_1$  pour tout  $t \in [a, b[$ .*
- (ii) *Si  $f(a) \leq k_2$  et  $(f(t) - k_2)^+ f'(t) \leq 0$  pour tout  $t \in [a, b[$  alors  $f(t) \leq k_2$  pour tout  $t \in [a, b[$ .*

La preuve de ce lemme sera faite après la preuve en cours.

Nous allons tout d'abord montrer que les composantes  $u_i$  ( $1 \leq i \leq n$ ) de  $u$  vérifient  $u_i(t) \geq c_i$  pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$ . Soit  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$  un temps quelconque. En multipliant la  $i^{\text{ème}}$  équation du problème de Cauchy tronqué [A.2](#) par  $(u_i(t) - c_i)^-$ , nous obtenons

$$u_i'(t)(u_i(t) - c_i)^- = f_i(\tilde{u}(t))(u_i(t) - c_i)^-$$

où  $f_i$  représente la  $i^{\text{ème}}$  composante de  $F$ . Si  $u_i(t) \geq c_i$  alors  $u'_i(t)(u_i(t) - c_i)^- = 0$ , si  $u_i(t) < c_i$  alors le signe de  $u'_i(t)(u_i(t) - c_i)^-$  dépend du signe de  $f_i(\tilde{u}(t))$ . Or  $\mathcal{A}$  est un espace contractant pour la fonction  $F$ , cela signifie notamment que pour tout vecteur  $v \in \mathcal{A}$  vérifiant  $v_i = c_i$ ,  $f_i(v) \geq 0$ . Or si  $u_i(t) < c_i$ ,  $\tilde{u}(t)$  vérifie  $u_i = c_i$  et de plus  $\tilde{u}(t) \in \mathcal{A}$  par définition de la fonction de troncature donc  $f_i(\tilde{u}(t)) \geq 0$ . D'où  $u'_i(t)(u_i(t) - c_i)^- \geq 0$ . Par hypothèse,  $u_i(t_0) \geq c_i$  puisque  $u_0 \in \mathcal{A}$  donc en appliquant le premier point du lemme A.1 avec la fonction  $u_i$  sur  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$  et  $k_1 = c_i$ , nous obtenons que  $u_i(t) \geq c_i$  pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$ .

Montrons maintenant que les composantes  $u_i$  ( $1 \leq i \leq n$ ) de  $u$  vérifient  $u_i(t) \leq d_i$  pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$ . Soit  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$  un temps quelconque. En multipliant l'équation  $i$  du problème de Cauchy tronqué A.2 par  $(u_i(t) - d_i)^+$ , nous obtenons

$$u'_i(t)(u_i(t) - d_i)^+ = f_i(\tilde{u}(t))(u_i(t) - d_i)^+$$

où  $f_i$  représente la  $i^{\text{ème}}$  composante de  $F$ . Si  $u_i(t) \leq d_i$  alors  $u'_i(t)(u_i(t) - d_i)^+ = 0$ , si  $u_i(t) > d_i$  alors le signe de  $u'_i(t)(u_i(t) - d_i)^+$  dépend du signe de  $f_i(\tilde{u}(t))$ . Or  $\mathcal{A}$  est un espace contractant pour la fonction  $F$ , cela signifie notamment que pour tout vecteur  $v \in \mathcal{A}$  vérifiant  $v_i = d_i$ ,  $f_i(v) \leq 0$ . Or si  $u_i(t) > d_i$ ,  $\tilde{u}(t)$  vérifie  $u_i = d_i$  et de plus  $\tilde{u}(t) \in \mathcal{A}$  par définition de la fonction de troncature donc  $f_i(\tilde{u}(t)) \leq 0$ . D'où  $u'_i(t)(u_i(t) - d_i)^+ \leq 0$ . Par hypothèse  $u_i(t_0) \leq d_i$  puisque  $u_0 \in \mathcal{A}$  donc en appliquant le deuxième point du lemme A.1 avec la fonction  $u_i$  sur  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$  et  $k_2 = d_i$ , nous obtenons que  $u_i(t) \leq d_i$  pour tout  $t \in [t_0, t_0 + \epsilon_2[$ .

Nous venons de montrer que la solution  $u$  du problème A.2 est bornée dans  $\mathcal{A}$ . D'après le théorème de sortie de tout compact, cela implique que cette solution maximale  $u$  est une solution globale définie sur  $[t_0, +\infty[$  du problème de Cauchy tronqué A.2. Nous pouvons refaire exactement le même raisonnement et montrer que cette solution globale que nous notons encore  $u$  vérifie  $u(t) \in \mathcal{A}$  pour tout  $t \in [t_0, +\infty[$ . Ainsi,  $F(\tilde{u}(t)) = F(u(t))$  et par conséquent cette solution globale est aussi solution du problème de Cauchy initial A.1. Cela conclut la preuve du théorème A.1, par unicité  $u = y$ .  $\square$

*Preuve du lemme A.1.* Raisonnons par l'absurde.

- (P1) Supposons qu'il existe  $d_1 \in [a, b[$  tel que  $f(d_1) < k_1$ . Puisque la fonction  $f$  est continue, puisque  $f(a) \geq k_1$  et  $f(d_1) < k_1$ , il existe d'après le théorème des valeurs intermédiaires  $d_2 = \max\{t \in [a, d_1[ \mid f(t) = k_1\}$ . Puisque la fonction  $f$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[d_2, d_1]$ , d'après le théorème des accroissements finis, il existe  $d_3 \in ]d_2, d_1[$  tel que  $f'(d_3) = \frac{f(d_1) - f(d_2)}{d_1 - d_2}$ . Nous avons  $f'(d_3) < 0$  et  $f(d_3) < k_1$  donc  $(f(d_3) - k_1)^- f'(d_3) < 0$ . Ce qui contredit l'hypothèse de départ.
- (P2) Supposons qu'il existe  $d_1 \in [a, b[$  tel que  $f(d_1) > k_2$ . Puisque la fonction  $f$  est continue, puisque  $f(a) \leq k_2$  et  $f(d_1) > k_2$ , il existe d'après le théorème des

valeurs intermédiaires  $d_2 = \max\{t \in [a, d_1] \mid f(t) = k_2\}$ . Puisque la fonction  $f$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[d_2, d_1]$ , d'après le théorème des accroissements finis, il existe  $d_3 \in ]d_2, d_1[$  tel que  $f'(d_3) = \frac{f(d_1) - f(d_2)}{d_1 - d_2}$ . nous avons  $f'(d_3) > 0$  et  $f(d_3) > k_2$  donc  $(f(d_3) - k_2)^+ f'(d_3) > 0$ . Ce qui contredit l'hypothèse de départ.

□

## A.2 Les états stationnaires du modèle de cicatrisation

Biologiquement, un état est stationnaire (ou point d'équilibre) si cet état n'évolue plus au cours du temps. Ainsi, pour un système d'équation  $u'(t) = F(u(t))$ , un état  $u$  est stationnaire si et seulement si il vérifie

$$F(u) = 0.$$

Dans le cadre du modèle de cicatrisation osseuse, cela revient à trouver les solutions  $(s, b, m, g)$  du système d'équations suivant :

$$\begin{cases} K_1(m)\chi_1(s) - H(g)s & = 0, \\ K_2(m)\chi_2(b) + \rho H(g)s - \delta_1 b & = 0, \\ P_1(m)b & = 0, \\ P_2(g)b - \delta_2 g & = 0. \end{cases}$$

La résolution de ces quatre équations non linéaires revient à une étude de cas. Par exemple, la troisième équation implique que soit  $b = 0$  soit  $m = 1$ . Dans la majorité des cas, les états stationnaires sont obtenus en résolvant des équations du second degré. Cependant, il y a un cas qui nécessite de trouver les racines réelles d'un polynôme de degré 6. Pour ce cas, puisque les racines ne peuvent pas être obtenues par radicaux, nous avons choisi d'approcher les racines en utilisant les valeurs numériques adimensionnées données dans le tableau [I.2](#). Cela donne les états stationnaires (arrondis pour les deux derniers) suivant :

$$\begin{aligned} & (s, 0, 0, 0) \text{ avec } s \text{ quelconque,} \\ & (0, 0, m, 0) \text{ et } (1, 0, m, 0) \text{ avec } m \text{ quelconque,} \\ & (0, b_1, 1, 0) \text{ et } (1, b_1, 1, 0) \text{ avec } b_1 = 1 - \frac{\delta_1 (\beta_2^2 + 1)}{\alpha_2}, \\ & (0, b_1, 1, g_1) \text{ avec } g_1 = -\eta_2 + \sqrt{\frac{\gamma_2 b_1}{\delta_2}}, \end{aligned}$$

$$(0, b_1, 1, g_2) \text{ avec } g_2 = -\eta_2 - \sqrt{\frac{\gamma_2 b_1}{\delta_2}},$$

$$(-0.01, 0.12, 1, 0.11) \text{ et } (1.01, 0.1, 1, -7.92 \times 10^{-4}).$$

Ces états stationnaires ne sont pas forcément physiques (concentrations négatives ou trop grandes).

Avec les données numériques du tableau I.2, nous obtenons que seuls les six états stationnaires suivants sont physiquement admissibles.

(S1) Le premier état stationnaire correspond seulement à des cellules souches mésenchymateuses :

$$(s, 0, 0, 0) \text{ avec } 0 \leq s \leq 1.$$

Cet état ne reflète pas la réalité car les cellules devraient mourir mais la mort des cellules souches mésenchymateuses n'est pas prise en compte dans ce modèle car ce phénomène est négligeable sur la durée de cicatrisation d'une fracture.

(S2) Le deuxième état stationnaire est composé seulement de matrice osseuse :

$$(0, 0, m, 0) \text{ avec } 0 \leq m \leq 1.$$

Cet état correspond à un os sans cellules (os mort).

(S3) Le troisième état stationnaire est composé de matrice osseuse et de cellules souches (concentration maximale) :

$$(1, 0, m, 0) \text{ avec } 0 \leq m \leq 1.$$

Cet état n'est pas physique car les cellules souches prolifèrent indépendamment de la place occupée par la matrice osseuse. Cela ne respecte pas la biologie car les cellules devraient cesser de croître lorsque la matrice occupe déjà tout l'espace disponible. Ce problème pourrait être résolu en modifiant le terme  $K_1$  de prolifération des cellules souches mais nous verrons par la suite que le terme de diffusion des cellules souches permet d'empêcher cet état.

(S4) Le quatrième état stationnaire correspond à une cohabitation entre les ostéoblastes et la matrice osseuse :

$$(0, 0.5, 1, 0).$$

Les ostéoblastes présents dans cet état peuvent être considérés comme des ostéocytes piégés dans la matrice osseuse.

(S5) Le cinquième état stationnaire correspond à une cohabitation des cellules souches et des ostéoblastes dans une matrice osseuse (densité maximale) :

$$(1, 0.5, 1, 0).$$

Cet état pose le même problème que l'état (S3) avec en plus des ostéoblastes piégés dans la matrice.

(S6) Le sixième état stationnaire correspond à une matrice osseuse (densité maximale) où vivent des ostéoblastes et du facteur de croissance :

$$(0, 0.5, 1, 1.236).$$

Cet état est important car il correspond exactement à la situation d'un os intact (os vivant) avec des ostéoblastes et du facteur de croissance piégés dans celle-ci. Les ostéoblastes piégés correspondent aux ostéocytes.

Ensuite, la stabilité des ces états stationnaires a été étudiée. Pour savoir si un état stationnaire est instable, stable ou asymptotiquement stable, il faut le perturber légèrement. Si la situation évolue vers un état proche de l'état stationnaire de départ, l'état stationnaire est dit stable. Si elle revient à l'état initial, l'état stationnaire est dit asymptotiquement stable. Sinon l'état stationnaire est instable. Un état stationnaire asymptotiquement stable est par conséquent aussi un état stationnaire stable.

Pour regarder la stabilité des états stationnaires, nous étudions le système linéarisé autour de l'état stationnaire  $u$  :

$$v' = L(u)v,$$

où la matrice  $L$  est la matrice jacobienne de  $F$  au point  $u$ . Soit  $\lambda_i$  les valeurs propres de l'opérateur linéaire  $L(u)$ . Si pour tout  $i$ , la partie réelle des valeurs propres  $\lambda_i$  est négative alors le point d'équilibre est stable. Sinon il est instable. De plus, si pour tout  $i$ , la partie réelle des valeurs propres  $\lambda_i$  est strictement négative alors le point d'équilibre est asymptotiquement stable.

Pour un état stationnaire  $(s, b, m, g)$  quelconque, la matrice  $L(u)$  est :

$$\begin{pmatrix} K_1(m)(1-2s) - H(g) & 0 & \chi_1(s)C_1(m) & -s\frac{\gamma_1\eta_1}{(\eta_1+g)^2} \\ \rho H(g) & C(b, m) & \chi_2(b)C_2(m) & \rho s\frac{\gamma_1\eta_1}{(\eta_1+g)^2} \\ 0 & P_1(m) & -\lambda b & 0 \\ 0 & P_2(g) & 0 & b\frac{\gamma_2(\eta_2-g)}{(\eta_2+g)^3} - \delta_2 \end{pmatrix}$$

avec  $C(b, m) = K_2(m)(1-2b) - \delta_1$  et  $C_i(m) = \alpha_i \frac{\beta_i^2 - m^2}{(\beta_i^2 + m^2)^2}$ . Ainsi, pour les six

états stationnaires physiques, nous obtenons les résultats de stabilité suivants :

- État (S1) stable : la matrice  $L$  admet trois valeurs propres  $0, -\delta_1$  et  $-\delta_2$ .
- État (S2) instable : la matrice  $L$  admet quatre valeurs propres  $K_1(m), K_2(m) - \delta_1, 0$  et  $-\delta_2$ . Si  $m > 0$  ( $m = 0$  revient à l'état (S1)),  $K_1(m) > 0$ .
- État (S3) stable si  $m \in [0, 4.96 \times 10^{-3}]$ , instable sinon : la matrice  $L$  admet quatre valeurs propres  $-K_1(m), K_2(m) - \delta_1, 0$  et  $-\delta_2$ , cet état est stable si et seulement si  $K_2(m) - \delta_1 \leq 0$ . En utilisant les valeurs numériques, nous obtenons que l'état est stable si et seulement si  $m \in [0, 4.96 \times 10^{-3}]$ .

## A.2. Les états stationnaires du modèle de cicatrisation

---

- État (S4) instable : la matrice  $L$  admet quatre valeurs propres dont la valeur  $K_1(1)$  qui est strictement positive.
- État (S5) instable : la matrice  $L$  admet quatre valeurs propres dont une qui est strictement positive avec les valeurs numériques du tableau I.2.
- État (S6) asymptotiquement stable : la matrice  $L$  admet quatre valeurs propres  $K_1(1) - H(1.236)$ ,  $-\delta_1$ ,  $-0.5\lambda$  et  $\frac{0.5\gamma_2(\eta_2 - 1.236)}{(\eta_2 + 1.236)^3} - \delta_2$  toutes strictement négatives avec les valeurs numériques du tableau I.2.

Pour résumé, les états stationnaires stables sont les états (S1), (S3) avec  $0 \leq m \leq 4.96 \times 10^{-3}$  et (S6). De plus, l'état (S6) qui correspond à de l'os vivant non fracturé est asymptotiquement stable.



# Bibliographie

- Allaire, G. (2005). *Analyse numérique et optimisation : une introduction à la modélisation mathématique et à la simulation numérique*. École polytechnique. [41](#)
- Ament, C. and Hofer, E. (2000). A fuzzy logic model of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 33(8) :961–968. [17](#)
- Andreianov, B., Bendahmane, M., and Saad, M. (2011). Finite volume methods for degenerate chemotaxis model. *Journal of computational and applied mathematics*, 235(14) :4015–4031. [54](#), [79](#)
- Andreykiv, A., Van Keulen, F., and Prendergast, P. (2008). Simulation of fracture healing incorporating mechanoregulation of tissue differentiation and dispersal/proliferation of cells. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 7(6) :443–461. [18](#)
- Angot, P., Bruneau, C., and Fabrie, P. (1999). A penalization method to take into account obstacles in incompressible viscous flows. *Numerische Mathematik*, 81(4) :497–520. [99](#)
- Bailón-Plaza, A. and Van Der Meulen, M. (2001). A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *Journal of Theoretical Biology*, 212(2) :191–209. [3](#), [12](#), [17](#), [20](#), [21](#), [23](#), [24](#), [107](#)
- Bailón-Plaza, A. and van der Meulen, M. (2003). Beneficial effects of moderate, early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing. *Journal of biomechanics*, 36(8) :1069–1077. [18](#)
- Bancroft, G., Sikavitsas, V., and Mikos, A. (2003). Technical note : Design of a flow perfusion bioreactor system for bone tissue-engineering applications. *Tissue Engineering*, 9(3) :549–554. [8](#), [19](#), [94](#), [101](#), [103](#)
- Bancroft, G., Sikavitsas, V., Van Den Dolder, J., Sheffield, T., Ambrose, C., Jansen, J., and Mikos, A. (2002). Fluid flow increases mineralized matrix deposition in 3d perfusion culture of marrow stromal osteoblasts in a dose-dependent manner. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(20) :12600. 93, 94, 95, 98, 102, 103, 104
- Bendahmane, M. and Langlais, M. (2010). A reaction-diffusion system with cross-diffusion modeling the spread of an epidemic disease. *Journal of Evolution Equations*, 10(4) :883–904. 35
- Bjerre, L., Bünger, C., Kassem, M., and Mygind, T. (2008). Flow perfusion culture of human mesenchymal stem cells on silicate-substituted tricalcium phosphate scaffolds. *Biomaterials*, 29(17) :2616–2627. 94
- Blenman, P., Carter, D., and Beaupré, G. (1989). Role of mechanical loading in the progressive ossification of a fracture callus. *Journal of Orthopaedic Research*, 7(3) :398–407. 17
- Boyer, F. and Fabrie, P. (2005). *Eléments d'analyse pour l'étude de quelques modèles d'écoulements de fluides visqueux incompressibles*, volume 52. Springer Verlag. 5, 35, 38
- Brezis, H. (1983). *Analyse fonctionnelle : théorie et applications*. Masson. 41
- Bruneau, C. and Mortazavi, I. (2004). Passive control of the flow around a square cylinder using porous media. *International journal for numerical methods in fluids*, 46(4) :415–433. 9, 99
- Byrne, D., Lacroix, D., Planell, J., Kelly, D., and Prendergast, P. (2007). Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity, young's modulus and dissolution rate : application of mechanobiological models in tissue engineering. *Biomaterials*, 28(36) :5544–5554. 20
- Caplan, A. (1994). The mesengenic process. *Clinics in Plastic surgery*, 21(3) :429–435. 14
- Carter, D., Beaupré, G., Giori, N., and Helms, J. (1998). Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clinical orthopaedics and related research*, 355 :S41. 17
- Carter, D., Blenman, P., and Beaupre, G. (1988). Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 6(5) :736–748. 17
- Chainais-Hillairet, C., Liu, J., and Peng, Y. (2003). Finite volume scheme for multi-dimensional drift-diffusion equations and convergence analysis. *ESAIM-Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 37(2) :319–338. 77
- Chung, C., Yang, C., and Chen, C. (2006). Analysis of cell growth and diffusion in a scaffold for cartilage tissue engineering. *Biotechnology and bioengineering*, 94(6) :1138–1146. 20

- Claes, L. and Heigele, C. (1999). Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 32(3) :255–266. 17
- Coletti, F., Macchietto, S., and Elvassore, N. (2006). Mathematical modeling of three-dimensional cell cultures in perfusion bioreactors. *Industrial & engineering chemistry research*, 45(24) :8158–8169. 20
- Cooper, G., Mooney, M., Gosain, A., Campbell, P., Losee, J., and Huard, J. (2010). Testing the “critical-size” in calvarial bone defects : revisiting the concept of a critical-sized defect (csd). *Plastic and reconstructive surgery*, 125(6) :1685. 85, 87
- Cornell, C. and Lane, J. (1998). Current understanding of osteoconduction in bone regeneration. *Clinical orthopaedics and related research*, 355 :S267. 13
- Coudière, Y. and Hubert, F. (2011). A 3d discrete duality finite volume method for nonlinear elliptic equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 33(4) :1739–1764. 77
- Diestel, J. and Uhl, J. (1977). *Vector measures*. Number 15. Amer Mathematical Society. 49
- DiMilla, P., Barbee, K., and Lauffenburger, D. (1991). Mathematical model for the effects of adhesion and mechanics on cell migration speed. *Biophysical journal*, 60(1) :15–37. 20
- Dunn, J., Chan, W., Cristini, V., Kim, J., Lowengrub, J., Singh, S., and Wu, B. (2006). Analysis of cell growth in three-dimensional scaffolds. *Tissue engineering*, 12(4) :705–716. 20
- Einhorn, T. A. (1998). The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 355 :S7–S21. 14
- Ellis, M., Jarman-Smith, M., and Chaudhuri, J. (2005). Bioreactor systems for tissue engineering : A four-dimensional challenge. *Bioreactors for Tissue Engineering*, pages 1–18. 18
- Evans, L. C. (2010). *Partial differential equations*, volume 19 of *Graduate Studies in Mathematics*. American Mathematical Society, Providence, RI, second edition. 5, 35, 64
- Eymard, R., Gallouët, T., and Herbin, R. (2000). Finite volume methods. *Handbook of numerical analysis*, 7 :713–1018. 6, 7, 54, 56, 57, 73, 74, 75, 77
- Freed, L. and Vunjak-Novakovic, G. (2000). Tissue engineering bioreactors. *Principles of tissue engineering*, 2 :143–156. 18

- Friedlaender, G. (1987). Bone grafts. the basic science rationale for clinical applications. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 69(5) :786. 13
- García-Aznar, J., Kuiper, J., Gómez-Benito, M., Doblaré, M., and Richardson, J. (2007). Computational simulation of fracture healing : Influence of interfragmentary movement on the callus growth. *Journal of Biomechanics*, 40(7) :1467–1476. 18
- Geris, L. (2007). *Mathematical modelling of bone regeneration during fracture healing and implant osseointegration*. PhD thesis. 18
- Geris, L., Gerisch, A., and Schugart, R. (2010a). Mathematical modeling in wound healing, bone regeneration and tissue engineering. *Acta biotheoretica*, 58(4) :355–367. 18
- Geris, L., Gerisch, A., Sloten, J., Weiner, R., and Oosterwyck, H. (2008). Angiogenesis in bone fracture healing : a bioregulatory model. *Journal of theoretical biology*, 251(1) :137–158. 18
- Geris, L., Sloten, J., and Oosterwyck, H. (2010b). Connecting biology and mechanics in fracture healing : an integrated mathematical modeling framework for the study of nonunions. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 9(6) :713–724. 3, 18
- Geris, L., Vander Sloten, J., and Van Oosterwyck, H. (2009). In silico biology of bone modelling and remodelling : regeneration. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1895) :2031–2053. 2, 18
- Gomes, M., Sikavitsas, V., Behraves, E., Reis, R., and Mikos, A. (2003). Effect of flow perfusion on the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells cultured on starch-based three-dimensional scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 67(1) :87–95. 94
- Gómez-Benito, M., García-Aznar, J., Kuiper, J., and Doblaré, M. (2005). Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing : a computational study. *Journal of theoretical biology*, 235(1) :105–119. 18
- Goodship, A. and Kenwright, J. (1985). The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br.*, 67(4) :650–655. 17
- Grellier, M., Bareille, R., Bourget, C., and Amédée, J. (2009). Responsiveness of human bone marrow stromal cells to shear stress. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 3(4) :302–309. 102

- Gustin, M. and Mikos, A. (2001). Effect of convection on osteoblastic cell growth and function in biodegradable polymer foam scaffolds. *Biomaterials*, 22(1279) :1288. [95](#), [102](#), [103](#), [104](#)
- Harlow, F. and Welch, J. (1965). Numerical calculation of time-dependent viscous incompressible flow of fluid with free surface. *Physics of fluids*, 8 :2182. [97](#)
- Hutmacher, D. (2000). Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 21(24) :2529–2543. [13](#)
- Kapur, S., Baylink, D., and William Lau, K. (2003). Fluid flow shear stress stimulates human osteoblast proliferation and differentiation through multiple interacting and competing signal transduction pathways. *Bone*, 32(3) :241–251. [102](#)
- Kaveh, K., Ibrahim, R., Bakar, M., and Ibrahim, T. (2010). Bone grafting and bone graft substitutes. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(6) :1055–1067. [13](#)
- Kreke, M., Sharp, L., Woo Lee, Y., and Goldstein, A. (2008). Effect of intermittent shear stress on mechanotransductive signaling and osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells. *Tissue Engineering Part A*, 14(4) :529–537. [102](#)
- Langer, R. and Vacanti, J. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110) :920–926. [17](#)
- Lauffenburger, D. (1989). A simple model for the effects of receptor-mediated cell–substratum adhesion on cell migration. *Chemical Engineering Science*, 44(9) :1903–1914. [20](#)
- Laurencin, C., Ambrosio, A., Borden, M., and Cooper Jr, J. (1999). Tissue engineering : orthopedic applications. *Annual review of biomedical engineering*, 1(1) :19–46. [12](#)
- Lemon, G., King, J., Byrne, H., Jensen, O., and Shakesheff, K. (2006). Mathematical modelling of engineered tissue growth using a multiphase porous flow mixture theory. *Journal of Mathematical Biology*, 52(5) :571–594. [20](#)
- Lieberman, J., Daluiski, A., and Einhorn, T. (2002). The role of growth factors in the repair of bone. biology and clinical applications. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 84(6) :1032–1044. [15](#)
- Lions, J. (1969). *Quelques méthodes de résolution des problèmes aux limites non linéaires*, volume 76. Dunod Paris. [5](#), [35](#), [50](#)
- Malachanne, E., Dureisseix, D., Cañadas, P., and Jourdan, F. (2008). Experimental and numerical identification of cortical bone permeability. *Journal of biomechanics*, 41(3) :721–725. [99](#), [100](#)

- Martin, I., Wendt, D., and Heberer, M. (2004). The role of bioreactors in tissue engineering. *TRENDS in Biotechnology*, 22(2) :80–86. 18
- McKibbin, B. (1978). The biology of fracture healing in long bones. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, 60(2) :150. 17
- Meinel, L., Fajardo, R., Hofmann, S., Langer, R., Chen, J., Snyder, B., Vunjak-Novakovic, G., and Kaplan, D. (2005). Silk implants for the healing of critical size bone defects. *Bone*, 37(5) :688–698. 13
- Müller, X. (2011). Ces matériaux qui réparent le corps. *CNRS Le journal*, (252-253) :26. 13
- Murray, J. (2003). *Mathematical biology : II. Spatial models and biomedical applications*, volume 18 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, third edition. 22
- Myeroff, C. and Archdeacon, M. (2011). Autogenous bone graft : Donor sites and techniques. *Journal of bone and joint surgery. American volume*, 93(23) :2227–2236. 13
- Ochoa-Tapia, J. and Whitaker, S. (1995). Momentum transfer at the boundary between a porous medium and a homogeneous fluid-i. theoretical development. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 38(14) :2635–2646. 98
- O’Dea, R., Waters, S., and Byrne, H. (2008). A two-fluid model for tissue growth within a dynamic flow environment. *Eur. J. Appl. Math*, 19(6) :607–634. 20
- Olsen, L., Sherratt, J., Maini, P., and Arnold, F. (1997). A mathematical model for the capillary endothelial cell-extracellular matrix interactions in wound-healing angiogenesis. *Mathematical Medicine and Biology*, 14(4) :261–281. 22
- Partap, S., Plunkett, N., and O’Brien, F. (2010). Bioreactors in tissue engineering. *Tissue Engineering (Lazinic A, ed)*, IN-TECH, Vienna (ISBN 978-953-7619-XX), pages 323–336. 18
- Pierre, J. (2006). *Analyse Théorique de Bioréacteurs et d’Implants Utilisés en Génie Tissulaire Osseux et Cartilagineux*. PhD thesis, Université Paris 12, France, 2007. 20
- Porter, J., Ruckh, T., and Popat, K. (2009). Bone tissue engineering : a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnology progress*, 25(6) :1539–1560. 14
- Prendergast, P., Huiskes, R., and Søballe, K. (1997). Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics*, 30(6) :539–548. 17, 18

- Salgado, A., Coutinho, O., and Reis, R. (2004). Bone tissue engineering : state of the art and future trends. *Macromolecular bioscience*, 4(8) :743–765. 14
- Sarmiento, A., Schaeffer, J., Beckerman, L., Latta, L., and Enis, J. (1977). Fracture healing in rat femora as affected by functional weight-bearing. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 59(3) :369. 17
- Schantz, J., Brandwood, A., Hutmacher, D., Khor, H., and Bittner, K. (2005). Osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells in computer designed fibrin-polymer-ceramic scaffolds manufactured by fused deposition modeling. *Journal of materials science : Materials in medicine*, 16(9) :807–819. 13
- Seiler 3rd, J. and Johnson, J. (2000). Iliac crest autogenous bone grafting : donor site complications. *Journal of the Southern Orthopaedic Association*, 9(2) :91. 13
- Shelfbine, S., Augat, P., Claes, L., and Simon, U. (2005). Trabecular bone fracture healing simulation with finite element analysis and fuzzy logic. *Journal of biomechanics*, 38(12) :2440–2450. 18
- Sikavitsas, V., Bancroft, G., Holtorf, H., Jansen, J., and Mikos, A. (2003). Mineralized matrix deposition by marrow stromal osteoblasts in 3d perfusion culture increases with increasing fluid shear forces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25) :14683. 94, 95, 102, 103, 104
- Simon, J. (1987). Compact sets in the space  $L^p(0, T; B)$ . *Ann. Mat. Pura Appl. (4)*, 146 :65–96. 49
- Temam, R. (2001). *Navier-Stokes equations : theory and numerical analysis*, volume 2. Amer Mathematical Society. 64
- Tuzlakoglu, K., Bolgen, N., Salgado, A., Gomes, M., Piskin, E., and Reis, R. (2005). Nano-and micro-fiber combined scaffolds : a new architecture for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, 16(12) :1099–1104. 13
- Wiesmann, H., Joos, U., and Meyer, U. (2004). Biological and biophysical principles in extracorporeal bone tissue engineering : Part ii. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 33(6) :523–530. 18
- Zhang, Z., Teoh, S., Chong, W., Foo, T., Chng, Y., Choolani, M., and Chan, J. (2009). A biaxial rotating bioreactor for the culture of fetal mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 30(14) :2694–2704. 19
- Zhao, F., Chella, R., and Ma, T. (2007). Effects of shear stress on 3-d human mesenchymal stem cell construct development in a perfusion bioreactor system : Experiments

- and hydrodynamic modeling. *Biotechnology and bioengineering*, 96(3) :584–595. [20](#), [95](#), [99](#), [100](#), [102](#)
- Zhao, F., Pathi, P., Grayson, W., Xing, Q., Locke, B., and Ma, T. (2005). Effects of oxygen transport on 3-d human mesenchymal stem cell metabolic activity in perfusion and static cultures : Experiments and mathematical model. *Biotechnology progress*, 21(4) :1269–1280. [20](#)



**Résumé :** Ce manuscrit de thèse décrit en profondeur un modèle de cicatrisation osseuse qui est ensuite couplé avec un modèle de dynamique des fluides pour modéliser la croissance osseuse en bioréacteur (unité reproduisant les conditions de culture *in vivo*). Le modèle proposé est un modèle de dynamique des populations décrivant l'évolution spatio-temporelle des cellules souches mésenchymateuses, des ostéoblastes, de la matrice osseuse et d'un facteur de croissance. Pour ce modèle, nous avons montré à l'aide d'approximations de Faedo-Galerkin qu'il admettait au moins une solution faible physiquement admissible (concentrations positives et majorées). Le point délicat de cette démonstration réside dans l'obtention des estimations d'énergie, la difficulté provient du fait que certaines populations n'admettent pas de termes spatiaux. Nous avons ensuite proposé un schéma numérique pour des maillages admissibles. La discrétisation est classique hormis pour le terme d'haptotaxie (non linéaire) qui est discrétisé par un schéma de type décentré amont mais vérifiant en plus une propriété de monotonie. Nous avons montré l'existence et la convergence des solutions discrètes physiquement admissibles vers une solution faible physiquement admissible. Grâce à ce schéma, nous avons réalisé différentes simulations qui nous ont permis de valider le modèle. Pour modéliser la culture osseuse en bioréacteur, nous avons couplé le modèle précédent avec un modèle de dynamique des fluides en milieu poreux. Ce couplage prend en compte les effets des contraintes de cisaillement sur la différenciation ostéoblastique et le transport des populations par l'écoulement du milieu de culture.

**Mots clés :** croissance osseuse, simulation, modélisation, bioréacteur, volumes finis, analyse numérique

**Summary :** This thesis analyzes a bone healing model which is then coupled with a model of fluid flow to model bone growth in bioreactors (systems that mimic the *in vivo* environment). The proposed model of population dynamics take into account the rates of change of four populations : the mesenchymal stem cells, the osteoblasts, the bone matrix and the osteogenic growth factor. With the Faedo-Galerkin approximations, we proved that this model has at least one weak solution physically admissible. In this proof, getting the energy estimates is difficult because some populations do not have spatial terms. Then, we proposed a numerical scheme for admissible meshes. The discretization is classical except for the haptotaxis term discretized by an upstream scheme with an additional monotony property. For this scheme, we have proved existence and convergence of discrete solutions physically admissible toward a weak solution physically admissible of the system. We have computed some numerical simulations to validate the model. Finally, to model the bone growth in bioreactors, we have coupled the previous model with a model of fluid flow in porous medium. This new model takes into account the effects of the shear stress on the osteoblastic differentiation and the population advection by the flow.

**Key words :** bone growth, simulation, modeling, bioreactor, finite volume, numerical analysis