



Modeling of cancer phenomena and superconvergent methods for the resolution of interface problems on Cartesian grid

Olivier Gallinato Contino

► To cite this version:

Olivier Gallinato Contino. Modeling of cancer phenomena and superconvergent methods for the resolution of interface problems on Cartesian grid. Numerical Analysis [math.NA]. Université de Bordeaux, 2016. English. NNT: 2016BORD0257 . tel-01434011

HAL Id: tel-01434011

<https://theses.hal.science/tel-01434011>

Submitted on 13 Jan 2017

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
SPÉCIALITÉ CALCUL SCIENTIFIQUE ET MODÉLISATION

par Olivier GALLINATO

**Modélisation de processus cancéreux
et méthodes superconvergentes
de résolution de problèmes d'interface
sur grille cartésienne**

sous la direction de Clair POIGNARD et Takashi SUZUKI,

soutenue le 22 novembre 2016 à l'Institut de Mathématiques de Bordeaux.

Membres du jury :

M. Bertrand MAURY	Professeur	Université Paris-Sud	Rapporteur
M. Nicolas MEUNIER	Maître de Conférences HDR	Université Paris Descartes	Rapporteur
M. Clair POIGNARD	Chargé de Recherche HDR	INRIA Bordeaux	Examineur
M. Takashi SUZUKI	Professeur	Osaka University	Examineur
M. Thierry COLIN	Professeur	INP Bordeaux	Examineur
M. Angelo IOLLO	Professeur	Université de Bordeaux	Examineur

**Modélisation de processus cancéreux
et méthodes superconvergentes de résolution
de problèmes d'interface sur grille cartésienne**

Résumé : Cette thèse présente des travaux concernant des phénomènes d'invasion tumorale, aux échelles tissulaire et cellulaire.

La première partie est consacrée à deux modèles mathématiques continus. Le premier est un modèle macroscopique de croissance d'un cancer du sein qui se focalise sur la description du passage du stade in situ au stade invasif. Basé sur des équations d'advection d'espèces cellulaires, il tient compte de la géométrie et de l'éventuelle dégradation des tissus, dans le cas où la tumeur produit des enzymes protéolytiques qui permettent l'invasion. Le second modèle concerne le phénomène d'invadopodia, à l'échelle de la cellule. C'est un problème d'interface mobile qui décrit le changement de morphologie des cellules pré-métastatiques qui leur permet de dégrader les tissus pour migrer dans le reste de l'organisme. Chacun de ces deux modèles tient compte des couplages forts inhérents aux phénomènes biologiques en jeu.

La seconde partie est consacrée aux méthodes numériques développées pour résoudre ces deux problèmes et surmonter les difficultés liées aux couplages et non linéarités. Elles sont construites sur grille cartésienne uniforme, à partir des différences finies et d'une version stabilisée de la méthode Ghost fluid. Leur particularité est de tirer pleinement parti des propriétés de superconvergence de la solution du problème de Poisson, spécifiquement étudiées afin d'aboutir à la résolution des problèmes de cancer du sein et d'invadopodia à l'ordre un ou deux, en fonction de la précision désirée. Ces méthodes peuvent également être utilisées pour résoudre d'autres problèmes d'interface mobile.

Mots clés : cancer, invadopodia, problème d'interface mobile, superconvergence

**Modeling of cancer phenomena
and superconvergent methods for the resolution
of interface problems on Cartesian grid**

Abstract : In this thesis, we present a study about phenomena of tumor invasion, at the tissues and cell scales.

The first part is devoted to two continuous mathematical models. The first one is a macroscopic model for breast cancer growth, which focuses on the transition between the stage in situ and the invasive phase of growth. This model is based on advection equations for cellular species. The geometry and possible tissue damage are taken into account. Invasion occurs when the tumor cells produce proteolytic enzymes. The second model deals with the phenomenon of invadopodia, at the cell scale. This is a free boundary problem, which describes the change in morphology of pre-metastatic cells, enabling them to degrade the tissues and migrate into the rest of the body. Each of these models reflects the strong coupling of biological phenomena.

The second part is devoted to numerical methods specifically developed to solve these problems and overcome coupling and nonlinearities. They are built on uniform Cartesian grids, thanks to the finite difference method, and a stabilized version of the Ghost fluid method. Their peculiarity is to take full advantage of superconvergence properties of the Poisson problem solution. These properties are specifically studied, leading to the first or second order numerical computation of the problems of breast cancer and invadopodia, depending on the desired accuracy. These methods can also be used to solve other free boundary problems.

Keywords : cancer, invadopodia, free-boundary problem, superconvergence

Remerciements

Bien des curieux qui ouvrent une thèse ne lisent que les remerciements. Ce simple fait les justifie complètement. Cependant, au moment d'écrire ces lignes, je me rends compte qu'il s'agit de bien plus, tant il est évident que les gens ont compté dans cette aventure. C'est donc avec une grande satisfaction que je me livre à l'exercice.

Naturellement, ma première victime ne peut être que Clair Poignard. Armé de ton stylo rouge, tu m'as dirigé d'une main de maître. Tu m'as accordé ta confiance en me laissant une grande autonomie dans mes travaux, en me reprenant gentiment mais fermement quand je m'égarais, en me guidant efficacement quand je ne savais plus. "*Je sais, je suis chiant*" m'as-tu dit cent fois. Maintenant, je peux te répondre franchement : non, bien au contraire ! Merci pour ces trois années passionnantes, rythmées par nos aventures nippones, pendant lesquelles j'ai tellement appris. Et merci d'avance pour la suite...

J'adresse évidemment mes remerciements sincères au Professeur Takashi Suzuki pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter une co-direction à distance et de venir spécialement pour ma soutenance. It was so kind of you to make the trip to attend my thesis committee. Thank you so much for your attention to my work and your hospitality in Osaka, どうもありがとうございます.

La fin d'un doctorat est une période de doutes... Dans ce contexte, j'ai été très reconnaissant aux deux rapporteurs de ce manuscrit, Nicolas Meunier et Bertrand Maury d'avoir porté une attention particulière à mes travaux et de m'avoir adressé des rapports très encourageants. Je les en remercie chaleureusement. Ils m'ont permis d'aborder la soutenance avec plus de sérénité. J'espère que nous serons amenés à nous croiser de nouveau, pour échanger sur la migration cellulaire autour d'une assiette d'edamame.

La reconversion professionnelle est une voie compliquée. En cours de route des personnes ont été d'une aide précieuse. Parmi elles, je dois beaucoup à Marielle Lhyvernay qui a tellement simplifié ma reprise d'études, ainsi qu'à Alain Bachelot, professeur passionnant, de très bon conseil et qui m'a conduit à Clair. Je les en remercie sincèrement.

Un grand merci également à Angelo Iollo pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de le présider. Avant cela, le souci qu'il a eu de chercher pour moi des pistes pour un postdoc m'a profondément touché. Je tiens aussi à remercier Olivier Saut, le nouveau chef Monc, avec qui il est si agréable de travailler. A quelques heures de déposer mon manuscrit définitif, j'en profite pour t'adresser toutes mes félicitations ! Quant à l'ancien chef, Thierry Colin, toute l'équipe lui doit beaucoup. Ses blagues et autres vanes, ses râleries depuis le bureau voisin du mien, ses talents de chanteur qui se manifestent en particulier dans son interprétation de l'Internationale chaque matin, ont au moins autant compté que ses compétences en math qu'il n'est même plus besoin de mentionner. La bonne humeur, la bonne ambiance, cette atmosphère de travail qui règne dans le couloir de l'aile nord de l'IMB, tu en es le principal artisan. Merci. Et que les nénuphars éclosent avec succès.

Les équipes soeurs MONC-Memphis constituent le cadre idéal pour faire une thèse. J'y ai trouvé des collègues passionnants et toujours prêts à donner un coup de main, des amis toujours prêts à partager une bière. Merci à tous : à Guillaume pour sa bonne humeur et ses talents de montage vidéo qui ont fait la différence le jour de ma soutenance ; à Thomas pour sa gentillesse, pour ses questionnements de toute sorte, et pour m'avoir souvent bien fait rire ; à Manon et Thibaut qui sont venus renforcer notre joyeuse équipe et qui, j'en suis sûr, ne trembleront pas non plus devant le stylo rouge ; à tous les Italiens du couloir et à tous les autres. Je tiens au passage à remercier vivement Lisl qui, un jour dans un encadrement de porte, a prononcé le mot magique : *superconvergence*. Ce mot a donné une nouvelle perspective à mes travaux et promet de m'occuper encore longtemps. Même s'ils m'ont vu souffrir ces derniers mois, mes compagnons du bureau 161 prennent courageusement la relève. Sergio et Cynthia, je vous souhaite de passer trois excellentes années.

Merci à Francky, parti sous d'autres cieux, mais pas avant de m'avoir initié aux techniques level sets et d'avoir été un bon partenaire de pala. Marco, il n'y a rien à dire, tu le sais déjà. Il me tarde de te voir. Forza Toro ! Idem pour Flo, la bonne rencontre. Que tes projets soient couronnés de succès. Clair, encore, tu accepteras j'espère que je te place au milieu de mes amis, maintenant que tu n'es plus mon directeur de thèse. Tu m'as trimballé au bout du monde, initié à la marche, au Nikka et autre unagi. Tu as même failli réussir à me faire chanter au milieu de Coréens imbibés de saké ! Définitivement merci.

Mille mercis aussi à mes amis qui ont été présents ces dernières années, Guillaume et Cécile, Thierry et Mèl, Mathieu, Xav, Karen, Christophe, Léo et Céline, Ioana, Valérie et Perrine. Et bien sûr Cécile. Bises à mes pilotaris et aux copains du Titi. Bonne route aussi à Gégé dans ses études.

Mes amis fidèles, mes Vincents, David, vous êtes toujours là, c'est trop bien. A nos 40 ans ! Et que nos fêtes soient encore nombreuses et toujours aussi dingues.

Enfin, à toute ma famille que j'aime, à mes parents, à Nico et Bastien. Les remerciements sont dérisoires. Après les moments difficiles, il y a les bons. Je nous en souhaite plein.

Laeti, c'est toi qui m'a motivé, qui m'a accompagné. Bien des compliments que j'ai eu sur mes travaux te reviennent. Nos chemins se sont séparés, j'espère qu'ils ne s'éloigneront pas davantage, qu'ils nous mèneront vers de nouveaux bonheurs. Sur nos chemins, il y a nos enfants. Ugo, Julia, je vous aime tellement. Je vous dédie mon travail.

Table des matières

Introduction générale	13
a Eléments de biologie du cancer pour la modélisation	14
b Modèles mathématiques existants et choix de modélisation	22
c Structure du document, apports et principaux résultats	25
 I Modèles de processus cancéreux à différentes échelles	 29
1 Tumor growth continuous model for ductal carcinoma: from <i>in situ</i> phase to stroma invasion (submitted article)	33
1.1 Introduction	34
1.1.1 Biological background	34
1.1.2 Discrete and continuous models	35
1.1.3 Outline of the paper	35
1.2 Tumor growth model of ductal carcinoma	36
1.2.1 Core model: cell movement and pressure equations	36
1.2.2 Additional submodels: nutrients, MMP and microenvironmental influences	41
1.2.3 Equations for model basis	45
1.3 Numerical results	46
1.3.1 Numerical methods and simulation framework	46
1.3.2 Preliminary simulations of DCIS growth	47
1.3.3 Invasion and microenvironment influences	49
1.4 Conclusion	53
Appendix: numerical parameters for the simulations	55
 2 Free boundary problem for cell protrusion formations: theoretical and numerical aspects	 57
2.1 Introduction	58
2.1.1 Motivations and biological knowledge	58
2.1.2 Simple model for protrusion formation and main results	61
2.1.3 Outline of the paper	63
2.2 Main results of the paper and perspectives	63
2.2.1 Numerical simulations illustrating biological phenomena	64
2.2.2 Well-posedness under specific sign condition	65
2.2.3 Perspectives	66
2.3 Mathematical analysis	66
2.3.1 Quasi Dirichlet-to-Neumann maps and equivalent PDE system on Γ_0 . . .	68

2.3.2	Quasilinearization and well-posed for small data	73
2.4	Numerical methods and simulations	77
2.4.1	Static subproblems	78
2.4.2	Issues of the dynamics: interface location and velocity extension	81
2.4.3	Numerical validations	82
2.4.4	Biological model behavior: invadopodia and pseudopodia simulations . . .	85
2.5	Discussion and perspectives	87
	Appendix A: The quasistatic 2-phase Hele-Shaw (Muskat) problem	89
A.1	Equivalent problem on the torus $\mathbb{T} = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$	90
A.2	Quasilinearization	91

II Méthodes numériques pour la résolution de problèmes couplés: apports de la superconvergence, difficultés liées à la dynamique 93

3	Superconvergent second order Cartesian method for a free boundary model of invadopodia (submitted article)	97
3.1	Introduction	98
3.1.1	Free-boundary problem for invadopodium formation	98
3.1.2	Motivation	99
3.1.3	Superconvergence: state of the art	101
3.1.4	Heuristics of the main results and outline of the paper	101
3.1.5	Illustration of the main results	102
3.2	Discretizations of the differential operators for the dynamical coupled problem . .	103
3.2.1	Notations and definitions of the discrete quantities	103
3.2.2	Discrete operators to solve the static subproblems (3.1a)–(3.1b) and (3.1c)–(3.1d)	105
3.2.3	Operators for the motion of the level set	108
3.2.4	Algorithm for the numerical computation	111
3.3	Numerical study of the superconvergence properties	111
3.3.1	Numerical derivatives at the grid points of the inner or outer domains . .	111
3.3.2	Superconvergence properties for the static problems	112
3.3.3	Superconvergence preservation by the dynamics (numerical test 6)	116
3.4	Conclusion	117
4	Résultats de superconvergence pour l'équation de type Poisson	121
4.1	Synthèse des résultats de superconvergence	121
4.1.1	Rappel des notations	121
4.1.2	Récapitulatif des résultats déjà obtenus	122
4.2	Introduction d'un formalisme pour les résultats de superconvergence.	124
4.2.1	Espaces d'approximation	125
4.2.2	Résultats de superconvergence pour le problème de Poisson perturbé . . .	127
4.2.3	Quelques conséquences des résultats de superconvergence	128
4.3	Validations numériques complémentaires	129
4.3.1	Superconvergence pour les schémas linéaires, quadratiques et cubiques . .	129
4.3.2	Trois niveaux de superconvergence	133

4.4	Application aux problèmes d'invadopodia et de la pression	136
4.4.1	Retour sur le problème d'invadopodia: différentes compositions de méthodes numériques	136
4.4.2	Extension au traitement numérique de conditions de saut à l'interface . .	140
5	Discussion autour des problématiques de dynamique	147
5.1	Level set, transport, chocs et redistanciation	147
5.2	La question cruciale des configurations pathologiques	152
	Conclusion	157

Introduction générale

Prélude

Ce travail de thèse est le fruit de trois années de recherches doctorales à l’Institut de Mathématiques de Bordeaux, au sein de l’équipe MONC (Mathématiques pour l’ONCologie, équipe-projet INRIA), sous la direction de Clair Poignard. Ces travaux de recherche se sont de plus déroulés en collaboration avec le Professeur Takashi Suzuki d’Osaka University, et ont donné lieu à une co-direction de thèse.

L’essentiel de ce document de thèse est constitué d’articles (en anglais) en cours de revue. Le sujet principal concerne la modélisation du processus biologique d’invadopodia, un processus à l’échelle cellulaire qui se produit chez certaines cellules tumorales dites pré-métastatiques. Il se traduit en particulier par la formation de protrusions membranaires, les invadopodes, capables de dégrader –et littéralement de transpercer– les membranes biologiques qui séparent une tumeur carcinomateuse primaire du reste de l’organisme. Cette étape est le point de départ de la migration des cellules cancéreuses. Elle est cruciale dans la progression tumorale dans la mesure où elle constitue une des toutes premières phases vers la dissémination des cellules cancéreuses et la formation de métastases, principales causes de mort dans les pathologies liées au cancer.

En s’inspirant des travaux préliminaires de Saitou *et al.* in [108], l’objectif initial était d’améliorer leur modèle continu en introduisant une interface pour délimiter le contour de la cellule, la membrane cytoplasmique, et d’étudier les temps de croissance et de stabilisation des invadopodes obtenus par simulation numérique, afin de les comparer avec des résultats biologiques. L’idée avait également germé de pousser le travail de modélisation pour obtenir un modèle de migration des cellules tumorales invasives.

Cependant, devant l’insuffisance des données biologiques disponibles dans la littérature concernant le sujet, il s’est rapidement avéré difficile de calibrer le modèle et d’en comparer les simulations avec des observations *in vivo*. Mais surtout, la préoccupation de dériver un modèle continu à partir des phénomènes biologiques réels, même fortement simplifiés, a produit un problème suffisamment complexe, tant du point de vue mathématique que du point de vue de sa résolution numérique, pour qu’il devienne un sujet d’étude à part entière. D’autre part, les ajouts nécessaires pour obtenir un modèle complet de migration reposent sur des phénomènes biologiques encore mal compris et sont donc laissés à des travaux ultérieurs, qui pourront partir du modèle d’invadopodia proposé.

Pour des raisons de simplicité évidentes, précisées plus loin, la résolution numérique est effectuée sur grille cartésienne uniforme, par des méthodes basées sur les différences finies et un formalisme eulérien. L’utilisation de ce cadre de travail simple se justifie notamment parce que les couplages, tant statique que dynamique, du modèle avec interface mobile pour l’invadopodia requièrent des méthodes de résolution numérique non triviales. Leur construction a orienté les

travaux sur la piste des phénomènes numériques de superconvergence qui en constituent un volet essentiel.

La meilleure compréhension de ces phénomènes et la construction de plusieurs méthodes superconvergentes, adaptées à la résolution du problème d’invadopodia à différents ordres de précision, se sont révélées également utiles pour résoudre un autre problème, à l’échelle macroscopique, concernant la croissance d’un cancer du sein qui devient invasif en traversant une membrane habituellement imperméable. Le couplage spécifique de ce problème, pour lequel l’interface est fixe, contient des non-linéarités qui exigent également des propriétés fortes de superconvergence.

Il était donc naturel que le compte-rendu de ces travaux de recherche s’axe autour de deux grandes thématiques. La première constitue la partie I de la thèse et est consacrée à la modélisation d’un cancer du sein invasif, à l’échelle macroscopique, et du phénomène d’invadopodia, à l’échelle microscopique. Les équations constituant ces deux modèles y sont présentées, ainsi que les principaux résultats des simulations numériques, qui sont mis en perspective avec des observations biologiques. De plus, le caractère bien posé du modèle d’invadopodia, pour lequel le couplage est le plus délicat, y est démontré. La deuxième thématique occupe la partie II et concerne la construction des méthodes numériques spécifiques mises en œuvre pour résoudre les deux problèmes et réaliser les simulations. La superconvergence y est traitée au travers de nombreux tests de convergence et donne lieu à une ébauche de formalisme utile à l’expression des résultats observés. La question de la limitation des méthodes, étroitement liée au cadre cartésien choisi, y est également abordée, induisant certaines extensions possibles de cette étude qui sont proposées en perspectives.

Afin d’introduire ces deux thématiques, modélisation et méthodes numériques, on fournit ci-après les principales clés de compréhension de la biologie du cancer, un état de l’art succinct des modèles mathématiques existants ainsi qu’un aperçu de la structure et des principaux apports de cette thèse.

a. Éléments de biologie du cancer pour la modélisation

Le cancer est une question de santé publique majeure et les études sur le sujet, du point de vue clinique, biologique, physique ou mathématique, sont abondantes. Si les recherches en oncologie et en cancérologie ainsi que les applications cliniques ont connu des progrès spectaculaires ces dernières années, les investigations à mener restent nombreuses.

Les facteurs environnementaux sont cruciaux dans l’initiation et la progression du cancer, en combinaison avec des événements génétiques accidentels ou provoqués par ces facteurs nocifs. La caractéristique première du cancer est de découler de dérèglements des mécanismes cellulaires normaux et de leurs interactions avec le microenvironnement. Le cancer consiste donc avant tout en un dérèglement du fonctionnement de certaines cellules de l’organisme lui-même et des communications de ces cellules avec leur voisinage cellulaire et chimique. De plus, cette dérégulation conduit plus ou moins localement à l’établissement de nouvelles régulations, souvent décrites comme la capacité du cancer à recruter son environnement pour sa propre promotion.

Ainsi, le développement d’un cancer découle de causes environnementales dont l’influence est souvent mal comprise, d’événements génétiques complexes et plus ou moins aléatoires, de processus intracellulaires qui mettent en jeu de nombreuses voies de signalisation cytoplasmiques, dans lesquelles une multitude de protéines sont impliquées, et d’interactions mécaniques et chimiques, pas moins nombreuses, avec le microenvironnement voire l’organisme tout entier. Il est en outre

essentiel de préciser qu'il n'y a pas un type de cancer mais plusieurs (sarcomes, carcinomes, lymphomes ou leucémies...) et qu'il ne sera question ici que de carcinomes. Par ailleurs, si seuls les mécanismes globaux de développement d'un carcinome sont décrits ci-après, il est important de noter que les voies intracellulaires ou les interactions chimiques et mécaniques peuvent varier fortement en fonction de l'organe dans lequel apparaît et progresse le carcinome.

Cette complexité résume à elle seule la complexité et l'étendue des domaines de recherche sur le sujet. La conséquence directe pour la modélisation mathématique de phénomènes cancéreux est la nécessité incontournable de dégager les processus essentiels afin de procéder aux simplifications qui permettent de construire un modèle et d'obtenir des simulations numériques pertinentes.

On ne présente donc dans cette section que les grandes lignes –celles utiles pour la compréhension globale nécessaire au travail de modélisation– de l'évolution d'un carcinome, en prenant pour exemple le cancer du sein. On évoquera son initiation, sa croissance, sa phase d'invasion et de production de métastases, résumées dans la figure 1, en s'intéressant plus particulièrement aux phases de croissance et d'invasion locale qui sont au cœur du sujet de cette thèse. On se focalisera ensuite spécifiquement sur le sujet qui sera traité du point de vue mathématique et numérique par la suite : le phénomène cellulaire d'invadopodia, impliqué dans l'invasion tumorale. Précisons enfin que par souci de simplicité et d'uniformité dans le manuscrit, les acronymes biologiques seront donnés selon leur utilisation en anglais.

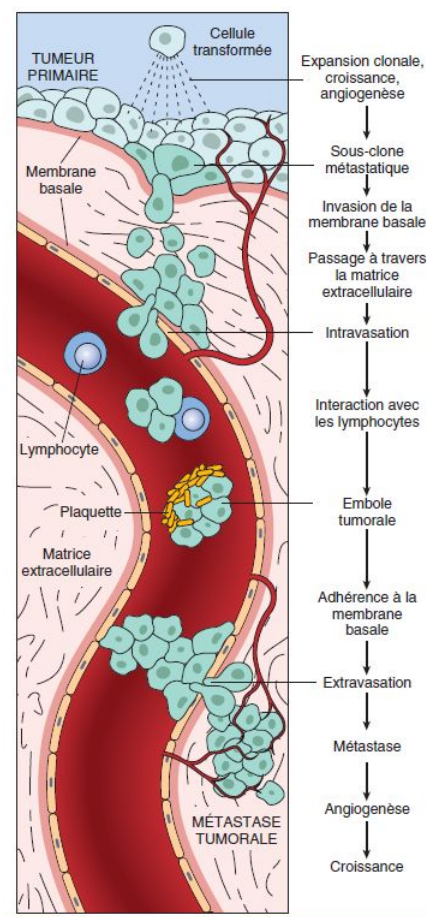


FIGURE 1 – Etapes du développement d'un carcinome : de la tumeur primaire à la métastase. Source : Cotran *et al.* [30].

Initiation et croissance d'un carcinome

Un carcinome est un cancer qui se développe à partir d'un tissu épithélial (Weinberg, 2013, [124]), comme la peau ou les muqueuses, qui est un tissu constitué de cellules épithéliales. Celles-ci sont étroitement serrées, posées sur une membrane basale (BM) très fine (quelques dizaines de nanomètres), faisant l'interface entre l'organisme et le milieu extérieur (comme l'air ou une cavité interne généralement appelée lumen ou lumière). Côté organisme, le tissu conjonctif ou stroma, sur lequel repose la membrane basale, est composé de matrice extra-cellulaire (ECM) constituée d'un réseau de fibres de collagène plus ou moins dense dans lequel peuvent circuler des substances chimiques et cellules diverses [123], formant le microenvironnement de la future tumeur (TME).

La cellule épithéliale est fortement différenciée, et interagit de façon programmée avec la lame basale et les cellules voisines par l'intermédiaire d'adhésions ou jonctions serrées 2(a). Comme toutes les cellules (eucaryotes) de l'organisme, elle est essentiellement composée d'un noyau, d'un cytoplasme et d'une membrane cytoplasmique. L'interaction avec son environnement a lieu au niveau de sa membrane, au moyen de protéines qui y sont enchâssées et jouent le rôle de récepteurs, ou par un système d'endocytose et exocytose qui lui permet d'échanger des substances avec l'extérieur. Un système de communications cytoplasmiques complexes, appelées voies de signalisation et formées par un ensemble d'interactions entre de nombreuses protéines, fait le lien entre la membrane et le noyau. Ces voies de signalisation provoquent les réactions chimiques nécessaires au bon fonctionnement cellulaire, aboutissant à un équilibre régulé entre signaux provenant du microenvironnement et machinerie génétique de transcription de protéines ou de réplication de l'ADN au niveau du noyau. En particulier, la division cellulaire (mitose) du tissu

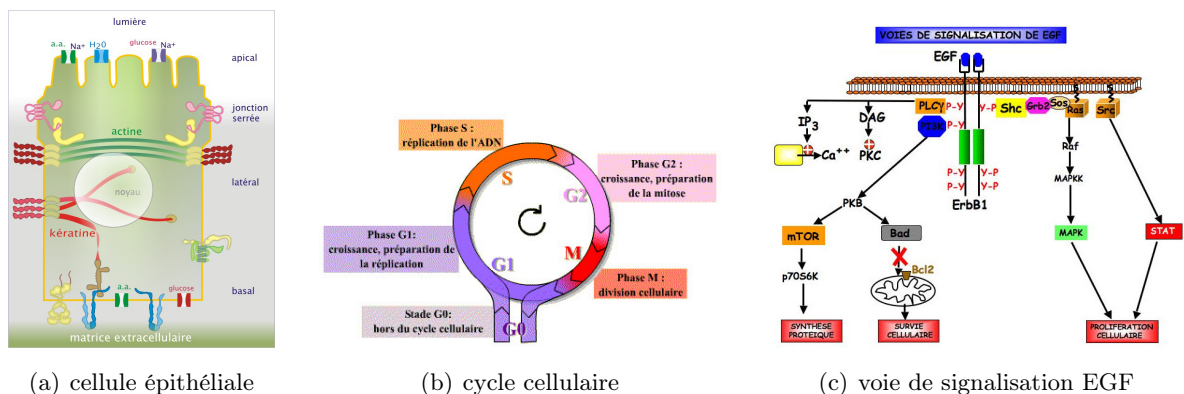


FIGURE 2 – La cellule épithéliale et son fonctionnement normal. Sources : 2(a) Unisciel, UFR de Sciences Biologiques, Université de Bordeaux, www.unisciel.fr; 2(b) Biologie et multimédia, www.snv.jussieu.fr/bmedia; 2(c) Marc Gilbert, www.facbio.com.

épithélial est étroitement régulée [62] par cet équilibre entre les substances chimiques extérieures qui commande la division, comme les EGF (facteurs de croissance épidermiques), la quantité de récepteurs membranaires exprimés (comme les EGFR qui réagissent aux EGF par exemple), les liaisons d'adhésion aux autres cellules et à la membrane basale qui régulent certaines voies de signalisation interne [123], et la machinerie de réplication de l'ADN. Quand tout se passe bien, le cycle de division cellulaire (Figure 2(b)) s'active pour régénérer le tissu épithélial et reste en phase quiescente (G0) le reste du temps. Si cet équilibre entre programme génétique, environnement chimique et structure est modifié, sous l'effet de facteurs environnementaux nocifs ou d'accidents

génétiques par exemple, alors le cycle des divisions cellulaires peut échapper à la régulation et s'emballer [62] .

Dans le cadre du cancer du sein, le tissu épithélial incriminé tapisse l'intérieur des canaux lactifères, ou ductule (Figure 3(a)), destinés à acheminer le lait après une période de gestation. Sous certaines influences, hormonales par exemple, des cellules épithéliales peuvent être amenées à surexprimer les récepteurs EGFR [109], conduisant à une augmentation du nombre de cycles de mitoses et à une prolifération cellulaire inhabituelle (Figure 2(c)). Alors une tumeur peut se former et grossir mécaniquement sous l'influence des mitoses accélérées. L'hyperplasie (Fi-

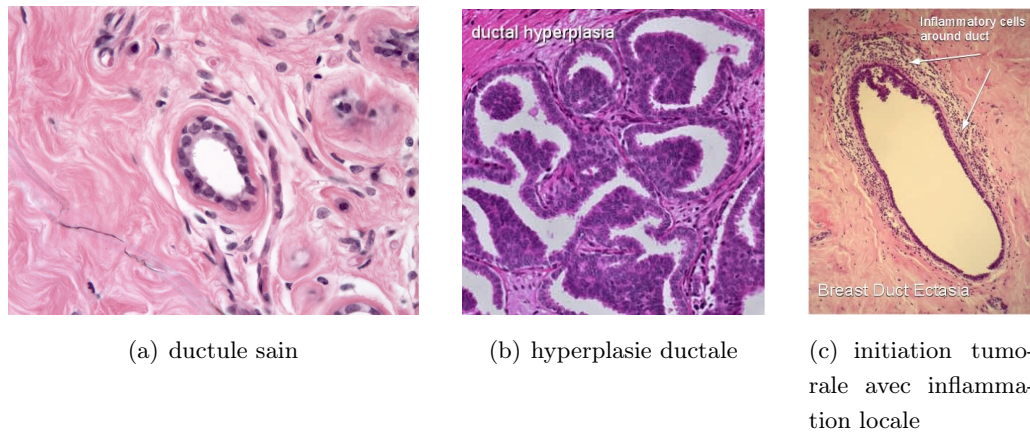


FIGURE 3 – Canal lactifère ou ductule du sein, et initiation tumorale. Sources : 3(a) Indiana University-Purdue University Indianapolis, www.iupui.edu ; 3(b) et 3(c) <http://breast-cancer.ca>.

gure 3(b)) est par exemple un stade bénin de développement de la tumeur, car seul le rythme de division cellulaire est dérégulé. Mais les dérégulations peuvent entraîner d'autres dérégulations conduisant les cellules à se différencier et à perdre leurs adhésions les unes avec les autres, faisant ainsi sauter les derniers mécanismes de contrôle du bon fonctionnement cellulaire.

La présence d'une tumeur provoque généralement l'afflux de cellules immunitaires et s'accompagne d'une inflammation (Figure 3(c)). Mais les cellules tumorales, d'origine épithéliale, ne sont souvent pas reconnues comme corps étrangers, et ne sont pas attaquées par les macrophages. De plus, outre les facteurs de croissance hormonaux (comme les EGF) qui sont diffusés par le réseau sanguin, la tumeur peut aussi bénéficier d'un afflux de cytokines (comme les TGF- β), diffusées par les cellules du système immunitaire, fibroblastes ou macrophages [114, 63, 33, 55], qui constituent également des facteurs de croissance et de promotion du cancer. De la même façon, si certains macrophages semblent capables d'infiltrer la tumeur et de la combattre en diffusant des facteurs de nécrose tumorale (TNF), il semble que ces facteurs puissent aussi, par d'autres mécanismes de signalisation cellulaire, jouer le rôle de facteurs de croissance [122].

Ainsi, le cancer est le produit d'une dérégulation du fonctionnement cellulaire qui, progressivement, engendre une cascade de dérégulations qui lui permettent de recruter et tirer profit de son microenvironnement pour se développer [63, 62]. Concernant le cancer du sein, la croissance tumorale peut aboutir à l'occlusion du ductule et, le cas échéant, devenir invasif (Figure 1). Le cancer intra-canalair du sein, quand il reste confiné au ductule, est appelé *carcinome ductal in situ* (DCIS) et peut présenter différentes formes (Figures 5(a) à 5(d)). Quand il est de plus haut grade, en terme de dangerosité, le DCIS se transforme en cancer envahissant les tissus avoisinants (Figure 5(e)) et est alors appelé *carcinome ductal invasif* (IDC).



FIGURE 4 – Schéma de la formation d'un DCIS et du passage à la phase invasive (IDC). Source : Sakr [109].

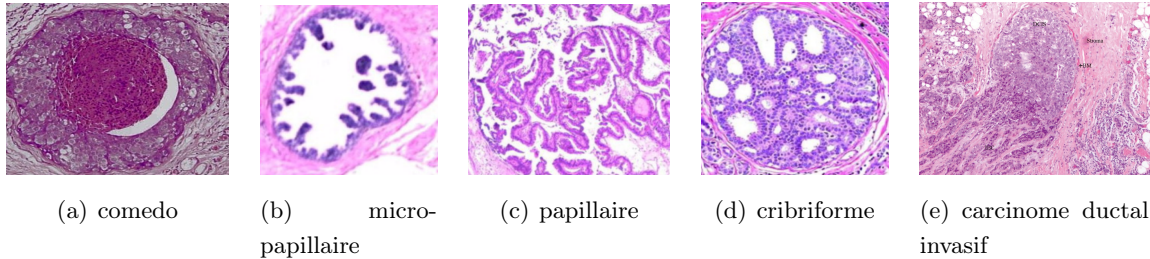
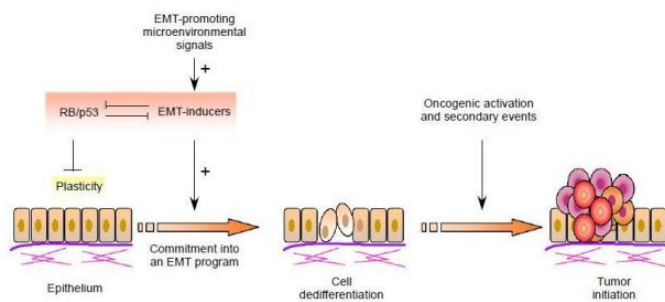


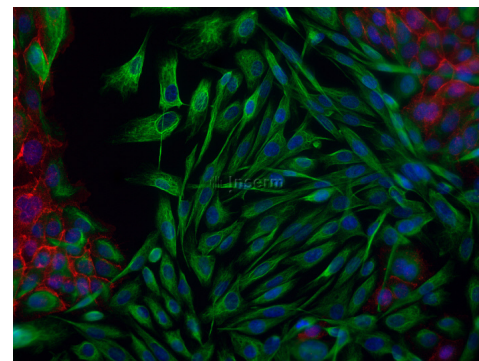
FIGURE 5 – Différents types de DCIS et exemple d'IDC. Sources : 5(a) <http://breast-cancer.ca> ; 5(c) à 5(d) Sakr *et al.* [109] ; 5(e) Carrero *et al.* [22].

L'invasion tumorale au cœur de la problématique du cancer

Rythme accéléré de l'activité mitotique, dédifférenciation et perte des adhésions cellulaires sont des étapes clés de la transition épithélio-mésenchymateuse [6] qui conduit à l'acquisition par les cellules cancéreuses d'une plus grande motilité (Figure 6). Celle-ci résulte non seulement des pertes d'adhésion au sein du tissu, mais aussi parce que la dédifférenciation cellulaire est le produit d'une réorganisation du cytosquelette d'actine des cellules, qui leur donne une forme plus allongée et qui va leur permettre d'envahir les tissus et adopter un comportement migratoire. Ces phénomènes sont détaillés dans le paragraphe suivant. Cette étape déterminante pourrait de plus



(a) schéma des phénomènes conduisant à la transition épithélio-mésenchymateuse



(b) changement de morphologie de cellules épithéliales mammaires : cellules non cancéreuses en rouge, cellules mésenchymateuses cancéreuses en vert

FIGURE 6 – Transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Sources : 6(a) Ansieau *et al.* [6] ; 6(b) Frédérique Fauvet, Inserm.

être favorisée par la pression mécanique [35, 120] au sein du tissu tumoral, qui a rempli l'espace, jusqu'à l'occlusion du ductule dans le cas du cancer du sein. Les cellules, ainsi coincées derrière la membrane basale, stoppent leur division, faute de place, et sont plus susceptibles d'adopter un comportement migratoire.

La membrane basale, très fine, est constituée de fibres de collagène extrêmement serrées qui la rendent imperméable aux cellules, les contenant hors de portée du reste de l'organisme. Mais l'EMT peut s'accompagner de certains événements génétiques comme l'expression de protéines protéolytiques, les métalloprotéinases matricielles (MMP), qui ont la capacité de dégrader le collagène de la matrice extra-cellulaire et de la membrane basale [18, 41, 73]. Il existe un grand nombre de types de MMP dont les dynamiques sont complexes. On retiendra deux points : les cellules immunitaires produisent des MMP pour franchir elle-mêmes les membranes basales ; les cellules cancéreuses peuvent aussi en produire, en particulier des MMP membranaires. Celles-ci sont appelées MT1-MMP [101], et sont d'abord exprimées sous forme inactive. Elles sont ensuite activées par des MMP, appelées proMMP [37, 28, 51], diffusées par des fibroblastes associés et une fois de plus recrutés pour les besoins propres de la tumeur (Figure 7(a)). Ainsi, certaines cellules tumorales acquièrent la capacité de dégrader la membrane basale et de se mouvoir, ouvrant la voie à l'invasion tumorale du tissu conjonctif proche (Figure 7(b)).

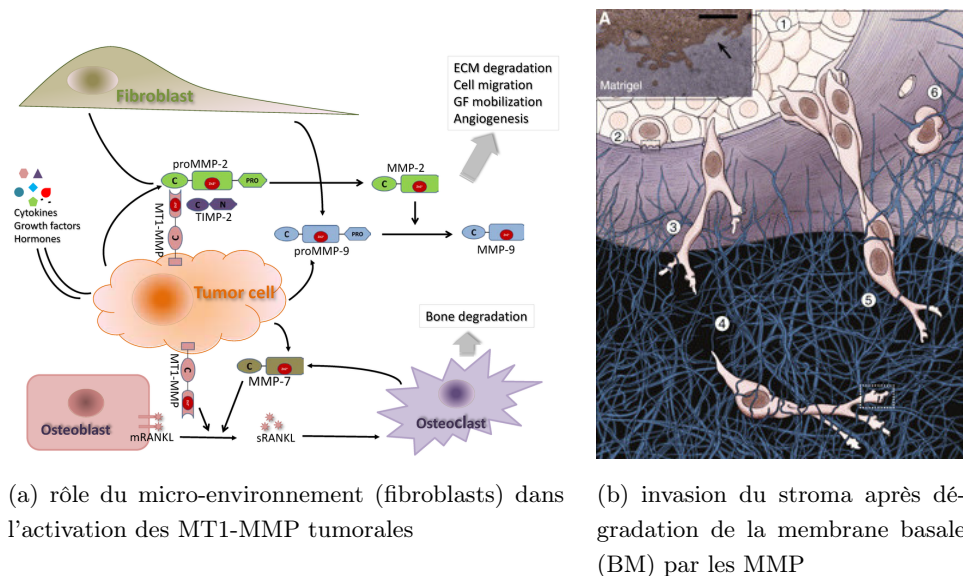


FIGURE 7 – Implication des enzymes matrix métalloprotéinases (MMP) dans l'invasion tumorale. Sources : 7(a) Gong *et al.* [51] ; 7(b) Poincloux *et al.* [101].

Peut alors démarrer une phase de migration individuelle ou collective, pour laquelle les signaux chimiques (EGF, TGF...) jouent cette fois le rôle de signal chimioattractant [128, 100], guidant les cellules invasives vers les vaisseaux sanguins proches ou le réseau lymphatique (phénomène de *chimiotactisme*). De plus, une fois la membrane basale dégradée, les cellules cancéreuses qui n'ont pas adopté un comportement migratoire peuvent reprendre leurs divisions cellulaires et la tumeur poursuivre sa croissance en envahissant le stroma. Comme la croissance utilise une forte concentration en nutriments pour alimenter les mitoses, les cellules situées au centre de la tumeur, qui est devenue plus grosse mais qui n'est pas vascularisée, peuvent en manquer pour leur survie, laissant la place à un cœur nécrosé. Notons que la présence d'un cœur nécrosé est par conséquent souvent un indicateur de l'agressivité tumorale. Il semble alors que d'autres cellules tumorales insuffisamment alimentées mais pas encore mortes restent en phase de quiescence et émettent des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui déclenchent l'angiogénèse [21]. La tumeur recrute cette fois des vaisseaux sanguins pour sa propre vascularisation (Figure 8). Ce phénomène facilite l'accès des cellules migrantes au réseau sanguin, plus proche.

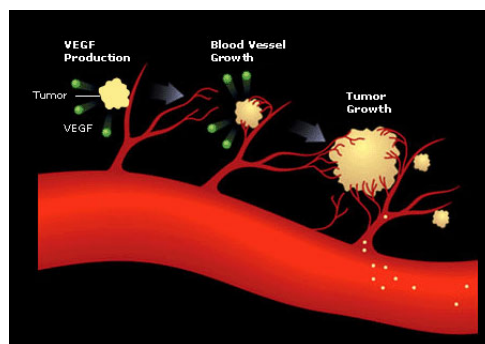


FIGURE 8 – Angiogénèse provoquée par les VEGF. Elle permet la croissance tumorale et facilite la migration prémétastatique. Source : www.gene.com.

Comme précédemment, elles y pénètrent en utilisant leur capacité à dégrader la membrane basale des vaisseaux sanguins, phénomène appelé intravasation [104]. La dissémination dans l’organisme commence alors : les cellules invasives sont entraînées par le flux sanguin jusqu’à des sites distants, sortent du réseau sanguin par extravasation (toujours par protéolyse) et après un temps de latence variable, se remettent à proliférer dans un autre organe, produisant les métastases [53].

Focus sur l’invadopodia et la migration cellulaire prémétastatique

Si en fonctionnement normal, la structure très différenciée de la cellule épithéliale semble stable et mécaniquement contrôlée par la structure de son voisinage (jonctions serrées et adhésions à la membrane basale), elle est totalement bouleversée, dès lors que les mécanismes de régulation n’existent plus, par la transition épithélio-mésenchymateuse. En particulier, la cellule tumorale a alors la capacité de modifier la structure de son cytosquelette de façon rapide et sous l’influence de signaux issus du microenvironnement. Si de plus elle exprime des MT1-MMP, alors elle devient une cellule invasive, qui peut former des protrusions membranaires comme les invadopodes pour dégrader et franchir les membranes basales. Dans une phase ultérieure, des mécanismes similaires lui permettent de former des protrusions plus étendues, les pseudopodes, qui sont à la base de la migration cellulaire. Invadopodia et pseudopodia sont donc des phénomènes cruciaux qui permettent l’invasion, la migration, l’intravasation et l’extravasation, quatre étapes majeures de la formation métastatique [44].

Considérons une cellule ayant acquis ces capacités et se trouvant au contact des fibres de collagène de la membrane basale. Les MT1-MMP situées sur la zone ventrale de la membrane cellulaire, activées par les proMMP du microenvironnement, clivent par contact les fibres de collagène, dégradant ainsi la membrane basale. Mais la protéolyse semble impliquer aussi de nombreuses autres conséquences comme le clivage de facteurs de croissance, résultant en une production locale de ligands (Figure 9) qui diffusent et, en retour, se fixent à des récepteurs cellulaires [59]. Ces derniers déclenchent des signalisations cytoplasmiques complexes qui provoquent la polymérisation de l’actine. L’actine forme le cytosquelette des cellules. C’est un monomère qui peut s’assembler, par l’apport d’ATP, pour former des filaments rigides par polymérisation [117]. Dans le cadre de la formation d’un invadopode, ces filaments sont initiés à partir de protéines spécifiques (comme ARP2/3) qui les fixent au cytosquelette existant, et polymérisent en direction de la membrane (Figure 10). La force mécanique exercée alors sur la membrane conduit à la formation de la protrusion membranaire [110, 107] qui constitue l’invadopode (Figure 11). Ce dernier, chargé d’enzymes MMP, poursuit son activité protéolytique sur les filaments de collagène

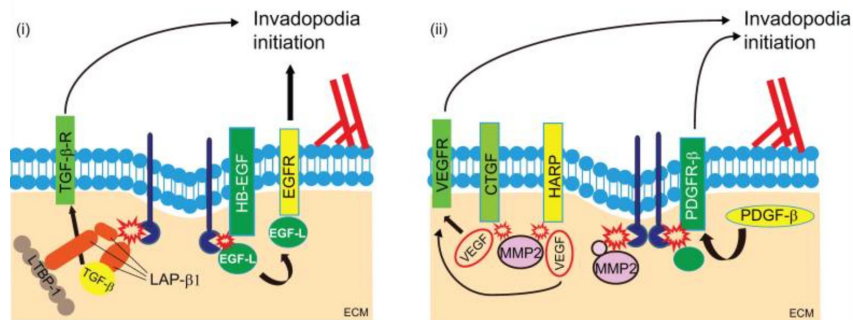


FIGURE 9 – Deux modèles d’initiation d’un invadopode, décrivant schématiquement le phénomène de protéolyse et, en retour, l’action des ligands produits conduisant à la polymérisation de l’actine. Source : Hoshino *et al.* [59].

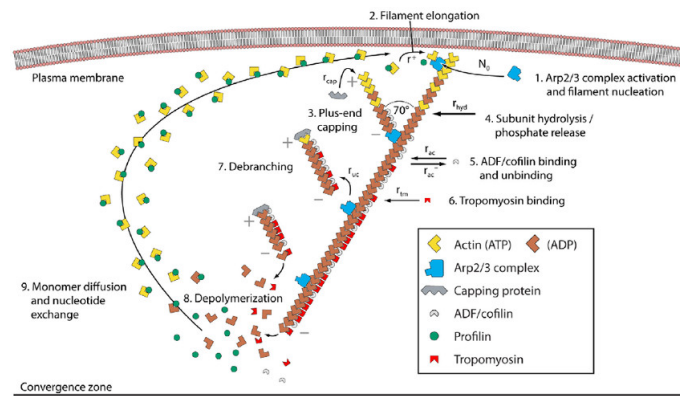


FIGURE 10 – Schéma du cycle de polymérisation de l’actine sous forme de filaments rigides conduisant à la protrusion membranaire. Source : Stuhmann *et al.* [117].

de la membrane basale jusqu’à l’avoir traversée et continue de produire des ligands. L’invadopode est ainsi initié et peut croître jusqu’à 500 nanomètres *in vivo* [38]. Le processus d’invadopodia

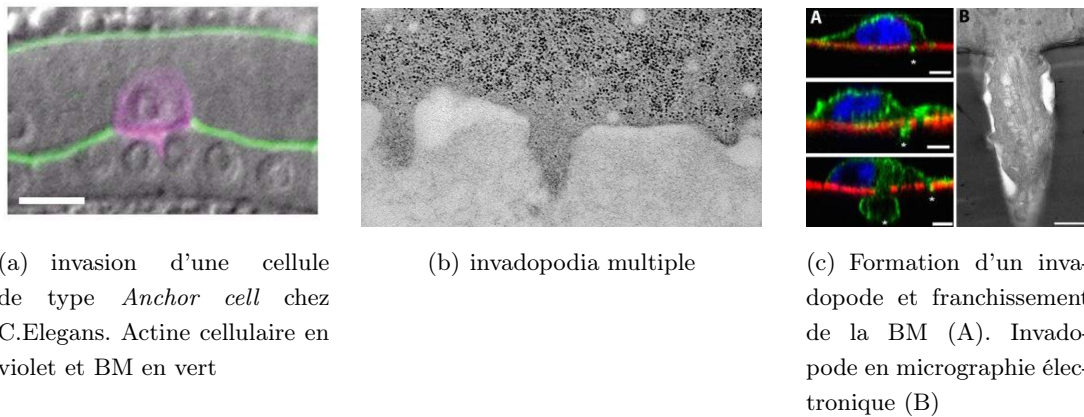


FIGURE 11 – Invadopodia. Sources : 11(a) Lohmer *et al.* [83] ; 11(b) Jose Javier Bravo-Cordero, Albert Einstein College of Medicine, NY ; 11(c) Schoumacher *et al.* [111].

forme donc une boucle qui, pour des raisons mal comprises, se stabilise au bout de plusieurs dizaines de minutes [111]. Durant la croissance, les MMP sont renouvelées par l’intermédiaire de microtubules, faisant partie du cytosquelette cellulaire. L’invadopode, une fois stabilisé, est en général suffisamment long pour traverser la membrane et s’enfoncer dans la matrice extracellulaire du tissu stromal. Quand la brèche est suffisamment large dans la membrane basale, la

cellule peut la franchir.

La cellule entre alors dans une phase de migration. Elle se polarise : le front avant est déterminé par la direction de provenance des facteurs de croissance, qui jouent donc le rôle d'un signal chimiotactique. Elle semble notamment capable d'amplifier les différences de concentration de ces facteurs entre *l'avant* et *l'arrière* [107]. A l'avant, zone de la membrane qui va conduire la migration, une protrusion beaucoup plus large qu'un invadopode se forme, appelée pseudopode (Figure 12). Les mécanismes impliqués dans sa formation sont très proches de ceux conduisant à l'invadopodia, avec des différences dans les voies de signalisation qui entraînent une réorganisation plus étendue du cytosquelette d'actine. Le pseudopode donne à la cellule sa forme allongée, typique des cellules mésenchymales, capables de migrer.

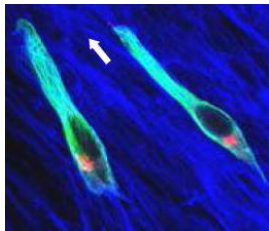


FIGURE 12 – Pseudopodes formés durant la migration de fibroblasts. Source : Petrie *et al.* [100].

La suite décrit des phénomènes dont il ne sera pas question dans cette thèse et qui constituent des perspectives de recherche pour une étude ultérieure (Figure 13(a)). Le pseudopode pénètre dans l'ECM dégradée et va se fixer plus loin à une fibre de collagène grâce à des liaisons fortes impliquant d'autres protéines membranaires, les intégrines [103, 64]. Un nouveau signal déclenche alors une machinerie interne myosine-dépendante qui, à l'arrière de la cellule, fait coulisser des filaments d'actine les uns par rapport aux autres, conduisant à la translocation du noyau et à la rétraction de l'arrière de la cellule vers l'avant [107]. Sur le front de migration, la fibre de collagène est dégradée par des filipodes, micro-structures équivalentes aux invadopodes mais situées en bout de pseudopodes, permettant la progression, de proche en proche, de la cellule migrante vers la source du signal chimiotactique. Les cellules migrent individuellement ou collectivement (Figure 13(b)) : la cellule menant la migration peut en entraîner d'autres dans les sillons de matrice extra-cellulaire dégradée [126, 45, 13]. Plus loin de la membrane basale, l'ECM devient moins dense (Figure 14) et la migration est plus rapide. Notons aussi que dans certains cas, si la matrice est beaucoup moins dense, la cellule peut adopter un comportement migratoire amoïboïde [110], traduisant sa grande adaptabilité à son microenvironnement. Notons qu'en situation expérimentale, lorsqu'une cellule est posée sur une matrice extracellulaire artificielle (matrigel), et non plongée dans cette matrice, la protrusion formée à l'avant est aplatie et s'étale sur le substrat. On parle alors de lamellipode [128], caractéristique d'une migration 2D. Dans la suite, on modélisera des pseudopodes qui sont des protrusions 3D, comme si la cellule était entièrement plongée dans l'ECM, même si les simulations seront en deux dimensions.

b. Les modèles mathématiques

La modélisation mathématique des phénomènes liés au cancer a fait l'objet de nombreuses publications. Parmi les thématiques proches de celles présentées dans la suite du document, on peut mentionner des modèles de croissance tumorale [52, 119, 84, 17], et en particulier de croissance de cancer du sein canalaire [92, 71, 70], des modèles d'angiogénèse [11, 77] et des modèles

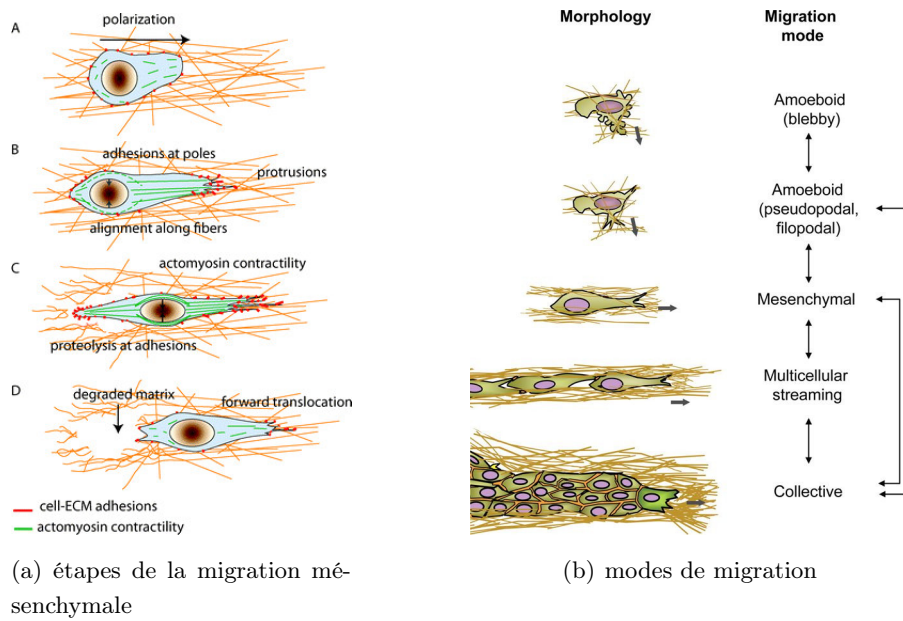


FIGURE 13 – Représentations schématiques des étapes de la migration mésenchymale et des différents modes de migration. Sources : 13(a) Pathak and Kumar [98] ; 13(b) Friedl and Wolf [45].

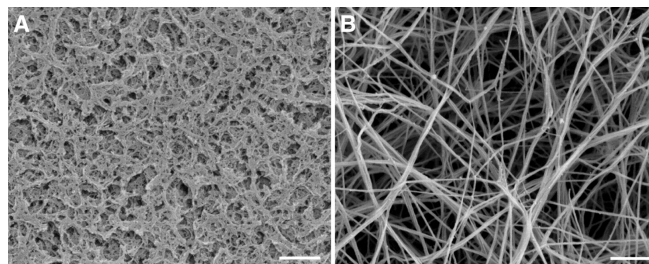


FIGURE 14 – Matrigel simulant une membrane basale (A) et un tissu conjonctif moins dense (B). Source : Poincloux *et al.* [101].

de polarisation ou de migration cellulaire [1, 87, 20]. Concernant les modèles de migration, on renvoie le lecteur aux revues de Holmes et Edelstein-Keshet [58] et de Danuser *et al.* [32].

Une revue de l'historique des différentes approches de modélisation du cancer est proposée par Araujo et McElwain dans [7]. Les modèles peuvent être divisés en trois grandes catégories : les modèles basés sur des équations différentielles (EDO), les modèles spatiaux continus et les modèles spatiaux discrets. Les modèles EDO, dont on peut trouver une revue de Benzekry *et al.* dans [9], décrivent uniquement des phénomènes d'évolution en temps en considérant un nombre de cellules ou un volume tumoral. Le modèle le plus connu est le modèle de Gompertz [50, 93].

Les modèles spatiaux permettent de prendre en compte l'évolution en temps de la distribution spatiale des phénomènes biologiques étudiés. Ils sont aujourd'hui les plus utilisés dans la mesure où les effets spatiaux, comme la forme et l'hétérogénéité d'une tumeur par exemple, ou encore l'influence de son environnement proche, sont devenues essentielles pour le diagnostic clinique et la compréhension des mécanismes de croissance tumorale. Parmi les modèles spatiaux, on peut distinguer les modèles continus des modèles discrets.

L'approche discrète consiste à considérer la dynamique de particules individuelles de base, comme par exemple des cellules cancéreuses. On peut distinguer les modèles sur grille (automates cellulaires ou Potts cellulaires [3]) et les modèles agent-centrés (*agent-based models* [36, 92]).

Les premiers considèrent qu’une ou plusieurs cases de grille représentent un élément de base (la cellule biologique) dont la position et la forme sont donc imposées par la structure de la grille. Les seconds n’utilisent pas de grille et considèrent directement les éléments de base –ou agents– qui peuvent être munis de façon indépendante d’une géométrie, de lois internes et de lois d’interactions entre les différents agents. L’avantage est de pouvoir considérer de nombreux phénomènes à l’échelle de cet agent : dans le cas où l’on considère des cellules cancéreuses, on peut par exemple prendre en compte des modifications de forme, des interactions mécaniques et chimiques avec l’environnement [92, 70]. L’inconvénient de ce type de modèles réside dans l’intervention de nombreux paramètres. De plus, les simulations numériques sont généralement limitées à quelques centaines de cellules.

L’approche continue est basée sur l’utilisation d’équations aux dérivées partielles (EDP). Dans cette approche, le mouvement en espace des quantités biologiques considérées peut être modélisé par des équations de réaction-diffusion [119, 23] ou par des équations d’advection [106, 17, 76]. Dans le cas d’un modèle de croissance tumorale ou de changement de morphologie d’une cellule, les équations de réaction-diffusion produisent un contour de la tumeur ou de la cellule peu marqué [108]. Pour estimer la position de ce contour, on est obligé d’utiliser un seuil arbitraire. Au contraire, l’advection d’espèces biologiques se traduit par la propagation d’un front marqué, typique du comportement hyperbolique, qui permet de définir le contour. Cependant, l’inconvénient majeur réside dans une forte diffusion numérique en cas de gradients forts. De plus, le système d’équations nécessite une hypothèse supplémentaire sur la vitesse pour être fermé. Une approche, introduite par Ambrosi et Preziosi dans [5], consiste à considérer le milieu comme poreux et à utiliser la loi de Darcy. Dans la suite, ce type de modèle est choisi pour modéliser le cancer du sein.

Une autre approche continue consiste à utiliser une interface mobile, qui délimite différents milieux ou sépare les espèces biologiques considérées. Chacune occupe alors un domaine qui lui est propre. L’interface est transportée à l’aide d’une équation d’advection à une vitesse qui peut être donnée par la loi de Darcy ou toute autre loi définie sur l’un des deux sous-domaines. Ce type de modèle permet de traiter des problèmes à deux phases, comme le problème d’invadopodia. De plus, sa résolution peut être facilitée grâce à l’utilisation d’une méthode level set [95], en description eulérienne.

Enfin, on peut noter l’existence de modèles hybrides qui tirent parti des avantages de l’approche discrète et de l’approche continue. Ils permettent ainsi de décrire des phénomènes à diverses échelles ou avec différents niveaux de précision dans les processus pris en compte. Un aspect peut être modélisé en détail par une approche discrète, comme par exemple les cellules dans le cadre d’une croissance tumorale, et un autre de façon moins précise par une approche continue, comme l’influence du microenvironnement sur cette croissance [71, 70].

Dans la suite, on présente deux modèles continus, pour décrire :

- la croissance d’un carcinome ductal *in situ* et sa transition en un carcinome ductal invasif, à l’échelle du tissu,
- la formation de protrusions membranaires de type invadopodes ou pseudopodes, à l’échelle de la cellule.

Pour le premier modèle, le choix de l’approche continue est motivé par l’intérêt de pouvoir décrire des phénomènes complexes à l’échelle macroscopique, à partir d’un nombre relativement faible de paramètres. Afin d’avoir une estimation correcte de la forme et de la taille de la tumeur, il est construit à partir d’équations d’advection pour les concentrations d’espèces cellulaires

qui constituent les tissus, dans le prolongement des travaux effectués dans l'équipe MONC par T. Colin, O. Saut et leurs collègues [106, 16, 17, 76]. Enfin, cette approche permet d'effectuer des simulations numériques en trois dimensions avec des temps de calcul raisonnables, ce qui constitue un avantage majeur.

Le modèle d'invadopodia, à la différence du modèle de type diffusion-réaction dont il s'inspire, présenté par Saitou *et al.* dans [108], est un modèle d'interface libre dans lequel l'interface représente la membrane cellulaire. De part et d'autre de l'interface, deux équations de Poisson permettent de décrire des phénomènes de diffusion qui simplifient la dynamique complexe des voies de signalisation cytoplasmiques et de création et diffusion de nombreux types de ligands à l'extérieur. La nouveauté de ce modèle, proche d'un modèle à deux phases de type Hele-Shaw [19], réside dans le couplage des équations qui traduit le couplage des phénomènes biologiques. Là encore, l'avantage de ce modèle, par rapport aux modèles discrets de polarisation et mouvement cellulaire [87], est de pouvoir être résolu avec des méthodes considérablement moins coûteuses en ressources de calcul.

c. Structure du document, apports et principaux résultats

Cette thèse s'articule autour des deux modèles de cancer du sein et d'invadopodia et des méthodes numériques pour les résoudre. Le document est composé d'articles en cours de révision et de compléments concernant les méthodes numériques. Il se structure en deux parties.

Modélisation de l'invasion tumorale aux échelles macroscopique et microscopique

La première partie est consacrée essentiellement à la modélisation à partir d'équations aux dérivées partielles pour décrire l'évolution en temps et en espace des processus cancéreux en question. On y présente deux modèles d'interface à deux échelles différentes.

Le **chapitre 1** traite de la croissance d'un carcinome mammaire, de sa phase de croissance *in situ* à sa phase invasive. La modélisation est à l'échelle macroscopique. Les tissus sont représentés par des densités cellulaires advectées sous l'effet de la pression exercée par les mitoses incontrôlées des cellules cancéreuses. La géométrie du ductule et son éventuelle dégradation sont prises en compte par l'utilisation de conditions de transmission spécifiques sur l'interface qui joue le rôle de la membrane basale. Elles dépendent en particulier de la perméabilité membranaire, elle-même fonction de la concentration en enzymes MMP actives. Des investigations sur le rôle du microenvironnement sont proposées, concernant les facteurs de croissance ou de nécrose (TNF), l'intervention de fibroblasts dans l'activation des MT1-MMP tumorales ou encore l'influence d'un signal chimiotactique (EGF) dans la migration des cellules cancéreuses en dehors du ductule et l'invasion tumorale du stroma. Les simulations numériques en trois dimensions produisent des résultats du type de celui présenté sur la figure 15. La capacité de ce modèle continu à décrire à l'échelle macroscopique la transition entre les stades confinés et invasifs du cancer à partir d'un nombre limité de paramètres constitue le principal apport. En particulier, la calibration du modèle à partir des observations biologiques peut être envisagée plus simplement que pour des modèles discrets qui nécessitent beaucoup plus de paramètres tout en ne décrivant que de petites tumeurs. Par ailleurs, le modèle proposé, construit autour d'équations d'advection des tissus et de diffusion de la pression, permet d'y adjoindre des sous-modèles divers et de tester de

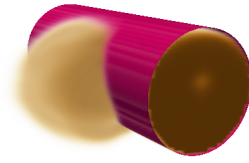


FIGURE 15 – Simulation d'un carcinome ductal invasif.

nombreuses hypothèses biologiques.

Le **chapitre 2** concerne un modèle de formation de protrusions membranaires à l'échelle d'une cellule cancéreuse supposée isolée. Il s'agit d'un problème d'interface mobile à deux phases qui met en œuvre un couplage des phénomènes extérieurs, la production et la diffusion des ligands, avec les phénomènes internes à la cellule, la diffusion d'un signal cytoplasmique conduisant à la protrusion membranaire. Ces phénomènes sont décrits par l'intermédiaire de deux équations de Poisson assorties de conditions de Neumann et de Dirichlet sur l'interface qui représente la membrane cellulaire. Celle-ci est transportée à une vitesse qui dérive de la solution du problème de Poisson intérieur et qui représente la vitesse de polymérisation de l'actine. Les simulations numériques permettent d'obtenir des représentations d'invadopodes (Fig. 16(a)) ou de pseudopodes (Fig. 16(b)), en modifiant juste les données au bord, selon que l'on considère qu'un flux de ligands est créé par protéolyse au niveau de l'interface (invadopodia) ou qu'il diffuse depuis un site distant sans intervention des MMP (pseudopodia). Le principal apport du modèle vient de

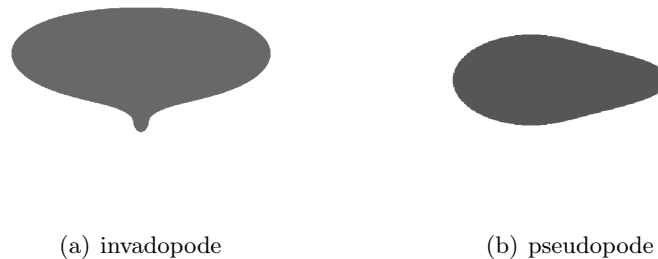


FIGURE 16 – Simulations représentant la formation d'un invadopode et d'un pseudopode.

la prise en compte de la boucle des phénomènes biologiques au niveau de la membrane cytoplasmique, qui se traduit par des équations fortement couplées. En particulier, la vitesse n'est pas imposée mais découle directement de ces phénomènes. Le couplage nécessite une analyse particulière qui aboutit au caractère bien posé du problème sous une condition de signe de la donnée au bord. Une première méthode de résolution à l'ordre 1 est présentée, ainsi que certains résultats plutôt inattendus qui mettent en lumière la tendance du modèle à entraîner une stabilisation de l'invadopode. De façon plus générale, le modèle peut être considéré comme la base d'un futur modèle plus complexe d'invasion et de migration cellulaire.

Apport des méthodes superconvergentes de résolution numérique

La deuxième partie traite exclusivement des méthodes numériques mises en œuvre pour résoudre le problème d'invadopodia. Elles sont construites sur grille cartésienne uniforme à partir de la méthode des différences finies et d'une description eulérienne de la dynamique, par l'utilisation d'une level set pour décrire implicitement l'interface mobile. Elles reposent essentiellement sur le phénomène numérique de superconvergence observée sur la solution du problème approché de Poisson, en norme infinie. Une fonction discrète approchée est dite superconvergente lorsque ses dérivées numériques sont au même ordre de précision que la fonction elle-même. La superconvergence permet d'éviter les pertes de consistance dues aux dérivations successives intervenant dans le couplage du modèle pour le calcul du vecteur normal, de la vitesse et des flux de transport.

Le **chapitre 3** présente en détails une méthode de résolution d'ordre 2 qui permet d'obtenir la position de l'interface, son vecteur normal et sa courbure à l'ordre 2. Les principaux ingrédients de cette méthode sont l'utilisation d'une version stabilisée de la méthode *ghost fluid* de Fedkiw *et al.* (1999, [39]), en particulier pour la discrétisation du laplacien et de la condition de Neumann, l'utilisation d'extrapolations cubiques des valeurs *ghost* qui conduisent à une superconvergence sur deux niveaux (dérivées premières et secondes), et une extension de vitesse particulière qui préserve les propriétés de superconvergence. La principale nouveauté, outre la technique de stabilisation et l'observation des deux niveaux de superconvergence, réside surtout dans la combinaison de ces sous-méthodes pour aboutir à une utilisation maîtrisée des propriétés de superconvergence pour résoudre le problème.

Le **chapitre 4** est motivé par la volonté de comprendre les processus numériques de superconvergence impliqués à chaque étape de résolution du problème d'invadopodia. On y considère trois méthodes numériques différentes de résolution de l'équation de Poisson, qui sont respectivement construites à partir d'extrapolations linéaires (méthode présentée au chapitre 2), quadratiques ou cubiques (méthode du chapitre 3). Des espaces d'approximation sont introduits afin de proposer un formalisme pour exprimer les résultats de superconvergence. Enfin, de nouveaux cas-tests sont proposées pour valider numériquement ces résultats et le problème d'invadopodia est repris pas à pas à la lumière du formalisme proposé. De plus, cette étude plus approfondie des phénomènes de superconvergence permet une résolution adaptée du problème de la pression du modèle de cancer du sein.

Enfin, le **chapitre 5** est consacré aux difficultés numériques rencontrées pour la résolution du problème d'invadopodia. Elles concernent essentiellement l'utilisation d'une grille de discrétisation uniforme, peu compatible avec des phénomènes dynamiques qui conduisent à la formation de structures fines comme les invadopodes. On y présente un certain nombre d'inconvénients relatifs à l'utilisation de la méthode level set ou à l'apparition d'inconsistances locales qui peuvent se traduire par des pertes de consistance globales, ainsi que certains moyens mis en œuvre pour tenter de les contourner. Ces difficultés induisent finalement, dans la conclusion du document, des perspectives de recherche concernant ces méthodes numériques.

Partie I

Modèles de processus cancéreux à différentes échelles

Introduction

Dans cette partie sont présentés les deux modèles. Le premier, un modèle macroscopique à l'échelle des tissus, concerne la croissance d'un cancer du sein canalaire qui, dans le cas où les cellules tumorales acquièrent la capacité de produire des enzymes protéolytiques capables de dégrader les tissus, peut devenir invasif. Le cœur du modèle continu proposé est basé sur le mouvement passif d'espèces cellulaires, dont on considère les densités, sous l'effet de la pression engendrée par la prolifération tumorale. Pour traiter le saut ou la continuité de pression à travers la membrane canalaire, selon qu'elle soit intacte ou dégradée, on introduit des conditions de transmission de type Kedem-Katchalsky [72, 102] qui dépendent de la perméabilité membranaire. La vitesse est reliée à la pression par la loi de Darcy, éventuellement modifiée par l'ajout d'une composante chimiotactique. Enfin, des sous-modèles additionnels viennent compléter le modèle, pour ajouter des éléments de biologie indispensables (nutriments) ou pour tester des hypothèses biologiques, concernant en particulier le rôle du microenvironnement sur la croissance et l'invasion tumorales (facteurs de nécrose, MMP, signal chimioattractant).

D'autres modèles issus de la littérature sont consacrés à la croissance d'un cancer du sein, mais rares sont ceux qui se focalisent sur cette transition entre le stade bénin, non invasif, et la phase d'invasion. Une étude récente de Kim *et al.* dans [71] présente un modèle hybride qui permet de simuler à la fois la croissance intracanaulaire et la phase d'invasion, sous l'influence de facteurs de croissance provenant du microenvironnement tumoral. L'avantage du modèle continu proposé dans le chapitre 1, en plus de produire des résultats qualitativement comparables à ceux du modèle hybride pour ce qui est de la phase invasive, est de n'utiliser que peu de paramètres, offrant la possibilité d'une calibration plus simple à partir des observations biologiques.

On change d'échelle pour le deuxième modèle, consacré à l'invadopodia et présenté au chapitre 2. L'invadopodia est un phénomène à l'échelle de la cellule tumorale, pour lequel les mécanismes essentiels se déroulent à proximité de la membrane : chargée de MT1-MMP sur une zone de la membrane cytoplasmique, la cellule peut dégrader le tissu extérieur, créant un flux de ligands qui diffusent et s'associent à des récepteurs membranaires de la cellule. Ces complexes membranaires déclenchent alors un signal intracellulaire qui conduit à la polymérisation de l'actine en filaments rigides qui appuient sur la membrane, formant une protrusion appelée invadopode. Celle-ci continue de dégrader le tissu extérieur, en s'y enfonçant. Si ce tissu est une membrane qui sépare la cellule tumorale de l'organisme, alors la protrusion cellulaire peut la transpercer et initier ainsi l'invasion cellulaire. Si ce tissu est composé de matrice extracellulaire moins dense (comme dans le tissu stromal), alors la protrusion est plus large et appelée pseudopode. Le phénomène est alors la première étape de la migration des cellules invasives. Dans les deux cas, ce modèle peut être vu comme un zoom de processus pris en compte de façon très simple, à l'échelle macroscopique, dans le premier modèle.

Le modèle proposé est un problème d'interface libre composé de deux équations de Poisson,

pour la diffusion des ligands et du signal cytoplasmique, sur les deux sous-domaines séparés par une interface qui joue le rôle de la membrane cytoplasmique. Elles sont couplées au travers de conditions de Neumann et de Dirichlet, au niveau de l'interface qui est advectée à la vitesse de polymérisation de l'actine. Le couplage de ce modèle présente la particularité que cette vitesse de mouvement de l'interface dérive de la solution du problème de diffusion intérieur dont la régularité dépend directement de celle de l'interface. Ainsi, tant du point de vue de l'analyse du modèle que du point de vue de sa résolution numérique, les pertes de régularité induites par les dérivations –pour le calcul de la vitesse mais aussi pour celui du vecteur normal– sont compliquées à traiter. La démonstration du caractère bien posé du problème continu ainsi que la description des méthodes numériques et de leur couplage pour résoudre ce problème à l'ordre 1 forment donc l'essentiel du chapitre 2.

Chapitre 1

Tumor growth continuous model for ductal carcinoma : from *in situ* phase to stroma invasion (submitted article)

THIERRY COLIN, OLIVIER GALLINATO, CLAIR POIGNARD, OLIVIER SAUT

INRIA Bordeaux-Sud-Ouest, CNRS UMR 5251 & Université de Bordeaux
351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

Abstract

We propose a tumor growth continuous model for breast ductal carcinoma, based on partial differential equations. In particular, we focus on the transition from the *in situ* stage to the invasive phase, under the action of specific enzymes, so-called matrix metalloproteinases (MMPs). In its early phase, ductal carcinoma remains confined to the galactophoric duct, which is enclosed by a thin nonpermeant membrane. However, cancer cells may produce MMPs enzymes, which degrade this membrane, leading to cancer invasion. Advection equations describe the cell motion generated by cancer cell proliferation, the divergence of the velocity being given by the increase of the cell densities. Darcy's law closes the system, and can be modified with an additionnal microenvironmental contribution, which accounts for directional migration of cancer cells, once the basement membrane is invaded. The key point for transition from ductal carcinoma *in situ* (DCIS) to invasive ductal carcinoma (IDC) lies in the description of the membrane permeability thanks to a nonlinear Kedem-Katchalsky type transmission conditions. 3D numerical tests are provided with or without production of MMPs by cancer cells, in association with fibroblasts from the tumor microenvironment, that are randomly located in the neighborhood of the tumor.

1.1 Introduction

In this paper, we propose a tumor growth model for two types of ductal carcinomas, which are among the most common breast cancers : the ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and the invasive ductal carcinoma (IDC). At the early stage, DCIS remains confined to the duct, thanks to the surrounding membrane, which yields a nonpermeant barrier. However, the production of enzymes so-called matrix metalloproteinases (MMPs) leads to the destruction of the duct membrane. DCIS then turns into an IDC, which is much more aggressive, since it invades surrounding healthy tissue and can swarm throughout the body, leading the way for metastases.

The aim of the study is to derive a basis continuous model, which can be simply completed with additional submodels for other biological contributions. The core model describes the *in situ* growth, the membrane basement invasion, thanks to a simplistic model for MMP production, and the early growth through the surrounding stroma. The supplements concern some influences of the microenvironment, that is recruited by the tumor for its own needs : the influence of the immune system on the production of MMPs and necrosis factors, and the influence of a chemoattractant signal, which leads to a directional migration behavior of invasive tumor cells.

The main insight is therefore to show that our continuous model is well-suited to reproduce *in silico* the growth of a DCIS which may turn into IDC, and to test some biological hypotheses. Results of 3D simulations are provided and show the carcinoma growth *in situ* and the invasive transition under some of these influences.

1.1.1 Biological background

Breast consists essentially of milk ducts, lobes and fatty tissue [102]. The ducts are surrounded by a connective tissue, the stroma, and consist of a basement membrane and the epithelium surrounding the central opening (called lumen), which is filled with fluid. Ductal carcinoma derives from a dysfunction of epithelial cells that proliferate uncontrollably. Its origin and subsequent developments combine genetic and environmental factors, including many underlying mechanisms, which still remain poorly understood. The duct membrane seems to be essential in the behavior of the epithelial tissue. The development of a precancerous lesion in the epithelium, as hyperplasia, increases the risk of abnormalities : the disruptions of interactions with the membrane can cause an accumulation of abnormal events in the epithelial tissue leading to genetic instabilities and cancer initiation [123, 12]. Among the consequences of genetic mutations, the increase in mitosis rate, the loss of cell polarity, the break of adhesion junctions and the ability to evade apoptosis lead to uncontrolled cell proliferation in the tissue and to tumor growth inside the duct. As long as the tumor remains confined to the duct, carcinoma is called *in situ*. The key point is then to determine whether or not (and when) the tumor is able to destroy the membrane and to invade the surrounding tissue, passing from a low-grade cancer, rather non-aggressive, to high-grade cancer, invasive, progressing towards blood vessels and leading to metastases spreading in the whole organism. MMP enzymes have the property to degrade the collagen fibers, which make up the extracellular matrix (ECM) of biological tissues and membranes. In the case of ductal carcinomas, the membrane becomes porous, which possibly leads to cancer cell invasion, and thus MMPs production is the biological feature for the transition from DCIS to IDC [37, 101].

1.1.2 Discrete and continuous models

Many continuous or discrete models of breast tumor growth are available in the literature but they are often devoted to DCIS [43, 92, 84], without focusing on the transition from DCIS to IDC. Recently Kim *et al* proposed in [71, 70] a hybrid discrete model to study the tumor-stromal interactions. Accounting for complex chemical and mechanical interactions at both molecular and cell scales, their discrete model reproduces the DCIS-IDC transition. From the modeling point of view, our purpose is different : we aim at using a continuous framework, which is more appropriate for the *in vivo* and *clinical* frameworks. The drawbacks of the continuous macroscopic approach lie in the fact that many complex phenomena, which occur at the cell scale cannot be accounted for precisely, and phenomenological descriptions, at the macroscale, are needed to describe the biology. However we are confident that macroscale approaches are more appropriate for clinical purposes. In particular, PDEs model can describe the behavior of a large number of cells, and the calibration of the models on medical patient-specific data is easier since much less parameters are involved. Note also that the variability of the biological response is such that for nowadays the calibration of discrete models, which consider only a hundred cells, cannot be done on clinical data. The long term goal, which is far beyond the paper's goal would be to couple cell-scale descriptions to macroscale models. We derive here a continuous model, based on partial differential equations, in the same spirit as in Bresch *et al.* in [16, 17] and Ribba *et al.* in [106]. The motion and the proliferation of cell densities are described thanks to advection-reaction equations. The divergence of the velocity field is given by the total increase of volume due to cell proliferation. Darcy law ensures the closure of the system. One of the particularities of the model is the use Kedem-Katchalsky type transmission conditions [72, 102] in order to describe the pressure discontinuity across the duct membrane.

1.1.3 Outline of the paper

The aim of the paper is to build a continuous model that reproduces qualitatively different configurations observed in the medical observations, such as biopsies, and which makes it possible to test some biological assumptions. In **Section 1.2**, we present our deterministic macroscale model for ductal carcinoma. The core model provides advection equations for cell species, with a velocity whose divergence results from cell proliferation, and Darcy's law to close the system. The duct membrane is described by an interface with zero thickness, across which jump conditions are imposed to link the outer and inner pressures. The use of nonlinear Kedem-Katchalsky conditions makes it possible to describe continuously the transition from DCIS to IDC. Defects on the membrane are modeled by an evolution law of its permeability, which depends on MMP concentration. Note that for the sake of simplicity, we omit the elastic tension of the membrane, which seems biologically consistent. The cell proliferation rate depends on the pressure and on the nutrient supply, accordingly to biological observations [42, 131]. We eventually add the influence of chemical factors produced by immune cells : the tumor necrosis factors (TNF), which consist of a group of cytokines that may simultaneously promote the cell death but also the cancer proliferation [122, 54]. We then describe the production and the activation of MMPs enzymes. The precise pathways of MMPs production is complex and still unclear. Generally speaking, MMPs, which are produced by cancer cells, may be activated by the pro-MMPs produced by immune cells, which are located in the tumor microenvironment (TME). The effect of the TME is thus complex, and a simplified model for MMPs is presented in paragraph 1.2.2. Finally, we also consider a directional signal, which may drive the migratory behavior of invasive tumor cells.

Section 1.3 is devoted to the numerical results. We present the growth of the tumor, the membrane degradation under the action of MMPs, and the progression of an invasive carcinoma through the mem-

brane. Our model provides numerical results that are qualitatively in agreement with the observations. Depending on the parameters, our model reproduces the behaviors observed in biopsies (tumor confined to the duct with and without necrotic core, cancer invasion due to the duct membrane destruction...). Interestingly, the microenvironment influence on the membrane degradation leads to realistic results for cancer invasion. We provide in Fig. 1.1 one of the most significant result of the study : Fig. 1.1(a) and Fig. 1.1(b) show the numerical invasion of the breast tissue due to the membrane disruption, which is qualitatively similar to biopsy of Fig. 1.1(c).

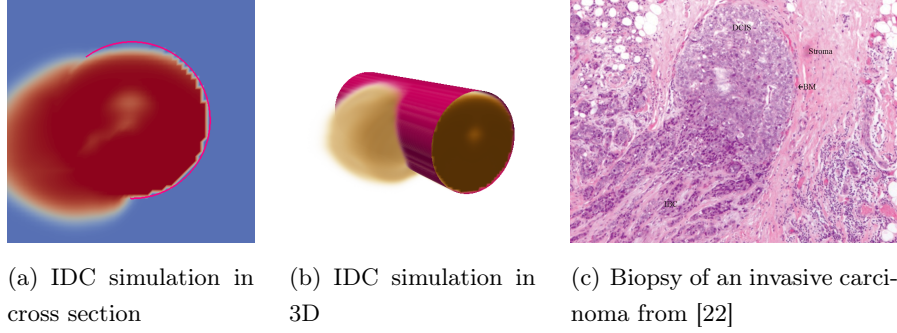


FIGURE 1.1 – Main result : qualitative comparison of our simulation with biopsy.

1.2 Tumor growth model of ductal carcinoma

The structure of the model is outlined in Fig. 1.2. For the sake of clarity, we subdivide our model into two parts. The core model, presented in Subsection 1.2.1, describes the main mechanical processes of

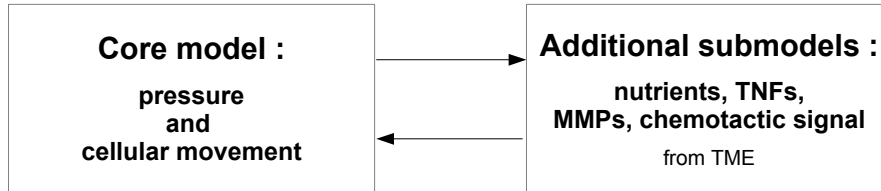


FIGURE 1.2 – Schematic diagram of the model structure.

tumor growth. The second part of the model, given at Subsection 1.2.2, presents additional bricks, which describe the diffusion of nutrients and growth or necrosis factors. Above all, it provides the equations for MMP dynamics and chemotactic which are involved in invasion. These bricks concern more complex biological phenomena, which are poorly understood and which can be tested independently or in combination. For the sake of clarity, the equations of the whole model (core model and additional submodels) are summarized in subsection 1.2.3.

1.2.1 Core model : cell movement and pressure equations

The core model consists of advection equations for biological species : healthy stroma cells (S), proliferating tumor cells (P), necrotic cells (N) and the luminal fluid (L). More precisely, S , P and N denote the densities of each cell species, and L denote the concentration of luminal fluid. For simplicity, S , P , N and L also denote the species themselves. The advection equations are coupled with equations for the pressure Π , the velocity $\mathbf{v}$ and the membrane permeability κ_m . The core model also provides the definitions of proliferation and necrosis rates α_P and α_N for tumor cells. They depend on chemicals

concentrations Θ (for nutrients), τ (for growth or necrosis factors) and M (for MMP concentration), which will be defined by additional bricks in next subsection. Note that a simulation from the only core model is provided in Section 1.3 (simulation 1).

Notations and hypotheses

We assume that tissues consist of the cellular species S , P and N , that behave like an incompressible and passive fluid, driven by a homogeneous movement due to cell proliferation. They are therefore assumed to behave like the luminal fluid L . For this reason and for the sake of simplicity, we consider that the whole domain we focus on is a porous medium of constant density in time and space, set to 1. The densities are such that in the whole domain saturation occurs :

$$P + N + S + L = 1. \quad (1.1)$$

We denote by X the vector of species densities :

$$X = (P, N, S, L).$$

The considered domain is denoted by Ω , which is composed of the membrane (Γ), seen as an interface, that splits Ω into two subdomains (Fig. 1.3) : the duct (Ω_0), and the outer medium (Ω_1). As the membrane is supposed to be dimensionally stable, the interface and the subdomains do not depend on time. The time

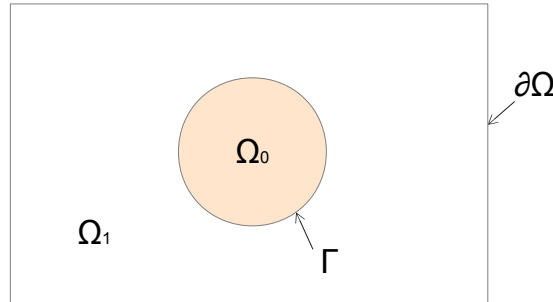


FIGURE 1.3 – Simple geometry : Ω denotes the whole domain, Ω_0 the duct, Ω_1 the stroma and Γ the duct membrane with zero thickness.

and space variables are denoted by t and $\mathbf{x} = (x, y, z)$, respectively.

At the initial time, healthy cells S are located outside the duct and make up the stroma, and the proliferative tumoral tissues P are inside, attached to the duct membrane and immersed in the luminal fluid L . The necrotic tumor cells N may appear later, due to hypoxia –or more generally due to the lack of nutrients– or necrosis factors.

The main steps of the core model for tumor growth are outlined in Fig. 1.4. After cancer initiation, tumor cells either proliferate by mitosis or turn into necrotic cells, depending on the nutrient concentration Θ and necrosis factor concentration τ . Proliferation leads to the volume increase, which induces the movement of the whole medium X at the velocity $\mathbf{v}$. In our model, the movement is considered subdomain by subdomain. Both inner and outer areas are linked thanks to jump conditions on the pressure Π and the cell species, that ensure the continuity when the membrane, of permeability κ_m , is degraded under the action of MMP enzymes, of concentration M .

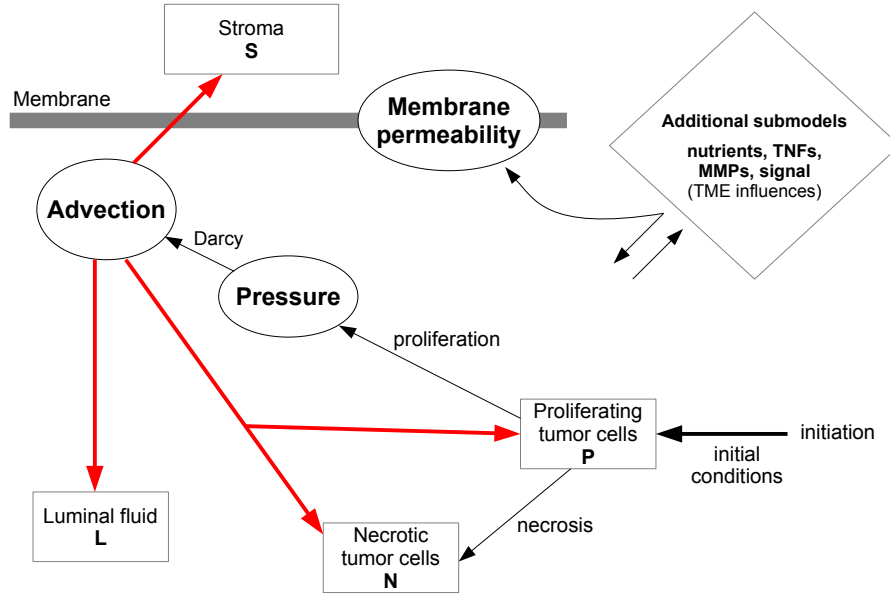


FIGURE 1.4 – Schematic diagram of the core model.

Advection.

We assume that the cells and the luminal fluid move with the same velocity field $\mathbf{v}$, whose divergence is given by the proliferation. The functions α_P and α_N denote the rates of proliferation and necrosis, respectively. Applying the principle of mass balance, we obtain that the general movement is governed by the following advection equations that hold in $\mathbb{R}^+ \times (\Omega_0 \cup \Omega_1)$:

$$\partial_t P + \nabla \cdot (\mathbf{v}P) = (\alpha_P - \alpha_N)P, \quad (1.2a)$$

$$\partial_t N + \nabla \cdot (\mathbf{v}N) = \alpha_N P, \quad (1.2b)$$

$$\partial_t S + \nabla \cdot (\mathbf{v}S) = 0, \quad (1.2c)$$

$$\partial_t L + \nabla \cdot (\mathbf{v}L) = 0. \quad (1.2d)$$

If the basement membrane is intact, the species do not cross the interface Γ . The normal component of the cell velocity is zero on the interface, on both side, and there is a jump in the values of the species densities. On the contrary, if the membrane is degraded, the normal velocity is non-zero and the species pass through the interface. The continuity of the species densities should then be ensured on either side of Γ . For these reasons, we add the following continuity –or jump– condition for the species X_i , depending on whether the normal velocity v_n is zero or not on the interface :

$$v_n \llbracket X_i \rrbracket = 0, \quad i = 1, \dots, 4,$$

where the brackets $\llbracket \cdot \rrbracket$ denote the jump from Ω_0 to Ω_1 across the membrane Γ . For the sake of clarity, we use the notations Γ^+ and Γ^- , which denote the membrane on the side of Ω_1 and Ω_0 , respectively (Fig. 1.5), such that

$$\llbracket X_i \rrbracket = X_i|_{\Gamma^+} - X_i|_{\Gamma^-}.$$

Finally, by summing the equations (1.2a)–(1.2d) , thanks to the saturation condition (1.1), we obtain

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = \alpha_P P. \quad (1.3)$$

Hence, the divergence of velocity field $\mathbf{v}$ is positive, arising from the proliferation of tumor cells, which increases the volume.

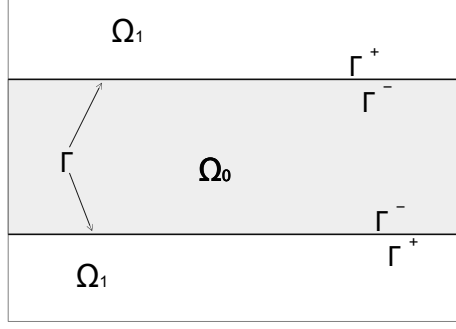


FIGURE 1.5 – Γ is considered as an interface.

Pressure equation.

In the simplest version of the model, the system is close thanks to Darcy's law, as originally proposed By Ambrosi and Preziosi [5], and standardly used by T. Colin, O. Saut and colleagues [16, 17, 106, 76]. However, the velocity expression may be completed by a term of chemotaxis, which accounts for a microenvironmental directional signal that drives cancer cell migration (see Section 1.2.2). Since the membrane is a thin-layer of very low permeability (Fig. 1.5), we link the outer and inner media thanks to Kedem-Katchalsky conditions [72, 99], which are an asymptotic version of transmission conditions across a thin layer poorly permeant, as used in [106] :

$$-\nabla \cdot (k \nabla \Pi) = \alpha_P P \quad \text{in } \mathbb{R}^+ \times (\Omega_0 \cup \Omega_1), \quad (1.4a)$$

$$\llbracket k \partial_{\mathbf{n}} \Pi \rrbracket = 0, \quad (1.4b)$$

$$\kappa_m \llbracket \Pi \rrbracket = k \partial_{\mathbf{n}} \Pi|_{\Gamma^+}, \quad (1.4c)$$

$$\Pi|_{\partial\Omega} = 0, \quad (1.4d)$$

where

- $\mathbf{n}$ is the outgoing normal vector to Γ (from Ω_0 to Ω_1),
- κ_m represents the surface membrane permeability, homogeneous to the membrane permeability divided by its thickness.

The homogeneous condition on the boundary reflects the assumption that tumor growth has negligible impact on the tissue far from the tumor. The tumor pushes the healthy tissue and the luminal fluid out of the computational domain without any feedback on the internal pressure. This point could be easily improved by adding non homogeneous and time-dependant conditions, for instance, as discussed in subsection 1.3.2.

The medium permeability¹ is denoted by the function k . As the cell species and the luminal fluid have different permeabilities, we set on $\Omega \setminus \Gamma$:

$$k = k_L L + k_S S + k_N N + k_P P.$$

Note that the luminal fluid permeability k_L is assumed to be close to that of water, higher than k_S , k_N and k_P , which are considered of the same order of magnitude.

Membrane permeability.

The duct membrane consists of ECM fibers (essentially collagen), which are degraded by MMPs. Hence, MMPs make the basement membrane porous and can break it, increasing its permeability. While

1. We call generically permeability of the medium, by abuse of language, the ratio between the permeability and the fluid viscosity.

the membrane is intact, the membrane permeability is assumed to be zero. Equation (1.4c) shows that in this case the pressure problem is a Neumann problem : cells cannot cross the membrane. Conversely, a non-zero permeability means that the ECM fibers are degraded : relation (1.4c) then expresses the fact that the pressure flux is also non-zero across the membrane. Thus, the action of MMPs is accounted for by modulating the membrane permeability : tumor remains confined inside the duct if the membrane permeability is null, and invades the surrounding tissue for a larger membrane permeability. We thus define the membrane permeability as a function of the MMP concentration denoted by M :

$$\begin{aligned}\partial_t \kappa_m(t, \mathbf{x}) &= \gamma_M M, \\ \kappa_m|_{t=0} &= 0.\end{aligned}$$

The time derivative expresses the fact that the complete degradation of the membrane is not an instantaneous process. However, as soon the permeability is strictly positive, the pressure is released and tumor cells begin to invade.

Proliferation and necrosis rates.

The proliferation and necrosis rates are driven by chemical and mechanical environmental factors. Among them, the proliferation rate essentially depends on the nutrient concentration Θ and the pressure Π . Both have a significant impact in reducing their rate of proliferation in case of lack of nutrients, or for excessive pressure exerted on cancer cells [42, 131]. The necrosis rate also depends on the nutrient concentration Θ . Moreover, both proliferation and necrosis rates may depend on environmental factors τ , which promote proliferation or cause cell death. For the sake of simplicity, the lack of nutrient supply is generically refer to as hypoxia.

We denote by

- Π^{max} , the maximal pressure that cancer cells can withstand before stopping their mitoses. Θ_P and Θ_N are the hypoxia and necrosis thresholds for nutrient concentration Θ . We impose

$$0 < \Theta_N < \Theta_P,$$

such that for Θ smaller than Θ_N cancer cells P turn into necrotic cells N , between Θ_N and Θ_P the cells P do not proliferate, but are not necrotic : they are in a quiescent phase. Above Θ_P the proliferating cells P proliferate and the tumor grows,

- τ_P and τ_N , the growth and necrosis thresholds for environmental factor concentration τ . Beyond τ_P the growth factor concentration is sufficient to promote proliferation, and beyond τ_N the necrosis factor concentration is sufficient to generate necrosis,
- $\mathcal{H}$, a regularization of the Heaviside function. For instance, for any density Y , we use

$$\mathcal{H}(Y) = \frac{1 + \tanh(\Lambda Y)}{2}.$$

The numerical parameter Λ is a strictly positive constant, homogeneous to the inverse of a density, which gives the slope of the regularized Heaviside function, in the neighborhood of the considered threshold.

The proliferation and necrosis rates are thus given by

$$\alpha_P(\Theta, \tau, \Pi) = \beta_P \mathcal{H}(\Theta - \Theta_P) \mathcal{H}(\tau - \tau_P) \frac{\Pi^{max} - \Pi}{\Pi^{max}}, \quad (1.5a)$$

$$\alpha_N(\Theta, \tau) = \beta_N \mathcal{H}(\Theta_N - \Theta) \mathcal{H}(\tau - \tau_N). \quad (1.5b)$$

For simulations, we simplify the effect of growth and necrosis factors from the microenvironment by considering just one chemical substance : TNFs, of concentration τ , are tumor necrosis factors, diffused by infiltrating immune cells, which seem to promote both necosis and proliferation of cancer cells [122, 54]. However, it can be noticed that the effects of growth factors and necrosis factors could be tested separately by introducing two different concentrations τ_1 and τ_2 in definitions (1.5a) and (1.5b).

1.2.2 Additional submodels : nutrients, MMP and microenvironmental influences

The following submodels describe chemicals influences, most of which are poorly understood. They are based upon biological assumptions, which can be added to the core model to be tested. The first submodel is a simplistic model for nutrient concentration Θ . The dynamics is well-known and has been extensively studied and modeled for both avascular and angiogenic phases of growth. Any model from literature, as in [11], can easily replace our simplistic model. The main interest of this subsection lies in the modeling of the other microenvironment influences : production and diffusion of growth or necrosis factors τ , production and activation of MMPs M , which degrade the membrane, and diffusion of a chemotactic signal Z , which drives cancer cell migration and tumor growth in the invasive stage.

Nutrient supply

Cells need nutrients, in particular for mitosis : the proliferation and necrosis rates of tumor cells depend on the nutrient concentration Θ . In the case of DCIS, nutrients are mainly provided by the vascularization of the duct membrane. At a latter stage of growth, when the tumor invades the stroma, the angiogenetic process is activated by a chemical signal of cancer cells and the tumor enters a vascular phase. As we are not specifically interested in the study of this influence, we use here a simple model with few parameters.

At the avascular phase, we assume that there is an average vascularization on Γ , providing at each point of Γ a constant nutrient concentration equal to $\Theta^{\max}$. Since it is well-known [68] that the diffusion length of the nutrients is a few hundred microns, we use an exponential law in the normal direction :

$$\Theta(t, \mathbf{x}) = \Theta^{\max} e^{-c\delta(\mathbf{x})(1+P)}, \quad \text{with } \delta(\mathbf{x}) = \text{dist}(\mathbf{x}, \Gamma), \quad (1.6)$$

where c is a positive constant and the term $(1+P)$ simplistically accounts for the consumption by P cells. Then, when the tumor infiltrates outside the duct, the vasculature is supposed to grow towards the tumor

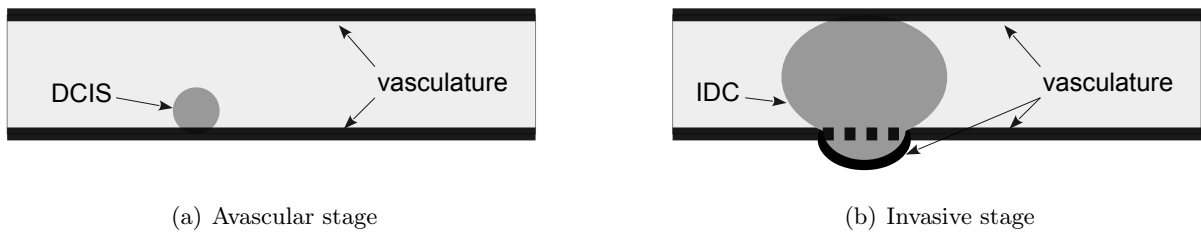


FIGURE 1.6 – Simplistic assumptions on vasculature.

from the initial vasculature : this is angiogenesis. Thus, it is assumed that the vasculature is propagated along the outline of tumor infiltration, with the same exponential law of diffusion (see Fig. 1.6(b)). In both cases, the distance to the vasculature can be easily estimated thanks to a level-set function and redistanciation usual techniques [112]. Note that a specific simulation about the influence of Θ and the parameters Θ_H and Θ_N on hypoxia and proliferation is provided in Section 1.3 (simulation 2).

Tumor Necrosis Factors.

The influence of TNFs of concentration τ has already been integrated in the definitions (1.5a) and (1.5b) of the proliferation and necrosis rates. It is a chemical secreted by macrophages that infiltrate the tumor. As infiltrating macrophages are ponctual sources of TNFs, the production cannot be accounted for by the volumic datum of a diffusion equation. We therefore use a Dirichlet-type condition at the points where the macrophages are supposed to be located. To avoid introducing a new population of cells and a heavy model of macrophage transport, we randomly distribute them in the tumoral tissue. Let d_τ denote the average number of macrophages per unit volume in the tumoral proliferating tissue, which is defined by

$$\mathcal{X}_P = \{\mathbf{x} \in \Omega : P(\mathbf{x}) > 0\}.$$

Then, the number of macrophages in the tumoral tissue is given by the integer

$$n_\tau = \lceil d_\tau |\mathcal{X}_P| \rceil.$$

Let now $(\mathbf{y}_i)_{i=1, \dots, n_\tau}$ be a family of random vectors with values in Ω and the same uniform probability distribution. Their probability density function is therefore given by

$$\forall \mathbf{x} \in \Omega, f_\tau(\mathbf{x}) = \frac{1}{|\mathcal{X}_P|} \mathbb{1}_{\mathcal{X}_P}(\mathbf{x}).$$

Hence, the location of macrophages is defined by

$$\omega_\tau = \{\mathbf{y}_i, i = 1, \dots, n_\tau\}.$$

We denote by γ_τ the value of τ at the points of ω_τ . The spatial distribution of TNF concentration is therefore given by

$$\begin{aligned} -\Delta \tau &= 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_\tau, \\ \tau|_{\partial\Omega} &= 0, \quad \tau|_{\omega_\tau} = \gamma_\tau. \end{aligned}$$

Note that the TNF influence is an example of chemical process, which can be accounted for by the model. Many other processes, which tend to promote or prevent proliferation or necrosis, can be taken into account in the same way. TNF effects are tested in simulation 3, in Section 1.3.

MMP enzymes : the key point for basement membrane invasion

The pressure accumulated in the tumor that was previously confined to the duct, tends to limit and block the proliferation. But as soon as the membrane is damaged by the action of MMPs, the pressure is released, the cell divisions restart and tumor cells can cross the membrane to invade healthy tissue (Fig. 1.7). Thus, one of the key point of the model is the description of MMPs production. This question has been extensively studied in biological literature but remains still unclear because of its complexity [37, 96, 73]. For instance, different kinds of MMPs seem to be involved : diffusive MMPs and MT1-MMPs, which are embedded in the cytoplasmic membrane and do not diffuse. MT1-MMPs seem to have a crucial role in invasion and migration by degrading collagen fibers by contact. However, these MMPs require to be activated. It is established that in response to a signal from the tumor, fibroblasts of the immune system migrate through the stroma, towards the duct, and produce inactive proenzymes. These pro-MMPS then activate MT1-MMPs by forming complexes with them [18, 28, 63, 105].

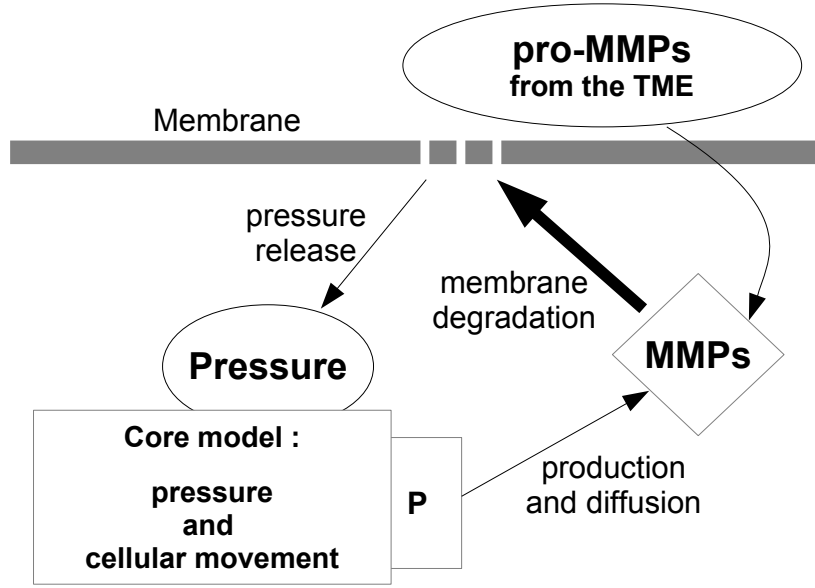


FIGURE 1.7 – Schematic diagram of MMP model.

The concentration in pro-MMP is denoted by M^* and the set of random ponctual sources of proMMPs is denoted by ω_* . By analogy with the TNF model, we introduce the number per unit volume, denoted by d_{M^*} , and the total number n_{M^*} of pro-MMPs in the stroma, so that

$$n_{M^*} = \lceil d_{M^*} |\mathcal{X}_S| \rceil, \quad \mathcal{X}_S = \{\mathbf{x} \in \Omega : S(\mathbf{x}) \mathbb{1}_\omega(\mathbf{x}) > 0\},$$

where the additional term $\mathbb{1}_\omega$ makes it possible to locate the fibroblasts in the whole stroma ($\omega = \Omega$, see simulation 5) or just in a specific area of the stroma, between a blood vessel and the duct for instance (see simulations 6 to 9, for which ω will be precised). Then, using a family $(\mathbf{y}_i)_{i=1, \dots, n_{M^*}}$ of random vectors of probability density function given by

$$\forall \mathbf{x} \in \Omega, f_*(\mathbf{x}) = \frac{1}{|\mathcal{X}_S|} \mathbb{1}_{\mathcal{X}_S}(\mathbf{x}),$$

we obtain the source definition

$$\omega_* = \{\mathbf{y}_i, i = 1, \dots, n_{M^*}\}.$$

Thus, the equation for pro-MMPs concentration M^* is given by

$$\begin{aligned} -\Delta M^* &= 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_*, \\ M^*|_{\partial\Omega} &= 0, \quad M^*|_{\omega_*} = \gamma_*. \end{aligned}$$

The presence of MT1-MMPs, of concentration M^T , depends on whether the tumoral cells have acquired the genetic ability to express them or not. An interesting fact concerns the impact of the pressure, or mechanical stress, which seems to be ambiguous [131, 120]. As mentionned above, it tends to block proliferation, but it could also promote genetic mutations that lead to EMT. In particular, the ability to produce MMPs could increase with the pressure. In addition to a random law for genetic mutation, we decide to test this hypothesis by introducing a dependance of the random distribution of MMP sources on the pressure. We then define the ponctual sources of MMPs as previously. Their number in the tumoral tissue is given by

$$n_{M^T} = \lceil d_{M^T} |\mathcal{X}_P^T| \rceil, \quad \mathcal{X}_P^T = \{\mathbf{x} \in \Omega : P(\mathbf{x}) > 0, \Pi(\mathbf{x}) > \Pi_{th}\}.$$

The probability density function of the family $(\mathbf{y}_i)_{i=1,\dots,n_{M^T}}$ of random vectors reads

$$\forall \mathbf{x} \in \Omega, f_T(\mathbf{x}) = \frac{1}{|\mathcal{X}_P^T|} \mathbb{1}_{\mathcal{X}_P^T}(\mathbf{x}),$$

and the sources are finally given by the set of points

$$\omega_T = \left\{ \mathbf{y}_i, i = 1, \dots, n_{M^T} \right\}.$$

Despite the fact that MT1-MMPs do not diffuse, we use a diffusion equation in order to preserve the continuity required on the membrane permeability κ :

$$\begin{aligned} -\Delta M^T &= 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_T, \\ M^T|_{\partial\Omega} &= 0, \quad M^T|_{\omega_T} = \gamma_T P. \end{aligned}$$

We then define the concentration M in complexes proMMP/MT1-MMP by

$$M = \mathcal{H}(M^* - M_{th}) \mathcal{H}(M^T - M_{th}).$$

Hence, the use of regularized Heavyside functions can be seen as a way to simulate a short-range diffusion for M^T and M^* . The activation of the pro-enzymes M^* in presence of enzymes M^T is assumed to be instantaneous. Moreover, M is close to 0 or 1 with a fast transition between both values. This means that the basement membrane degradation at a given point occurs once MMPs are activated, independently on their concentration. Degradation is then just a question of time. Finally, as M is just involved in the evolution law of κ , it is assumed that the tumor cells at the leading front of invasion have got the ability to degrade collagen and can move without resistance of the stroma, after leaving the duct.

Microenvironmental signal for directional migration.

We end the modeling part by describing the distribution of a chemotactic signal, diffused from a distant blood vessel. This signal drives the specific movement of cancer cells that have done the epithelial-mesenchymal transition (EMT) and adopt a migratory behavior as they leave the duct. Migration is a particularly critical point, since it is responsible for the spread of cancer in the body. Migrating cells, which have invaded the stroma, join the blood vessel, are carried by the bloodstream and create metastases at distant sites.

The EMT is a multifactorial process [6, 55], during which cancer epithelial cells lose their differentiation and adhesions, produce proteolytic enzymes (such as MMPs) and acquire the ability to move actively. A model describing the first phase of the migratory behavior was proposed by the authors and colleagues in [46]. This model at the cellular level, based on a coupling between the cytoplasm and the external medium, simulates the formation of cell protrusions (invadopodia and pseudopodia) leading to membrane degradation and initiating directional migration towards the source of the chemical signal. This process is simplified here just by adding the signal gradient to the Darcy law, as it is introduced as a *desired velocity* in [31], for instance. The velocity definition reads now

$$\mathbf{v} = -k\nabla\Pi + k\nabla Z.$$

Hence, the Darcy law accounts for the mechanical stress while the signal gradient describes the active migration, at the macroscopic scale.

In order to simulate the fact that migration begins after invasion, the signal Z is driven by the same kind of equation than the pressure, which makes it possible to keep the same expression of the velocity divergence (1.3) and to preserve the continuity of the velocity through the membrane.

$$\begin{aligned}\nabla \cdot (k \nabla Z) &= 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^+ \times (\Omega_0 \cup \Omega_1), \\ \llbracket k \partial_{\mathbf{n}} Z \rrbracket &= 0, \\ \kappa_m \llbracket Z \rrbracket &= k \partial_{\mathbf{n}} Z|_{\Gamma^+}, \\ \Pi|_{\partial\Omega} &= g.\end{aligned}$$

Hence, the signal diffuses, without any volumic term of reaction, from a source g located on the boundary of the computational domain, and which accounts for the blood vessel. It enters the duct only if the membrane is impaired ($\kappa_m > 0$), after which cancer cells are all likely to migrate.

Note that this submodel for migration is quite imperfect from the biological point of view, since the whole tissue is advected at the velocity $\mathbf{v}$, as if each species were able to migrate actively. However, in the specific case of our study, the invasion generally begins when the duct has already been occluded by the tumor. Then, the remaining lumen is marginal and embedded in tumoral tissue, as the necrotic tissues. It can therefore be seen as if luminal fluid and necrosis were carried away by cancer cells. Finally, as it has just been justified for the other species, it does not raise any concerns for the stroma cells, thanks to the saturation condition (1.1).

1.2.3 Equations for model basis

Let $X = (P, N, S, L)$, $a = (\alpha_P, 0, 0, 0)$ and let A be a matrix in $\mathcal{M}_4(\mathbb{R}^+)$ such that

$$A_{1,1} = \alpha_P - \alpha_N, \quad A_{2,1} = \alpha_N, \quad A_{i,j} = 0, \quad \forall (i, j) \notin \{(1, 1), (2, 1)\}.$$

Then, for any $t \in \mathbb{R}^+$, the complete model is given by

Core model

- advection equations in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$\partial_t X + \nabla \cdot (\mathbf{v} \otimes X) = A \cdot X, \quad (1.10a)$$

- continuity or jump condition on Γ

$$v_{\mathbf{n}} \llbracket X \rrbracket = 0, \quad (1.10b)$$

- Darcy law and directional migration, in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$\mathbf{v} = -k \nabla \Pi + k \nabla Z, \quad (1.10c)$$

- pressure equation in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$-\nabla \cdot (k \nabla \Pi) + \frac{a \cdot X}{\Pi_{max}} \Pi = a \cdot X, \quad (1.10d)$$

$$\llbracket k \partial_{\mathbf{n}} \Pi \rrbracket = 0, \quad \kappa_m \llbracket \Pi \rrbracket = k \partial_{\mathbf{n}} \Pi|_{\Gamma^+}, \quad \Pi|_{\partial\Omega} = 0, \quad (1.10e)$$

- proliferation and necrosis rates in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$\alpha_P(\Theta, \tau, \Pi) = \beta_P \mathcal{H}(\Theta - \Theta_P) \mathcal{H}(\tau - \tau_P), \quad (1.10f)$$

$$\alpha_N(\Theta, \tau) = \beta_N \mathcal{H}(\Theta_N - \Theta) \mathcal{H}(\tau - \tau_N), \quad (1.10g)$$

- membrane permeability on Γ

$$\partial_t \kappa_m = \gamma_M M, \quad (1.10h)$$

- medium permeability in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$k = k_P P + k_S S + k_N N + k_L L, \quad (1.10i)$$

Additional submodels

- nutrients in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$\Theta(t, \mathbf{x}) = \Theta^{\max} e^{-c \delta(\mathbf{x}) (1+P)}, \quad \text{with } \delta(\mathbf{x}) = \text{dist}(\mathbf{x}, \Gamma), \quad (1.11a)$$

- TNF equation in Ω

$$-\Delta \tau = 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_\tau, \quad \tau|_{\partial\Omega} = 0, \quad \tau|_{\omega_\tau} = \gamma_\tau. \quad (1.11b)$$

- MMP equations in Ω

$$-\Delta M^T = 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_T, \quad M^T|_{\partial\Omega} = 0, \quad M^T|_{\omega_T} = \gamma_T P, \quad (1.11c)$$

$$-\Delta M^* = 0 \quad \text{in } \Omega \setminus \omega_*, \quad M^*|_{\partial\Omega} = 0, \quad M^*|_{\omega_*} = \gamma_*, \quad (1.11d)$$

$$M = \mathcal{H}(M^* - M_{th}) \mathcal{H}(M^T - M_{th}). \quad (1.11e)$$

- signal equation for directional migration in $\Omega_0 \cup \Omega_1$

$$-\nabla \cdot (k \nabla Z) = 0, \quad (1.11f)$$

$$\llbracket k \partial_n Z \rrbracket = 0, \quad \kappa_m \llbracket Z \rrbracket = k \partial_n Z|_{\Gamma^+}, \quad Z|_{\partial\Omega} = g, \quad (1.11g)$$

1.3 Numerical results

In what follows, the simulations are chosen to validate our continuous model and test the biological hypotheses which have been described above.

1.3.1 Numerical methods and simulation framework

The 3D numerical methods are based on finite differences on Cartesian grid. Most of the equations are discretized with usual first order methods, except for the pressure equations and jump conditions (1.10d)-(1.10e), which are the key part of the model to treat the membrane as an interface. For these equations, the numerical method is inspired from recent works of authors –see in [46] and [47]–, in which the elliptic operator and the Neumann boundary condition are discretized thanks to a stabilized version of the usual Ghost fluid method [39], which implies the continuity of the stencils². Here, the method is extended to jump conditions. The method for the pressure equation is formally second order accurate, using quadratic extrapolations for the ghost values. Hence, in the same spirit as in [47], it can be numerically shown that the solution of the whole problem is superconvergent on two levels at the order 1. Thus, the pressure, the velocity and its divergence are first order accurate, leading to a first order accuracy of the species densities at the final time. Note that the coupling is easier in this study since the interface does not move and the normal vector is exactly known. However, the use of a variable diffusion coefficient, which depends on the cell species themselves, is an additional non-linearity that can be overcome thanks to superconvergence. Details for numerical methods will be specifically addressed in a future work.

2. The numerical method for the pressure equation is detailed and numerically validated in Part II.

The simulations are computed in the domain $\Omega = [0, 1]^3$, on a $80 \times 80 \times 40$ mesh. For the sake of simplicity, the duct is assumed to be cylindrical (Fig. 1.8) of diameter r_d . Moreover, the cylinder axis is in the direction (Oz) , which considerably reduces the computation time since the jump conditions (1.10b) and (1.10e) on the interface Γ can be treated only in the bidimensional plan Oxy .

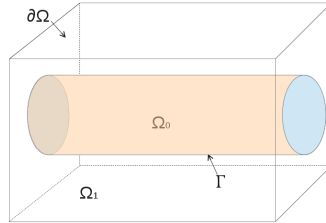


FIGURE 1.8 – Domain Ω for simulations.

Significant parameters, given in Table 1 in Appendix, are used in the simulations with the indicated values, unless otherwise noted. For each simulation, we assume that a small tumor, supported by the membrane inside the duct, has been already initiated at the initial time. It is composed of tumor cells and defined by a smooth exponential function :

$$P^0 = 0.1 \frac{e^{-500|\mathbf{x}-\mathbf{x}_0|}}{\max_{\mathbf{x} \in \Omega_0} e^{-500|\mathbf{x}-\mathbf{x}_0|}} \mathcal{X}_{\Omega_0},$$

where $\mathbf{x}_0 = (0, -r_d, 0)$ and $\mathcal{X}_{\Omega_0}$ is the characteristic function of Ω_0 . Then, the vector X of species is initialized with

$$X^0 = (P, N, S, L)|_{t=0} = \begin{cases} (P^0, 0, 0, 1 - P^0) & \text{in } \Omega_0, \\ (0, 0, 1, 0) & \text{in } \Omega_1. \end{cases}$$

The pressure $II_{t=0}$ is assumed to be neglectible and is initially set to zero in $\Omega_0 \cup \Omega_1$.

1.3.2 Preliminary simulations of DCIS growth

We first consider a carcinoma *in situ*, without MMPs and chemotactic signal, by setting $\gamma_M = \gamma_\star = 0$ and $g \equiv 0$.

Simulation of a simple DCIS growth (simulation 1)

First, TNFs are not taken into consideration ($\gamma_\tau = 0$). As expected, without MMPs and if nutrient conditions are set to be sufficient, by simplistically considering a constant concentration for instance ($c = 0$ and $\Theta^{\max} = 1$), the tumor fills the duct (*solid carcinoma*) as it is shown in Fig. 1.9 and 1.10. Simulations confirm that the model describe correctly the growth *in situ*, thanks to the jump conditions on the pressure. Without MMPs, they are a Neumann condition, which means that there is no defect in the membrane. Hence, there is no pressure in the outer domain and the jump condition (1.10b) ensures that the tumor remains confined into the duct. It is worth noting that the tumor grows faster in the direction of the duct axis, as observed in longitudinal section, due to the homogeneous Dirichlet condition imposed to the pressure on the boundary. This artifact can be fixed by imposing a non-homogeneous condition, possibly time-dependent and proportional to the tumor volume.

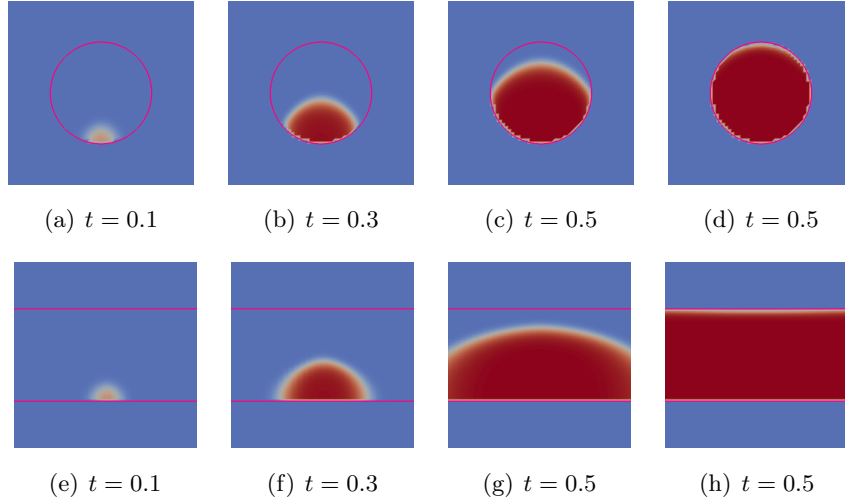


FIGURE 1.9 – Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) in cross and longitudinal section. The tumor grows and fills the duct (simulation 1).

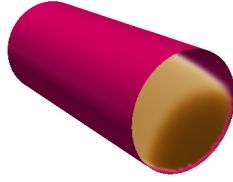


FIGURE 1.10 – 3D ductal carcinoma *in situ*, $t = 0.55$.

Influence of nutrients and necrotic factors (simulations 2 and 3)

Figure 1.11 is obtained by setting $c = 2$ (simulation 2a), which simulates a radial diffusion of nutrients from the membrane to each of both inner and outer subdomains (Fig. 1.11(a)). If the duct radius is sufficiently large, the proliferating area of the tumor is ring-shaped (Fig. 1.11(b)). Towards the center, the tumor cells are quiescent and some of them may become necrotic (Fig. 1.11(c)).

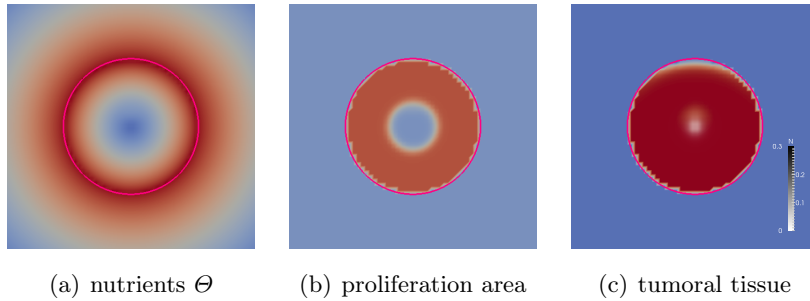


FIGURE 1.11 – Effect of nutrient concentration on proliferation : $\Theta^{\max} = 1$, $t = 0.8$ (simulation 2a).

Figure 1.12, obtained by modulating the source $\Theta^{\max}$ (simulation 2b), shows a larger quiescent area, no longer proliferating, when the nutrient concentration is below the hypoxia threshold. If below the threshold of necrosis, it results in cell death and in a sharper necrotic core (Fig. 1.12(b)-Fig. 1.12(c)). This kind of tumor is called *comedo-carcinoma*.

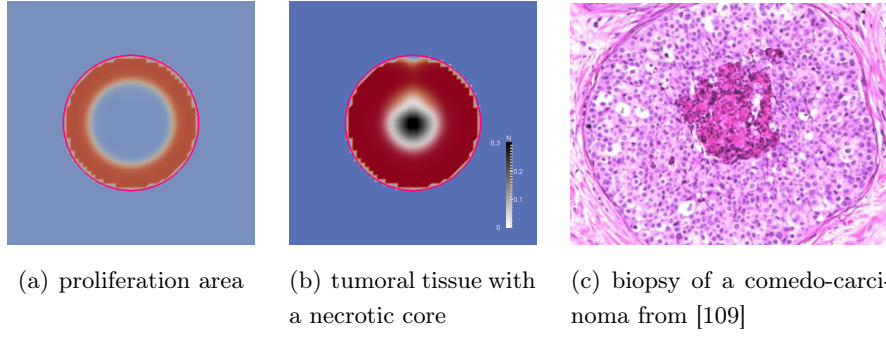


FIGURE 1.12 – Effect of nutrient concentration on proliferation : $\Theta^{\max} = 0.8$, $t = 1$ (simulation 2b).

For the same given concentration of nutrients, the rate of necrosis increases if TNFs are introduced ($\gamma_{\tau} = 1$), whose concentration exceeds the threshold τ_N . Simulation 3 in Figure 1.13 reveals a more extensive and irregular necrosis than if only hypoxia is involved (Fig. 1.12). The wider necrosis is due to

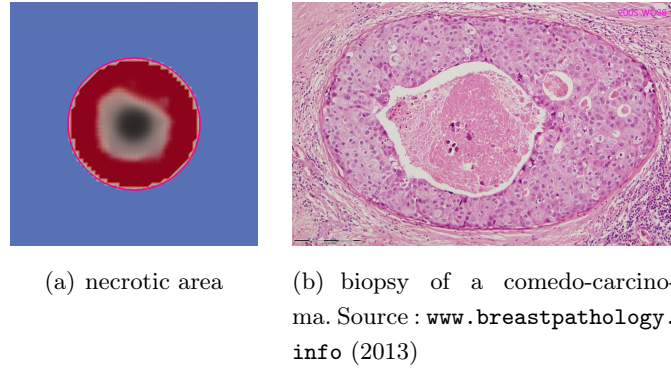


FIGURE 1.13 – Effect of TNF concentration on necrosis at $t = 0.8$ (simulation 3).

the increase in necrosis rate, and its irregularity to the random distribution of infiltrating macrophages. Moreover, despite the wide non-proliferating core, we obtain a faster growth as TNFs are supposed to promote tumor cells proliferation (and are involved in the proliferation rate calculation). Hence, taking some microenvironment factors into account seem to lead to realistic results.

Finally, some points should be discussed to conclude this preliminary serie of simulations for DCIS. First, the nutrient model is too simplistic as it does not take an essential aspect into account. In vivo, the quicker tumor cells proliferate, the more nutrients they need and the more they deprive their counterparts at the center of the tumor, resulting in necrosis formation. Then, the size of the necrotic core usually gives an indication of the aggressiveness of the cancer, which is not the case in simulations 2a and 2b of Figures 1.11 and 1.12. Moreover, the main growth factors involved in breast cancer are epidermal growth factors (EGF), a hormone diffused from distant blood vessels, and transforming growth factors (TGF), a cytokine produced by fibroblasts around the duct. Their action could be accounted for in the expression (1.10f) of the proliferation rate, by using τ to denote their concentrations.

1.3.3 Invasion and microenvironment influences

Once the duct is occluded by tumor cells, invasion may start, depending on whether the enzymes MMPs are produced or not. In this section, we keep the same parameters as in simulation 2a ($c = 2$, $\Theta^{\max} = 1$ and $\gamma_{\tau} = 0$) for nutrients and TNFs. We first test a basic and constant production of MMPs ($M = 1$), and then the submodel with random location of sources for MMPs production ($\gamma_T = \gamma_{\star} = 1$,

d_{MT} and d_{M^*} will be given). We finally couple this model for IDC with the chemoattractant signal Z , by defining the datum g .

Transition from a DCIS to the invasive stage (simulations 4-5-6)

The first simulation of an IDC is shown in Fig. 1.14 and 1.15 (simulation 4). From the mathematical

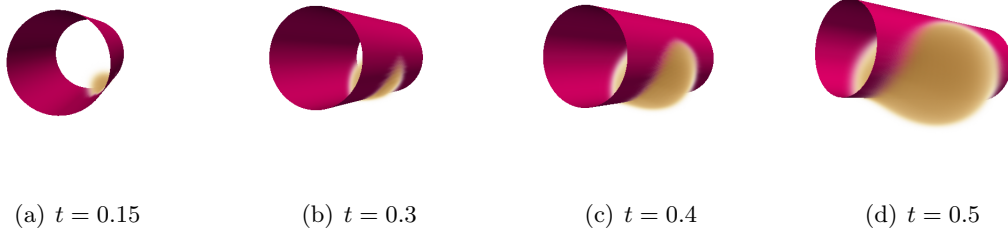


FIGURE 1.14 – Progression of an invasive ductal carcinoma with a constant concentration of MMPs $M = 1$ (simulation 4).

modeling point of view, results are satisfactory, since the jump conditions lead to what is expected. As soon as MMPs are produced, the membrane is damaged and the pressure is released, leading to the continuity of the cell densities between the inner and the outer domain. Invasion starts logically at the bottom, where the original tumor was. However, invasion is too early, fast and uniform to be biologically

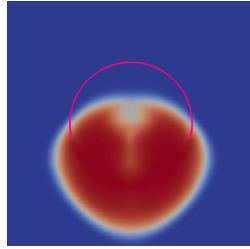


FIGURE 1.15 – IDC in cross section. Too fast and uniform invasion ($t = 0.5$).

relevant, due to the constant concentration of MMPs.

Setting $\gamma_T = \gamma_* = 1$ and $d_{MT} = 0.002$, $d_{M^*} = 0.01$, MMPs are produced and activated from randomly located sources. The result of simulation 5 is given in Fig. 1.16, showing two invasion spots. As the MMP diffusion is short-range (Fig. 1.16(a)), the gaps in the membrane are very localized and their number is determined by the very low number d_{MT} of MMP sources by unit volume of tumor cells. This model seems to be more realistic. However, the fibroblasts are randomly located in the whole stroma ($\omega = \Omega$) and the concentration in pro-MMPs is large enough in each point to activate tumor cell MT1-MMPs. Thus, they are unusefull in this simulation, since we can obtain the same results by setting $M^* = 1$.

Assuming that the fibroblasts are randomly located just in a given area of the stroma, between a blood vessel and the ductal tumor site for instance ($\omega = [\frac{1}{5}, \frac{1}{2}] \times [\frac{1}{3}, \frac{2}{3}] \times [\frac{1}{3}, \frac{2}{3}]$), and setting a higher number per unit volume of MT1-MMP sources ($d_{MT} = 0.01$), we obtain Fig. 1.17 (simulation 6). The location of fibroblasts implies a privileged area of invasion. As more tumor cells express MT1-MMPs, the invasion front is wider. Once initiated, the tumor grows in every directions, due to Darcy law in an isotropic medium, and overlies the adjacent parts of the membrane, which have remained intact. Note

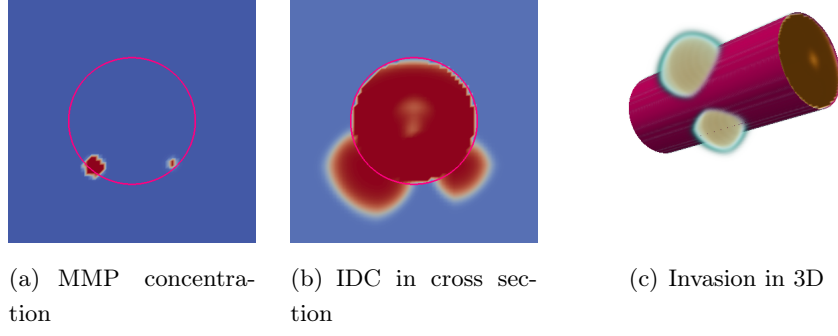


FIGURE 1.16 – Invasive ductal carcinoma with a variable concentration of MMPs at $t = 0.85$ (simulation 5).

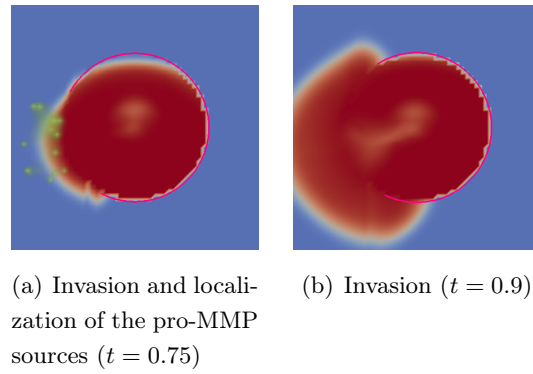


FIGURE 1.17 – IDC with restricted localization of immune cells, which produce pro-MMPs (simulation 6).

that increasing the value of the parameter Π_{th} implies a later invasion, since the pressure must be strong enough for cells at a given point to produce MMPs.

Chemotactic signal and directionnal migration (simulations 7-8-9)

To complete the series of IDC simulations, we consider now the active movement of premetastatic cells, which lead collective migration at the early stage of invasion. The migration is driven by the chemotactic signal Z , towards its source.

In the first simulation, shown in Fig. 1.18 (simulation 7), the source of the signal is considered to be a distant blood vessel, beyond the left-hand face (plane Oxy) of the cubic computational domain. The boundary datum g is defined by

$$g(x, y, z) = 0.4 \exp(-25(z - 0.5)^2 - 5x).$$

Fibroblasts are still localized between the left boundary of the domain and the duct. Again, we consider a low number per unit volume of MT1-MMP sources : $d_{MT} = 0.002$. This simulation is very different from previous ones, since the pressure term in the velocity expression is quite small compared to the migration term, due to the choice of the datum g . It shows a more straightforward movement towards the source of the signal, as observed in directional migration, without brimming over the duct.

In the second simulation, we consider that the source is not a distant blood vessel but the stromal fibroblasts themselves, as it is assumed in [70]. We obtain exactly the same kind of results, if the MT1-

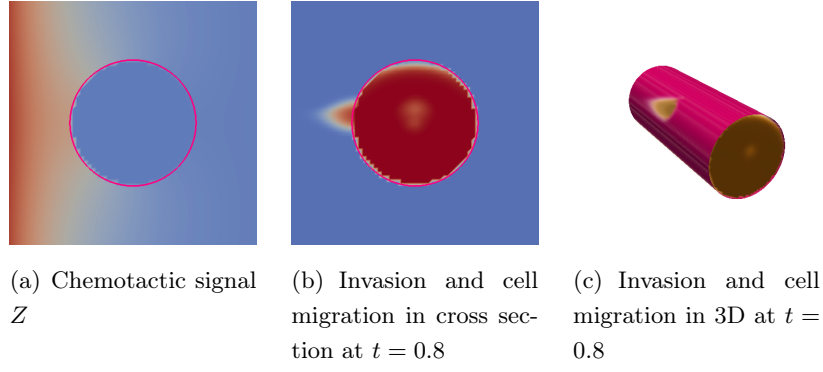


FIGURE 1.18 – Early stage of cell migration after BM invasion, under the action of a microenvironmental signal (simulation 7).

MMPs are produced in the same area of the tumor as previously (Fig. 1.19, simulation 8). Moreover, the results are qualitatively similar to those of [70], and close to what can be observed in biopsies.

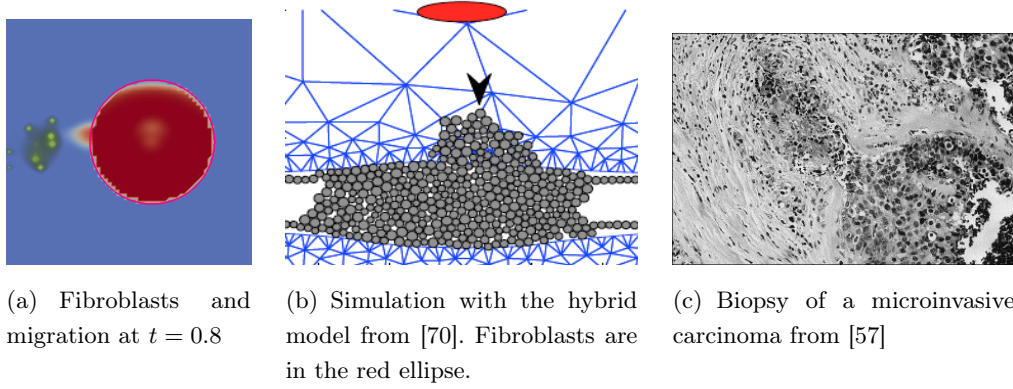


FIGURE 1.19 – Cell migration driven by a chemotactic signal produced by fibroblasts (simulation 8).

Finally, by keeping the same parameters as for simulation 7 (Fig. 1.18), just setting $d_{MT} = 0.01$, we observe, in Fig. 1.20 (simulation 9), a more massive directional migration. Note that migration is slightly

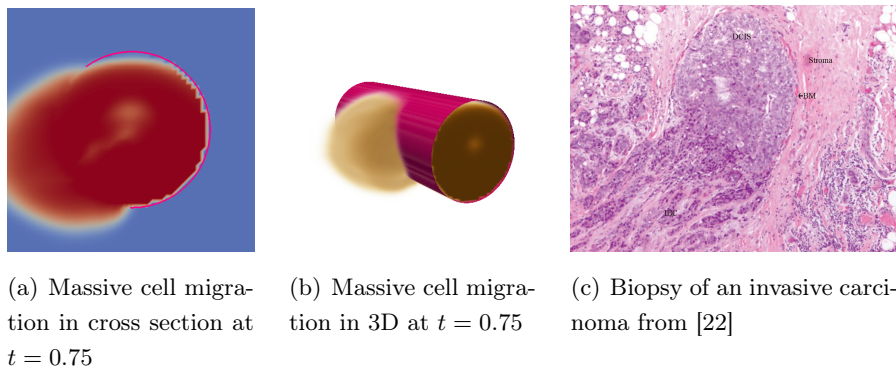


FIGURE 1.20 – Massive invasion with chemotatic migration (simulation 9).

deviated downwards, due to the fact that the tumor has been initiated in the lower part of the duct. Invasion tends to rather start on this side, especially as the pressure is higher and as the source location of MT1-MMP production depend on the pressure. The parameters are the same than for simulation 6 (Fig. 1.17), excepted for the signal Z . Again, by comparing both simulations, we observed a more straightforward

and a faster motion of tumor cells in Fig. 1.20(a).

Hence, the coupling between MMP production, thanks to submodels with random sources, and a simple migration model gives some relatively realistic simulations, which can be confronted successfully to other advanced models, and even to biopsy images.

Discussion about possible improvements

However, some points related to modeling choices can be objected. As regards simulations 7 to 9 in paragraph 1.3.3, premetastatic cells that have performed EMT and actively migrate after invasion should not divide. As mentioned above, the term of pressure, which comes from Darcy law and accounts for the motion due to mitoses in the velocity expression, is small compared to the signal gradient. However, it is non-zero and cells divide, which could be overcome by setting β_P to a smaller value in the exterior medium Ω_1 . The proliferation rate would be smaller outside the duct and the motion due to the pressure would then come down to the mitoses that occur inside the duct, at the rear of the invasion. Another critical point concerns the action of MMPs. In the model and simulations in section 1.3.3, MMPs are produced –and activated– just to damage the membrane. They should also degrade the stromal extracellular matrix, which is a crucial stage of the mesenchymal migration. One way to take this influence into account could be to introduce a dependance of the permeabilities k_s and k_p on the MMP concentration M . Trajectories of migration could then be impacted. However, in our model, invasive cells do not produce MMPs any more, once outside the duct. Many solutions are possible. Cells at the leading front of invasion, on the outline of invasion, could also be forced to produce MMPs. Another solution could be to consider two populations of tumor cells P_1 and P_2 , in the same spirit as in [76], just one of which would produce MMPs. The transition between P_1 and P_2 could depend on the pressure and even on the proliferation rate. Those possible improvements will be investigated in future works.

1.4 Conclusion

We derived a continuous model, based on PDEs, which makes it possible to simulate the transition from a DCIS to an IDC and to observe the occlusion of a milk duct by a carcinoma and the early stage of invasion. From the modeling point of view, the main novelty lies in the coupling of usual advection-reaction equations with a specific problem of the pressure, in which Kedem-Katchalsky type jump conditions account for the very low thickness of the membrane and its integrity or degradation. The basis model is closed by Darcy's law. Note that our model and simulations cannot reproduce different patterns observed in different types of DCIS : micropapillary, papillary or cribriform carcinomas (Fig. 1.21). Darcy's

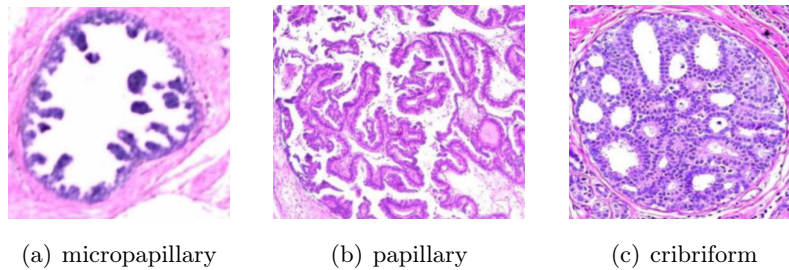


FIGURE 1.21 – Specific patterns of other types of intraductal carcinoma, from [109].

law describes the cell movement on a macroscopic scale, regardless of the cell polarity and adhesions,

which result in specific directions of growth. Discrete models seem more appropriate [92, 71, 70] to obtain these specific patterns.

However, our macroscopic and continuous approach presents the great advantage to consider cell densities, which makes it possible to simulate larger tumors, in a three-dimensional framework. Above all, our model involves a few parameters compared to discrete models, which is a crucial advantage for calibration and to test many biological hypotheses.

In this preliminary study, the MMPs production and action have been specifically investigated, since the link between MMPs, duct membrane permeability and invasion is one of the cornerstones in the transition from DCIS to IDC. Some influences of the microenvironment on the membrane degradation has also been tested. Simulations highlighted the degradation of the membrane and the spread of malignant cells outside the duct, leading to premetastatic cell migration and tumor invasion. Interestingly our numerical results support the idea that microenvironmental factors play a crucial role in tumor progression, as we are able to reproduce biopsy observations. This point is in agreement with many studies in oncology [12, 28, 62].

Hence, the qualitative behavior of our model for invasion leads to the same kind of conclusions as for the advanced hybrid model recently presented by Kim *et al.* in [71, 70], with less parameters and in 3D. Moreover, the core model is very flexible and easy to enrich with many additional submodels, to test other hypotheses. For instance, we could further study the anisotropy of the neighboring stroma, the action of MMPs on its ECM or the involving of different kinds of MMPs in proteolysis. A more determinist movement or migration of fibroblasts and macrophages could also bring more predictability to the model.

Obviously, calibration of the few parameters and assumption validation require confrontation with more biological observations, which will be the next step of the study.

Acknowledgements

This study has been carried out with financial support from the French State, managed by the French National Research Agency (ANR) in the frame of the "Investments for the future" Programme IdEx Bordeaux - CPU (ANR-10-IDEX-03-02).

Experiments presented in this paper were carried out using the PLAFRIM experimental testbed, being developed under the Inria PlaFRIM development action with support from LABRI and IMB and other entities : Conseil Régional d'Aquitaine, FeDER, Université de Bordeaux and CNRS (see <https://plafrim.bordeaux.inria.fr/>).

Appendix

Numerical parameters for the simulations

The following table summarizes the values of the parameters used in the numerical simulations.

Core model			
k_P	1	β_P	20
k_S	1	β_N	5
k_N	0.5	Numerical parameter	
k_L	2	Λ	30

MMP and TME models			
Nutrients		MMPs	
Θ_P	0.6	d_{MT}	0.002 / 0.01
Θ_N	0.4	γ_T	1
$\theta^{\max}$	0.8 / 1	d_{M^*}	0.01
c	0 / 2	γ_*	0 / 1
TNFs		M_{th}	0.5
τ_P	0.3	Π_{th}	0.2
τ_N	0.8	ω	see in 1.3.3
d_τ	0.01	γ_M	0 / 1
γ_τ	0 / 1	Signal Z	
		g	see in 1.3.3

TABLE 1 – Simulation parameters. Values are empirically determined and not calibrated.

Chapitre 2

Free boundary problem for cell protrusion formations : theoretical and numerical aspects

Olivier Gallinato¹, Masahito Ohta², Clair Poignard¹, Takashi Suzuki³

Accepted in Journal of Mathematical Biology, november 2016.

Abstract

In this paper, a free boundary problem for cell protrusion formation is studied theoretically and numerically. The cell membrane is precisely described thanks to a level set function, whose motion is due to specific signalling pathways. The aim is to model the chemical interactions between the cell and its environment, in the process of invadopodia or pseudopodia formation. The model consists of Laplace equation with Dirichlet condition inside the cell coupled to Laplace equation with Neumann condition in the outer domain. The actin polymerization is accounted for as the gradient of the inner signal, which drives the motion of the interface. We prove the well-posedness of our free boundary problem under a sign condition on the datum. This criterion ensures the consistency of the model, and provides conditions to focus on for any enrichment of the model. We then propose a new first order Cartesian finite-difference method to solve the problem. We eventually exhibit the main biological features that can be accounted for by the model : the formation of thin and elongated protrusions as for invadopodia, or larger protrusion as for pseudopodia, depending on the source term in the equation. The model provides the theoretical and numerical grounds for single cell migration modeling, whose formulation is valid in 2D and 3D. In particular, specific chemical reactions that occurred at the cell membrane could be precisely described in forthcoming works.

1. Team MONC, INRIA Bordeaux-Sud-Ouest, Institut de Mathématiques de Bordeaux, CNRS UMR 5251 & Université de Bordeaux, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

2. Department of Mathematics, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan

3. Division of Mathematical Science, Osaka University, Osaka, Japan

2.1 Introduction

Invadopodia and *pseudopodial protrusions* are elongated shapes, which are formed during cell invasion and mesenchymal migration. These phenomena are the crucial points in the metastatic process, which is the major cause of death from cancer. From the biological point of view, both phenomena involve specific signaling pathways in the cell, that result from extracellular stimuli, as well as specific chemical interactions between the cell membrane and the extra-cellular matrix.

The aim of this paper is to present a general framework in which both phenomena can be modeled similarly, thanks to a free boundary model, which is valid for both 2 and 3 dimensions. From the modeling point of view, the model combines the interactions between the inner cell signaling and the extracellular matrix (ECM). These interactions occur across the cell membrane, which is precisely accounted for by a free boundary. The general philosophy of the modeling mimics the biological interactions : the cell production of chemical substances has an influence on the extracellular medium, whose changes are then detected by the cell itself, leading to the protrusion. The formation of the protrusion is a consequence of the displacement of the membrane, due to the gradient of the inner signal generated by the interactions between the membrane and the surrounding ECM. Therefore the velocity of the protrusion is not *a priori* given but it is an unknown of the model. This is the novelty of the modeling, which complexifies dramatically both theoretical and numerical studies.

First we present our generic model, that holds in 2D and 3D, and which is mathematically precise and relevant, and then we present an accurate finite difference method on Cartesian grid to solve accurately the problem. The well-posedness of our model⁴ is an important issue to address, since it provides a criterion to focus on to ensure a relevant modeling, and to prevent misinterpretation of the numerical simulations. The derivation of accurate scheme is also crucial since the model is highly nonlinear, and thus non accurate methods would lead to inconsistent results. Before stating the main results, we present the motivations and the biological features of cell migration that are accounted in this paper.

2.1.1 Motivations and biological knowledge

Early-stage carcinoma are mostly confined to epithelium, which is separated from the underlying tissue by a basement membrane composed of dense fibers of extracellular matrix. In order to cross this tight barrier, metastatic cells use a complex internal machinery, named *invadopodia*, which lies on the actin polymerization and that leads to the formation of proteolytic, protrusive and very localized sub-cellular structures. Once the basement membrane has been crossed, cells adopt a different migratory behavior to progress in the conjunctive tissue by projecting wider elongated protrusions. Cells migrating on 2D extracellular matrix form flat and plated structures called *lamellipodia*, at the leading edge, while cylindrical pseudopodia can be observed in 3D migration. Pseudopodia result also from both actin polymerization and cytoskeleton reorganization, as for invadopodia, but they grow as a response to a weak external gradient of chemoattractants, which are released by neighboring blood vessels. Thus such protrusions are wide directional migration structures, while invadopodia are local subcellular structures that are needed to perforate and pass through collagen walls. In Fig. 2.1 we present the different mechanisms that lead either to invadopodium or to pseudopod, and Fig. 2.2 presents the biological evidences of these protrusions, as described by [15, 111, 98]. We refer to [44] for a biological review of migration process.

In their review [58], Holmes and Edelstein-Keshet proposed a comparison of the different models for

4. As present hereafter, our model is somehow related to Hele-Shaw-type models : in Appendix A we show how well-posedness of the Hele-Shaw model can be tackled thanks to our approach.

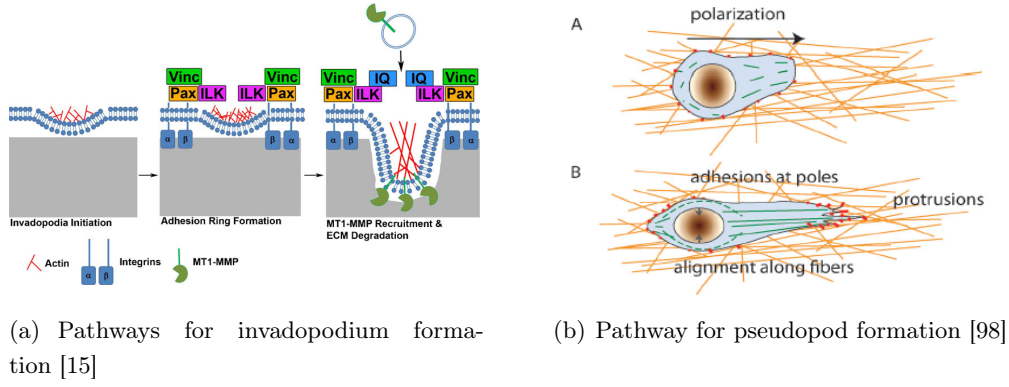


FIGURE 2.1 – Comparison of the mechanisms for invadopodium and pseudopodial protrusion.

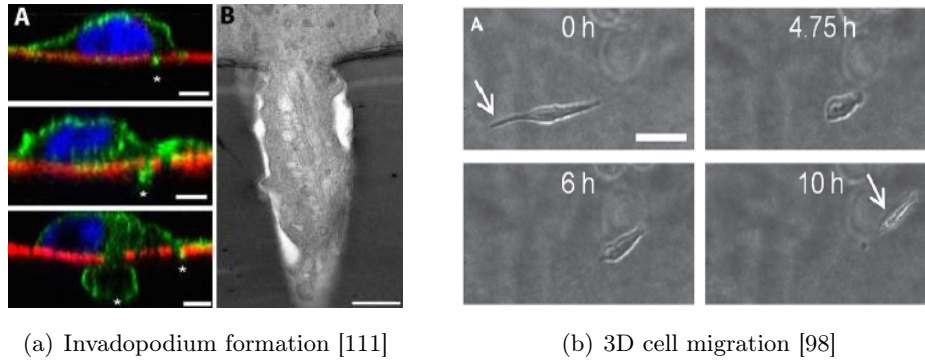
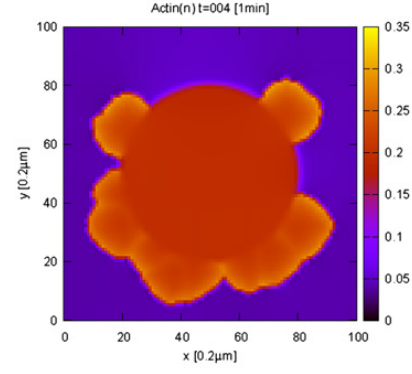
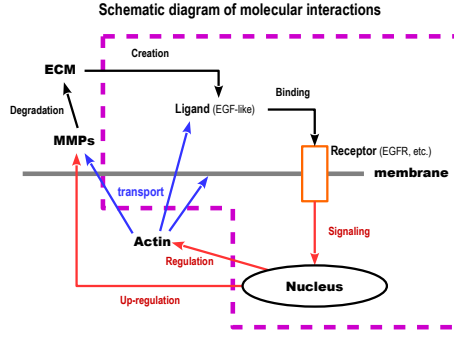


FIGURE 2.2 – Comparison of the biological evidences of invadopodium and pseudopodial protrusions.

cell motility. Discrete cell automaton or hybrid models are well-designed to account for all the biological pathways involved in the protrusion formation. For invadopodia, one can cite the work of Weaver's group [38], while for cell motility and polarization one can cite papers of Edelstein-Keshet's group [87, 86, 58]. However these models are limited by their computational cost, which increases dramatically with the refinements of spatial and time discretizations. In addition they usually involve a large number of hardly measurable parameters, which prevent any sensitivity analysis of the model. Moreover the numerical stability of the simulations can be hardly shown. For all these reasons, we prefer dealing with continuous models based on partial differential equations (PDEs), in order to describe the phenomena at the cell scale. The biological knowledge of the molecular interactions can be accounted for either thanks to multiscale approaches or by a coupling with *ad hoc* phenomenological models that translate at the cell scale the molecular phenomena. Such perspectives are very challenging and very relevant from the modeling point of view, however it is necessary to derive first a generic PDE model at the cell scale.

Among the 2D/3D spatial PDE models, phase field method provides diffuse description of the cell membrane. The actin concentration ϕ satisfies a reaction–diffusion equation, and the membrane is implicitly located in the region where the gradient of ϕ is large. Levine and Rappel [78] use this approach for cell chemotaxis. In parallel, Saitou *et al.* derived such a kind of models for the formation and the maturation of invadopodia [108]. They describe the distribution of specific enzymes, called Matrix Metalloproteinases (MMPs), which degrade the extracellular matrix, creating then ligands. These ligands, when bound to the membrane receptors, generate a signal which polymerizes the actin, leading to the formation of the *invadopodium*. Figure 2.3 provides the schematic diagram and the numerical results provided by Saitou *et al.* [108]. As one can see on 2.3(b), the main drawbacks of such modeling lie in



(a) Molecular interactions involved in the invadopodia model of Saitou *et al.* The dashed line shows the processes we focus on in this article.

(b) Numerical formation of invadopodium by Saitou *et al.* [108].

FIGURE 2.3 – Invadopodia model of Saitou *et al.* [108].

diffusive location of the membrane. In particular, specific membrane receptors and ion channels such as Na^+/H^+ exchangers or sodium channels that might be crucial in cell migration – see Stock and Schwab [115] and Yang *et al.* [130] – cannot be considered. Moreover, in the numerical simulations, the cell shape, and thus the protrusions, depend arbitrarily on the numerical criterion for actin localization.

Level set methods are thus preferred to account precisely for membrane displacement. Strychalski *et al.* propose in [116] a finite volume method to solve a reaction-diffusion equation in moving geometries. Roughly speaking, given a velocity field U , which drives the cell membrane, they give a numerical scheme to account for the biochemical reaction-diffusion in the moving cell. Thanks to biomechanical considerations, Herant and Dembo use a two-phase fluid to describe the cell migration in the extracellular network [56]. Each phase of the cell (the cytoskeleton and cytosol) is driven at a specific velocity and the stress tensor due to the interactions between the network and the cell membrane is imposed in order to drive the protrusion. Wolgemuth and colleagues propose 4 different models based on moving boundary for cell crawling on flat surface (see [127]). Assuming that the whole cell is driven by a given velocity, they investigate 4 mechanisms for the limitation of the protrusion velocity (myosin contraction-driven motility, G-actin transport-limited motility, Rac/Rho-regulated motility and a model describing the limitation of the rate of protrusion by microtubule-based transport of vesicles to the leading edge limits).

These previous level set based models provide sharp localization of the membrane, however for each model, the velocity of the protrusion is somehow imposed : Strychalski *et al.* [116] impose a global velocity field U , which drives the cell, while Herant and Dembo [56] impose the normal component of the velocity on different part of the cell membrane. Wolgemuth *et al.* [127] impose a directional velocity on the cell membrane, which is weighted by myosin stress. On the other hand biologists have shown that the protrusion formation results from interactions between the inner cell and the surrounding ECM. For instance Weaver's group has demonstrated the role of ECM rigidity, as well as the spacing of collagen fibers on invadopodia formation [4, 38]. In addition to these papers, it has been demonstrated by the same group in [60] that MT1-MMPs play a crucial role in degrading ECM and then promote invadopodia. For migratory behaviors, Ridley *et al.* [107] demonstrate the way cells detect and amplify external chemical gradient thanks to proteins localized on the cell membrane.

Therefore there are biological evidences that protrusion formation (and thus the velocity of the pro-

trusion) results from a response to chemical pathways between cell membrane and external stimuli. The present paper aims at providing the grounds for a cell modeling that describes the membrane motion through interactions between the cell and its microenvironment. Importantly, the velocity of the protrusion is an unknown quantity of the model, unlike the previously cited works. This novelty complexifies drastically the theoretical and the numerical studies. In particular, the well-posedness is not trivial, and inconsistent numerical schemes would lead to irrelevant conclusions.

It is worth noting that our goal is to provide a *core* model, and to study it theoretically and numerically. Therefore we only deal with simple phenomenological description of invadopodium and pseudopodium formation, which will be enriched by more biological features in following research. In the case of invadopodia, MMP enzymes are embedded in the cell membrane and degrade the extracellular matrix by contact, creating a ligand flux, while for pseudopodia, the source of chemoattractant diffuses far from the cell membrane. For the sake of simplicity, and since we are mainly concerned in the membrane description, we do not consider the production of MMPs : we assume that the ligand is created by a local concentration of MMP, which is a given Gaussian function on the interface. In the case of pseudopodial structures, chemoattractants are diffusing from a neighboring blood vessel and create an external gradient that leads to the cell polarization : proteins that are involved in actin polymerization are advected towards the leading edge of the cell. Thus, pseudopodium-like protrusion modeling needs to take the protein localization into account. Introducing a function for protein localization, and modifying the datum, one model pseudopodium formation in a similar way as for invadopodium. In each biological situation, more realistic complexification of the model will be addressed in forthcoming works, without changing the main structure of the model.

2.1.2 Simple model for protrusion formation and main results

Let us present our model, that describes the protrusions formation process. Interestingly, we show that thanks to slight modifications, one can pass from invadopodia to pseudopodial protrusions. We emphasize that we do not account for the membrane detachment phenomena which will lead to cell migration : only the first step of protrusion formation is accounted for.

Invadopodium formation

We first consider the invadopodium formation. The signaling pathways is a simplified version of Saitou *et al.* It is schematized by the scheme of Figure 2.4(a), while the geometrical frameworks is detailed in Figure 2.4(b). At any time t , the cell, denoted by $\mathcal{O}_t^i$ is embedded in the domain Ω . The ECM is the domain out of the cell, denoted by $\mathcal{O}_t^e$. At any time, the cell membrane Γ_t is parameterized by the function $\gamma(t, \cdot)$ defined on the torus $\mathbb{T} = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$. Assume the flux of MT1-MMP enzymes $g(t, \cdot)$ be given at any time on the cell membrane. It generates a flux of degraded matrix (called ligands and denoted by c^*) on the cell boundary, and these ligands⁵ diffuse in the extracellular medium as described by equations (2.1a)–(2.1b). When bound to the cell membrane, the ligands generate a signal σ , which diffuses inside the cell, as accounted for in equations (2.1c)–(2.1d). The membrane is then transported by the normal velocity at the interface (2.1e).

Degradation of the ECM :

$$\Delta c^* = 0, \quad x \in \mathcal{O}_t^e, \quad (2.1a)$$

5. We assume that MT1-MMPs are located in the vicinity of the membrane, and thus no ligand are created far from the cell, as described by the Dirichlet condition on $\partial\Omega$.

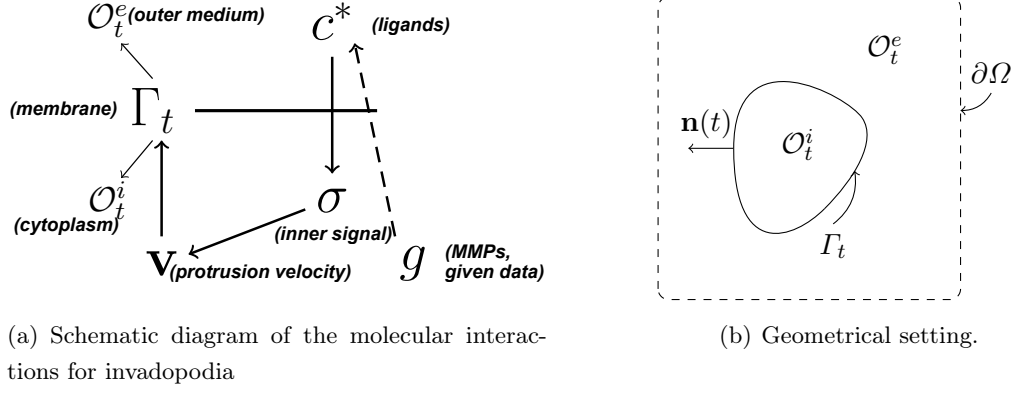


FIGURE 2.4 – Schematic diagram of the molecular interactions involved in our model and geometrical settings. The cell $\mathcal{O}_t^i$ is imbedded in the bath $\mathcal{O}_t^e$. The whole domain Ω does not depend on the time variable. It is defined by $\Omega = \mathcal{O}_t^e \cup \overline{\mathcal{O}_t^i}$

$$c^*|_{\partial\Omega} = 0, \quad -\partial_{\mathbf{n}} c^*|_{\Gamma_t} = g|_{\Gamma_t}. \quad (2.1b)$$

Generation of the inner signal for actin polymerization :

$$\Delta\sigma = 0, \quad t \in [0, T], \quad x \in \mathcal{O}_t^i, \quad (2.1c)$$

$$\sigma|_{\Gamma_t} = c^*|_{\Gamma_t}. \quad (2.1d)$$

Motion of the cell membrane :

$$\partial_t \gamma(t, x_\Gamma) = \nabla \sigma(\gamma(t, \theta)), \quad \theta \in \mathbb{T}, \quad (2.1e)$$

$$\Gamma_t = \{\gamma(t, \theta), \quad \theta \in \mathbb{T}\}.$$

The actin polymerization is accounted for by the gradient of the inner signal : this is a very simple model for polymerization, which is a kind of linearized version of more complex models : the new polymerized actin is seen as a vector-field, which pushes the membrane. Note that we omit the time derivative for both ligands and signal diffusion, assuming that the dynamics are much faster than the characteristic time for protrusion formation. More precise models, that involve the production of MMP enzymes and other complex biological phenomena such as precise actin polymerization, as modeled by Mogilner [90] for instance, are not addressed in this paper. The new insight of the modeling lies in the description of the membrane velocity, which results from the equation and is not imposed as in previous papers [56, 116, 127].

Similar model for pseudopodial protrusion

Model (2.1) holds for invadopodia formation, since the MT1-MMPs on the membrane generate an outer flux of ligands. For pseudopodia formation, the chemoattractant diffuses far from the membrane, and the proteins that amplify the signal are localized at the front of the cell, through a complex chemical process described by Ridley *et al.* in [107]. Now c^* denotes a chemoattractant, whose source, denoted by g , is located far from the membrane. Zero flux of the chemoattractant on the membrane is imposed, assuming that the substance does not enter into the cell. Therefore the boundary conditions (2.1b) are replaced by equality (2.2a). In the extracellular medium, the chemoattractant diffuses so (2.1a) still holds. To account for the proteins that amplify the cell sensing, we introduce a smooth function κ , such that the advection equation is given by (2.2b). To summarize, the modifications are just to replace equations (2.1b) and (2.1e) by (2.2a) and (2.2b) respectively.

$$c^*|_{\partial\Omega} = g, \quad \partial_{\mathbf{n}} c^*|_{\Gamma_t} = 0, \quad (2.2a)$$

$$\partial_t \gamma(t, x_\Gamma) = \kappa(\gamma(t, \theta)) \nabla \sigma(\gamma(t, \theta)), \quad \theta \in \mathbb{T}, \quad (2.2b)$$

2.1.3 Outline of the paper

It is important, for theoretical but also modeling considerations to exhibit criteria for which the above models are well-posed. Such criteria will ensure the consistency of the modeling, otherwise ill-posedness would lead to irrelevant interpretations of the numerical results. For the same reason, accurate numerical schemes have to be developed, since the model is highly non linear. For explicitly given velocity, such issues are much easier to solve. Here, the main difficulties from both theoretical and numerical point of view lies in the fact that the velocity of the cell membrane is driven by the gradient of the signal σ .

In the next Section 2.2, we present the main results of the paper, in terms of biological and mathematical insights. We then present in Section 2.3 the main arguments that lead to well-posedness. For the sake of simplicity, we focus on the 2D case. Note that the difficulty lies in the fact that two domains are involved (the cell cytoplasm and the extracellular medium) and the velocity is the gradient of the inner chemical signal. As usual for such free-boundary problems [65, 134], the proof for well-posedness is based on appropriate quasilinearization. Interestingly, this leads to a parabolic type equation that prevents the *a priori* loss of regularity. More precisely, thanks to Lagrangian formalism and complex analysis tools we provide the Dirichlet-to-Neumann operators in both inner and outer domains that make it possible to rewrite equivalently the free boundary problem on the torus $\mathbb{T}$ as provided in Lemma 10. The quasilinearization is presented in Subsection 2.3.2, leading to the well-posedness result under a sign condition of the datum g . The sign condition under which holds the well-posedness is a kind of Taylor criterion⁶ adapted to our model. Section 2.4 is devoted to present our first order finite difference method on Cartesian grid, which ensures the accuracy of the simulations. The numerical method relies on immersed boundary and ghost fluid methods. We introduce a new continuous stencil for the gradients at the interface –the cell membrane– which stabilizes the standard schemes such as this of Cisternino and Weynans [29]. We then illustrate numerically that instabilities appear if the positivity of g is not satisfied and we show numerically the protrusions formation, similarly to biological images. Interestingly, numerical simulations for invadopodium and pseudopodial protrusions, are qualitatively similar to the biological observations. In Appendix A we show how the well-posedness of the Hele-Shaw model (also called Muskat model) can be tackled thanks to our approach.

2.2 Main results of the paper and perspectives

The main results of this paper are threefold :

- From the modeling point of view, we have derived a simple model for cell protrusion formation for which the protrusion velocity is not imposed. The velocity results from the interactions between the cell and the ECM. The actin polymerization is accounted for by the gradient of the inner signal. Interestingly, changing the interactions between the cell and the ECM lead to different protrusions, as explained in subsection 2.2.1. More precisely, for invadopodia, the source of the extracellular signal is located near the interface, leading to sharp protrusions, while for pseudopodia, the chemical source is located far from the cell, and the signal is amplified by membrane receptors, leading to larger protrusions.
- We prove the well-posedness of the free boundary problem in Sobolev spaces, as stated in subsection 2.2.2. This theoretical result ensures the consistency of the model. Since the velocity of

6. In water waves [75, 134, 65], Taylor criterion is a criterion under which instabilities occur.

the cell membrane derives from the gradient of the signal, well-posedness is not trivial. The proof is performed in a bidimensional framework, which contains all the key points and benefits from complex analysis tools.

- We provide a first order finite difference method to solve the problem based on immersed boundary and ghost fluid methods. We propose a new continuous stencil for the gradient discretization at the interface which stabilizes the standard schemes. Interestingly, such stabilization makes it possible long time simulations, providing consistent numerical results.

2.2.1 Numerical simulations illustrating biological phenomena

A plot of an invadopodium simulation is provided in Figure 2.5. Ligand accumulation (dark grey) is observed around the membrane area where MMP enzymes are concentrated (Fig. 2.5(b)). Consequently, the signal accumulates in the adjacent cytoplasmic area (Fig. 2.5(c)), and leads to the actin polymerization and thus invadopodium growth. Interestingly, the actin polymerization is concentrated in the

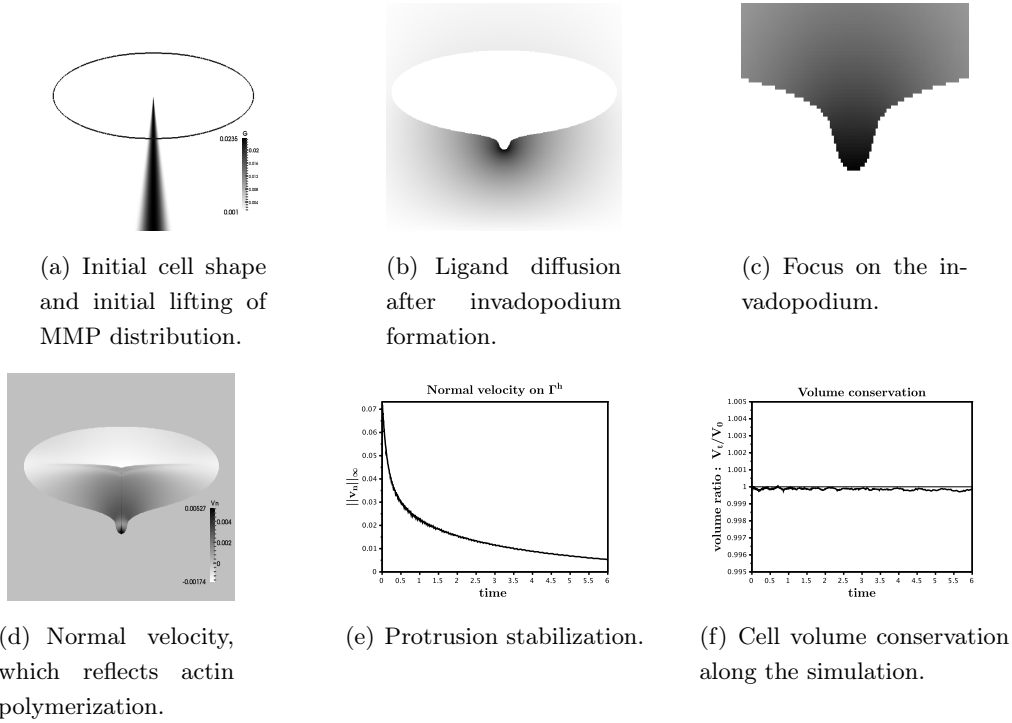


FIGURE 2.5 – Numerical invadopodium formation. Fig. 2.5(b) provides the ligand distribution, Fig. 2.5(c) is a zoom of the inner signal distribution. Fig. 2.5(f) shows the consistency of the numerics since the variations in volume are less than 0.05%. In Fig. 2.5(d), the dark areas are for outgoing velocity and thus the actin polymerization, the light areas are for incoming velocity. As observed in the experiments, the velocity decreases, leading to a stabilization of the protrusion.

protrusion, as described by Branch *et al.* [15]. The protrusion velocity decreases, indicating a tendency to invadopodium stabilization (Fig. 2.5(e)). We also verified the numerical volume conservation⁷, which illustrates the accuracy of the numerical scheme.

Figure 2.6 shows a simulation of a pseudopodial projection, at the leading edge of the cell, in response to a chemotactic signal which is diffused from the right boundary of the domain.

7. Note that volume conservation is not clear, from the biological point of view, but it results from our modeling of invadopodia, since the velocity of the interface is divergent free.

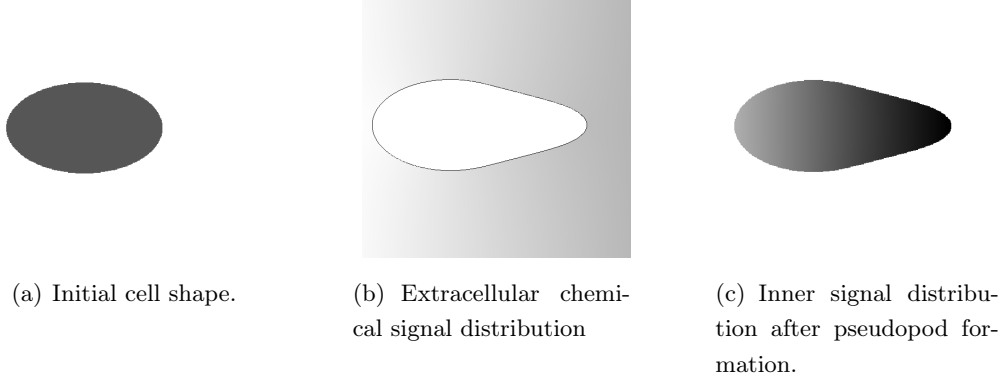


FIGURE 2.6 – Simulation of a pseudopodial projection. Fig. 2.6(b) provides the distribution of the extracellular chemoattractant. The gradient is quite low, but it is amplified by the membrane proteins described by κ in equation (2.2b), which leads the formation of a large protrusion.

Fig. 2.5 and Fig. 2.6 give an idea of the various changes in morphology of metastatic cancer cell during the invasion and migration, as accounted for by our model. Note only the protrusion formations are accounted for here. Critical processes involved in migration (binding to collagen fibers at the front of the pseudopodial protrusion, myosin-dependent retraction of the cell rear) are not considered in this study.

2.2.2 Well-posedness under specific sign condition

From the theoretical point of view, we first state that our free boundary problem is well-posed under a specific sign condition on the data. For the sake of simplicity we focus on the 2-dimensional framework, which makes it possible to use simple tools of complex analysis. We are confident that similar results hold in 3D, but the analytical tools are more complex to deal with and this is far beyond the scope of the present paper. Our well-posedness result is stated in Lagrangian formalism, which easier to deal with.

We supposed that the initial location of the cell membrane Γ_0 is a perturbation of the unit circle parameterized by γ_0 :

$$\gamma_0 = e^{i\theta} + \xi_0(\theta).$$

At any time t , Γ_t is supposed to be parameterized by the counter-clockwisely oriented vector-field γ :

$$\Gamma_t = \left\{ \gamma(t, \theta) := e^{i\theta} + \xi(t, \theta), \quad \theta \in [0, 2\pi] \right\}. \quad (2.3)$$

Theorem 1 (Well-posedness of the problem). *Let Ω be a smooth domain of $\mathbb{R}^2$ which strictly contains the unit disk, and denote by Γ_0 the initial location of the membrane, given as a perturbation of the unit circle : $\Gamma_0 = \{\gamma_0(\theta) = e^{i\theta} + \xi_0(\theta), \theta \in \mathbb{T}\}$.*

Let $s \geq 3$, and let $g \in W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+1/2}(\Omega))$ be such that for a given $\alpha > 0$,

$$g(t, x) \geq \alpha > 0. \quad (2.4)$$

There exist $M > 0$ and $T > 0$ small enough such that if

$$\|\xi_0\|_{H^s(\mathbb{T})} \leq M,$$

then, there exists a unique solution (γ, c^, σ) on $(0, T)$ to problem (2.1) such that*

$$\gamma \in L^\infty(0, T; H^s(\mathbb{T})) \cap L^2(0, T; H^{s+1}(\mathbb{T})),$$

and for almost any $t \in (0, T)$,

$$c^* \in H^{s+1/2}(\mathcal{O}_t^e), \quad \sigma \in H^{s+1/2}(\mathcal{O}_t^i).$$

The above theorem ensures that as soon as the data g is positive, the model is well-posed. Therefore any enrichment of the model, for instance any model from which g could result should focus on such positivity.

Remark 2 (On the assumption of small data and the bidimensional framework). *We focus on the bidimensional framework, which contains the main idea of the proof, but benefits from the convenient tools of complex analysis.*

Nalimov, Yosihara, and Iguchi [91, 134, 65] uses such tools for water waves well-posedness. Our model is very different since two domains are involved and the fluxes are discontinuous across the membrane. Moreover the quasilinearized problem from which the well-posedness results is also different, but the spirit of the proofs is similar. We are also confident that the result holds in 3D thanks to more complex tools, but this is not the aim of the paper.

2.2.3 Perspectives

Even simple from the biological point of view, since the signaling pathways are drastically simplified, we propose in this paper a PDE system which is relevant for the protrusion formation. In particular, the free-boundary problem makes it possible to localize precisely the membrane, and the velocity of the protrusion formation is not imposed but it is an unknown of the PDE system. Our numerical scheme is accurate and stable, allowing long time accurate simulations. Interestingly, we exhibit decreasing of the velocity of the protrusion, leading to its stabilization as observed in the experiments. More biological phenomena will be accounted for in forthcoming works. In the case of invadopodia, cytoplasmic and membrane dynamics of MMPs remain to be explored to obtain a realistic time-dependent function g , in order to calibrate the model with biological data. The issue of the divergence-free velocity also is still unclear. It is also important to note that we focus in this paper on the protrusion formation : the detachment process, that would lead to the cell migration is not accounted for here, and the model will be completed in forthcoming works.

2.3 Mathematical analysis

In order to prove the well-posedness of Problem (2.1), we apply the strategy developed by Yosihara and Iguchi in [134, 65] for water-waves to our problem, which is somehow more complex since it involves two phases unlike the standard water-waves problem. More precisely, using the Lagrangian form of Problem (2.1), we prove the well-posedness for small data around the unit circle, meaning that the free boundary $\gamma(t)$ for $t \in [0, T]$ is in a neighborhood of the unit circle. At $t = 0$, Γ_0 is given as

$$\Gamma_0 = \{\gamma_0(\theta) := e^{i\theta} + \xi_0(\theta), \quad \theta \in [0, 2\pi]\}.$$

and for any $t \in (0, T)$, Γ_t is parameterized as

$$\Gamma_t = \left\{ \gamma(t, \theta) := e^{i\theta} + \xi(t, \theta), \quad \theta \in [0, 2\pi] \right\}.$$

The sketch of the proof is based on finding the non linear differential system satisfied by the components of ξ . It is worth noting that well-posedness is not trivial. Naive considerations make appear an a

a priori loss of regularity, due to the fact that the velocity is given as the gradient of σ . The main idea of the proof is to rewrite equivalently problem (2.1a)–(2.1b)–(2.1c)–(2.1d)–(2.1e) as a non linear system involving only the component of γ .

Remark 3 (Sketch of the proof). *Differentiating (2.1d) with respect to θ and using (2.1e) on one hand, and on the other hand the Neumann condition (2.1b) on c^* , lead to explicit expression (2.33) of $\nabla c^*|_\gamma$. Using the quasi Dirichlet-to-Neumann maps given in Lemma 6, which links the quasi tangential component of $\nabla c^*|_\gamma$ and to $\nabla \sigma|_\gamma$ their respective quasi normal components, we obtain in Lemma 10 the non linear system (2.29)–(2.30) satisfied by the components of ξ . Then we perform an appropriate quasilinearization of the non linear system in subsection 2.3.2. Our quasilinearization leads to equation (2.36), which can be written on the torus as*

$$\partial_t W + 2g \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} \partial_\theta W = \text{Source term}.$$

*Using the fact that the symbol of $\mathcal{H} \partial_\theta$ is $|k|$, we then infer that if g is positive and bounded away from zero, W satisfies a parabolic equation, which prevents the *a priori* loss of regularity, leading thus to the well-posedness.*

This section is split into 2 subsections. We first present the quasi Dirichlet-to-Neumann maps in subsection 2.3.1, which are useful to write equivalently the free-boundary problem on the torus. Then we perform the quasilinearization in subsection 2.3.2 and we conclude by the well-posedness.

We introduce the following useful notations :

Notation 4. *To simplify notation, we denote by ζ_0 the vector*

$$\zeta_0(\theta) := \begin{pmatrix} \cos \theta \\ \sin \theta \end{pmatrix} = e^{i\theta}.$$

The outward normal $\mathbf{n}$ to Γ is given by

$$\mathbf{n} = \frac{1}{|\partial_\theta \gamma|} \partial_\theta \gamma^\perp, \quad \text{with} \quad \partial_\theta \gamma^\perp = \begin{pmatrix} \partial_\theta \gamma_2 \\ -\partial_\theta \gamma_1 \end{pmatrix} = \partial_\theta \zeta_0^\perp + \partial_\theta \xi^\perp.$$

For the sake of simplicity, we suppose that the outer boundary $\partial\Omega$ of Ω is the circle of radius $R_0 > 1$. As shown in [65], the following proof can be extended to other smooth geometries but this complexifies the calculations.

We generically denote by L^2 and H^s , for $s \geq 0$, the Lebesgue space $L^2(\mathbb{T})$ and the Sobolev space $H^s(\mathbb{T})$, respectively.

— For any $f \in L^2(\mathbb{T})$, we denote by $\hat{f}_k$ its k^{th} -Fourier coefficient defined by

$$\hat{f}_k = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(\theta) e^{-ik\theta} d\theta.$$

— H^s is then defined by

$$H^s = \left\{ f \in L^2(\mathbb{T}), \quad \sum_{k \in \mathbb{Z}} (1 + |k|^2)^s |\hat{f}_k|^2 < +\infty \right\}$$

— We denote by $\mathcal{P}_0$ the projection on the constants :

$$\mathcal{P}_0 f := \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(\varphi) d\varphi = \hat{f}_0, \quad \forall f \in L^2.$$

— The Hilbert transform $\mathcal{H}$ is the zeroth order operator defined as

$$\mathcal{H}f := \sum_{k \in \mathbb{Z}} (-i \operatorname{sgn}(k)) \hat{f}_k e^{ik\theta}, \quad \forall f \in L^2.$$

— For $\lambda > 0$, we denote by $R_0^{-\lambda|D|}$ the smoothing operator

$$R_0^{-\lambda|D|} f := \sum_{k \in \mathbb{Z}} R_0^{-\lambda|k|} \hat{f}_k e^{ik\theta}.$$

2.3.1 Quasi Dirichlet-to-Neumann maps and equivalent PDE system on Γ_0

We remind the definition of the functional spaces $L_0(r, s; \tau)$ introduced by Yosihara (Definition 4.21 at page 70 of [134]) :

Definition 5 (The spaces $L_0(r, s; \tau)$ of Yosihara [134]). *Let $s > 0$ and $(r, \tau) \in [0, s]^2$.*

We say that an operator $\mathcal{B}(\xi)$ depending on $\xi := (\xi_n)_{n=1, \dots, 4} \in (H^s)^4$ belongs to $L_0(r, s; \tau)$ if there exist $C_s > 0$ and $C_\tau > 0$ such that the following two estimates hold

$$\|\mathcal{B}(\xi)f\|_s \leq C_s \|\xi\|_s \|f\|_r, \quad \forall f \in H^r, \forall \xi \in (H^s)^4 \text{ s.t. } \|\xi\|_s \leq C_s, \|\xi\|_\tau \leq C_\tau, \quad (2.5a)$$

and for any $(\xi^0, \xi^1) \in (H^s)^4 \times (H^s)^4$ such that $\|\xi^j\|_\tau \leq C_\tau$, and $\|\xi^j\|_s \leq C_s$, for $j = 0, 1$:

$$\|\mathcal{B}(\xi^0)f - \mathcal{B}(\xi^1)f\|_s \leq C_s \|\xi^0 - \xi^1\|_s \|f\|_r, \quad \forall f \in H^r. \quad (2.5b)$$

The following lemma links the tangent and the normal components of the gradients of c and σ , solutions at any time of the time-independent elliptic problems (2.1a)–(2.1b) and (2.1c)–(2.1d) respectively. Therefore we fix the variable t and omit it in the notations.

Lemma 6 (Linking the normal component of the gradient to the tangent component). *Let $s \geq 3$. Let γ be defined by (2.3), with ξ smooth enough. Let c^* and σ be the solutions to (2.1a)–(2.1b) and (2.1c)–(2.1d) respectively.*

There exist two 0^{th} -order operators $\mathcal{L}_i$ and $\mathcal{L}_e$ such that⁸

$$\left[\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp \right] = \mathcal{L}_i(\xi) \left[\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0 \right], \quad (2.6a)$$

$$\left[\nabla c^*(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0 \right] = \mathcal{L}_e(\xi) \left[\nabla c^*(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp \right]. \quad (2.6b)$$

These operators are defined as

$$\mathcal{L}_i(\xi) = \mathcal{H} + \mathcal{A}_1(\xi), \quad (2.7a)$$

$$\mathcal{L}_e(\xi) = \frac{1 - R_0^{-2|D|}}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} + \mathcal{A}_2(\xi), \quad (2.7b)$$

where the operators $\mathcal{A}_1$ and $\mathcal{A}_2$ belong to $L_0(2, s; 2)$.

Remark 7. *For $\xi \equiv 0$, Γ is the unit circle and simple calculations in Fourier series imply that the inner Dirichlet-to-Neumann and the outer Neumann-to-Dirichlet maps are nothing but $\mathcal{L}_i = \mathcal{H}$ and $\mathcal{L}_e = \frac{1 - R_0^{-2|D|}}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H}$ respectively. The above lemma generalizes these formula to a non-circular geometry.*

8. Observe that for $\xi = 0$, Γ is the unit circle and the relations (2.6) are consistent with a simple calculus in Fourier series.

Démonstration. The proof is adapted from Iguchi's paper [65]. Define the function z and w as

$$z(\theta) = \zeta_0(\theta) + \xi(\theta), \quad \text{and} \quad w(\theta) = R_0 e^{i\theta}. \quad (2.8)$$

We identify $\mathbb{R}^2$ and $\mathbb{C}$. Let F_i and F_e be defined by

$$F_i(z) = \partial_x \sigma(z) - i \partial_y \sigma(z), \quad F_e(z) = \partial_x c^*(z) - i \partial_y c^*(z),$$

and define the functions of the variable θ , f_i , f_e and g_e , as

$$f_i(\theta) = F_i(z(\theta)), \quad f_e(\theta) = F_e(z(\theta)), \quad g_e(\theta) = F_e(w(\theta)).$$

First remark that

$$\Re(e^{i\theta} f_i) = \nabla \sigma|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad \Im(e^{i\theta} f_i) = -\nabla \sigma|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0, \quad (2.9a)$$

$$\Re(e^{i\theta} f_e) = \nabla c^*|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad \Im(e^{i\theta} f_e) = -\nabla c^*|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0, \quad (2.9b)$$

Observe also that the Dirichlet boundary condition (2.1b) on c^* implies that the tangent gradient of c^* vanishes on $\partial\Omega$ ⁹ :

$$\nabla c^*(R_0 e^{i\theta}) \cdot \begin{pmatrix} -\sin \theta \\ \cos \theta \end{pmatrix} = 0, \quad (2.10a)$$

hence

$$\forall \theta \in [0, 2\pi] \setminus \{\pm\pi/2\}, \quad g_e(\theta) = \frac{e^{-i\theta}}{\cos \theta} \partial_x c^*|_{R_0 e^{i\theta}}, \quad \text{and} \quad \partial_x c^*|_{\pm i R_0} = 0. \quad (2.10b)$$

Since F_i and F_e are holomorphic, for any $z_0 \in \Gamma$ the Cauchy-Riemann formula implies

$$\begin{aligned} F_i(z_0) &= \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_\Gamma \frac{F_i(z)}{z - z_0} dz, \\ -F_e(z_0) &= \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_\Gamma \frac{F_e(z)}{z - z_0} dz - \frac{1}{i\pi} \int_{\partial\Omega} \frac{F_e(w)}{w - z_0} dw, \end{aligned}$$

and for any $w_0 \in \partial\Omega$ we have

$$F_e(w_0) = \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_{\partial\Omega} \frac{F_e(w)}{w - w_0} dw - \frac{1}{i\pi} \int_\Gamma \frac{F_e(z)}{z - w_0} dz.$$

Writing $z_0 = z(\theta)$ and $w_0 = w(\theta)$, the above integrals read respectively, for any $\theta \in \mathbb{T}$,

$$f_i(\theta) = \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_0^{2\pi} \frac{f_i(\varphi)}{z(\varphi) - z(\theta)} \frac{dz}{d\varphi} d\varphi, \quad (2.11a)$$

$$-f_e(\theta) = \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_0^{2\pi} \frac{f_e(\varphi)}{z(\varphi) - z(\theta)} \frac{dz}{d\varphi} d\varphi - \frac{1}{i\pi} \int_0^{2\pi} \frac{g_e(\varphi)}{w(\varphi) - z(\theta)} \frac{dw}{d\varphi} d\varphi, \quad (2.11b)$$

$$g_e(\theta) = \frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_0^{2\pi} \frac{g_e(\varphi)}{w(\varphi) - w(\theta)} \frac{dw}{d\varphi} d\varphi - \frac{1}{i\pi} \int_0^{2\pi} \frac{f_e(\varphi)}{z(\varphi) - w(\theta)} \frac{dz}{d\varphi} d\varphi, \quad (2.11c)$$

9. Note that Iguchi introduced the notation

$$W_e^{(r)} - i W_e^{(\theta)} = g_e(\theta) e^{i\theta},$$

and thus equation (2.10) reads $W_e^{(\theta)} = 0$. If $\partial\Omega$ is a perturbation of a circle, $\partial\Omega = \{R_0(1 + b(\theta))e^{i\theta}, \theta \in \mathbb{T}\}$, then, due to homogeneous Dirichlet condition on $\partial\Omega$ we deduce $W_e^{(\theta)} = \frac{b'}{1+b} W_e^{(r)}$. In [65] homogeneous Neuman condition is imposed, which leads to $W^{(r)} = \frac{b'}{1+b} W^{(\theta)}$ as given by equation (4.2) page 534.

According to (2.8), since $\zeta_0(\theta) = e^{i\theta}$, one has

$$\begin{aligned}\frac{1}{z(\varphi) - z(\theta)} \frac{dz(\varphi)}{d\varphi} &= \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - e^{i\theta}} + \frac{\partial}{\partial\varphi} \log \left(\frac{e^{i\varphi} - e^{i\theta} + \xi(\varphi) - \xi(\theta)}{e^{i\varphi} - e^{i\theta}} \right), \\ \frac{1}{w(\varphi) - z(\theta)} \frac{dw(\varphi)}{d\varphi} &= \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0^{-1}e^{i\theta}} + \frac{\partial}{\partial\varphi} \log \left(\frac{R_0e^{i\varphi} - e^{i\theta} - \xi(\theta)}{R_0e^{i\varphi} - e^{i\theta}} \right), \\ \frac{1}{z(\varphi) - w(\theta)} \frac{dz(\varphi)}{d\varphi} &= \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0e^{i\theta}} + \frac{\partial}{\partial\varphi} \log \left(\frac{e^{i\varphi} + \xi(\varphi) - R_0e^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0e^{i\theta}} \right),\end{aligned}$$

and obviously,

$$\frac{1}{w(\varphi) - w(\theta)} \frac{dw(\varphi)}{d\varphi} = \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - e^{i\theta}}.$$

Note that the above decompositions are useful since for small ξ , the second terms of the right-hand sides are small, and thus the leading parts are driven by the first terms independent of ξ . Moreover, as mentioned by Iguchi, one has the following characterization of the leading integral operators, for any $f \in L^2(\mathbb{T})$:

$$\frac{1}{i\pi} \text{p.v.} \int_0^{2\pi} \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - e^{i\theta}} f(\varphi) d\varphi = e^{-i\theta} (i\mathcal{H} - \mathcal{P}_0) [e^{i\theta} f], \quad (2.12)$$

$$\frac{1}{i\pi} \int_0^{2\pi} \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0^{-1}e^{i\theta}} f(\varphi) d\varphi = e^{-i\theta} \left(i\mathcal{H}R_0^{-|D|+1} + (R_0^{-|D|+1} - R_0\mathcal{P}_0) \right) [e^{i\theta} f], \quad (2.13)$$

$$\frac{1}{i\pi} \int_0^{2\pi} \frac{ie^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0e^{i\theta}} f(\varphi) d\varphi = e^{-i\theta} \left(i\mathcal{H}R_0^{-|D|-1} - (R_0^{-|D|-1} + R_0^{-1}\mathcal{P}_0) \right) [e^{i\theta} f]. \quad (2.14)$$

To simplify the notations, we set

$$\mathcal{J}_0 = i\mathcal{H} - \mathcal{P}_0, \quad (2.15a)$$

$$\mathcal{K}_0 = i\mathcal{H}R_0^{-|D|+1} + (R_0^{-|D|+1} - R_0\mathcal{P}_0) = \mathcal{K}_0^{\Re} + i\mathcal{K}_0^{\Im}, \quad (2.15b)$$

$$\mathcal{L}_0 = i\mathcal{H}R_0^{-|D|-1} - (R_0^{-|D|-1} + R_0^{-1}\mathcal{P}_0) = \mathcal{L}_0^{\Re} + i\mathcal{L}_0^{\Im}. \quad (2.15c)$$

We also introduce the 3 integral operators with complex symbols :

$$\mathcal{B}_j(\xi)f(\theta) = -\frac{1}{\pi} \int_0^{2\pi} b_j(\varphi, \theta; \xi) \partial_\varphi f(\varphi) d\varphi,$$

where b_j are the complex-valued functions defined as

$$b_1(\varphi, \theta; \xi) = \log \left(\frac{e^{i\varphi} - e^{i\theta} + \xi(\varphi) - \xi(\theta)}{e^{i\varphi} - e^{i\theta}} \right), \quad (2.16)$$

$$b_2(\varphi, \theta; \xi) = \log \left(\frac{R_0e^{i\varphi} - e^{i\theta} - \xi(\theta)}{R_0e^{i\varphi} - e^{i\theta}} \right), \quad (2.17)$$

$$b_3(\varphi, \theta; \xi) = \log \left(\frac{e^{i\varphi} + \xi(\varphi) - R_0e^{i\varphi}}{e^{i\varphi} - R_0e^{i\theta}} \right). \quad (2.18)$$

Thanks to these operators, equalities (2.11) read now

$$f_i(\theta) = e^{-i\theta} \mathcal{J}_0[e^{i\theta} f_i] + (\mathcal{B}_1(\xi)f_i)(\theta), \quad (2.19a)$$

$$-f_e(\theta) = e^{-i\theta} \mathcal{J}_0[e^{i\theta} f_e] - e^{-i\theta} \mathcal{K}_0[e^{i\theta} g_e] + (\mathcal{B}_1(\xi)f_e)(\theta) - (\mathcal{B}_2(\xi)g_e)(\theta), \quad (2.19b)$$

$$g_e(\theta) = e^{-i\theta} \mathcal{J}_0[e^{i\theta} g_e] - e^{-i\theta} \mathcal{L}_0[e^{i\theta} f_e] + (\mathcal{B}_1(\xi) g_e)(\theta) - (\mathcal{B}_3(\xi) f_e)(\theta). \quad (2.19c)$$

It is crucial noting that thanks to classical Sobolev embedding, and similarly to Lemma 5.11 page 549 of Iguchi's paper [65], for $k \in \{1, 2, 3\}$, the above operator $\mathcal{B}_k$ belongs to $L_0(2, s; 2)$, for $s \geq 3$, which means that they satisfy (2.5) with $r = 2$, $\tau = 2$, for any $s \geq 3$.

According to (2.5) the norm of $\mathcal{B}_1(\xi)$ as an operator on $H^2(\mathbb{T})$ is bounded by the norm of ξ in $H^s(\mathbb{T})$. Therefore for ξ small enough in H^s the norm of $\Re(e^{i\theta} \mathcal{B}_1(\xi) e^{-i\theta})$ is also small, bounded by $\|\xi\|_{H^s}$ and thus the operator $1 + \mathcal{P}_0 - \Re(e^{i\theta} \mathcal{B}_1(\xi) e^{-i\theta})$ is a perturbation of $1 + \mathcal{P}_0$ which is invertible. Thus $1 + \mathcal{P}_0 - \Re(e^{i\theta} \mathcal{B}_1(\xi) e^{-i\theta})$ is also invertible and one has

$$\left(1 + \mathcal{P}_0 - \Re(e^{i\theta} \mathcal{B}_1(\xi) e^{-i\theta})\right)^{-1} - \left(1 - \frac{1}{2} \mathcal{P}_0\right) \in L_0(2, s; 2), \quad \text{for any } s \geq 3.$$

Denote by

$$\mathcal{J}(\xi) = \mathcal{J}_0 + e^{i\theta} \mathcal{B}_1(\xi) e^{-i\theta}, \quad (2.20)$$

$$\mathcal{K}(\xi) = \mathcal{K}_0 + e^{i\theta} \mathcal{B}_2(\xi) e^{-i\theta}, \quad (2.21)$$

$$\mathcal{L}(\xi) = \mathcal{L}_0 + e^{i\theta} \mathcal{B}_3(\xi) e^{-i\theta}, \quad (2.22)$$

and define, for $n = 1, 2, 3$ the real integral operators $\mathcal{A}_n^{\Re}(\xi)$ and $\mathcal{A}_n^{\Im}(\xi)$ by

$$\mathcal{A}_n^{\Re}(\xi) + i\mathcal{A}_n^{\Im}(\xi) = e^{i\theta} \mathcal{B}_n(\xi) e^{-i\theta}.$$

Noting that thanks to equality (2.10), $e^{i\theta} g_e$ is a real-valued function, multiplying (2.19c) by $e^{i\theta}$ and taking successively the real and the imaginary parts, we infer the relations between g_e and f_e :

$$\begin{aligned} (1 + \mathcal{P}_0 - \mathcal{A}_1^{\Re}) e^{i\theta} g_e &= - \left(\mathcal{H} R^{-|D|-1} + \mathcal{A}_3^{\Im} \right) \nabla c \cdot \partial_{\theta} \zeta_0 \\ &\quad + \left(R_0^{-|D|-1} + R_0^{-1} \mathcal{P}_0 + \mathcal{A}_3^{\Re} \right) \nabla c \cdot \partial_{\theta} \zeta_0^{\perp}, \end{aligned} \quad (2.23a)$$

$$\begin{aligned} \left(\mathcal{H} + \mathcal{A}_1^{\Im} \right) e^{i\theta} g_e &= \left(\mathcal{H} R^{-|D|-1} + \mathcal{A}_3^{\Im} \right) \nabla c \cdot \partial_{\theta} \zeta_0^{\perp} \\ &\quad + \left(R_0^{-|D|-1} + R_0^{-1} \mathcal{P}_0 + \mathcal{A}_3^{\Re} \right) \nabla c \cdot \partial_{\theta} \zeta_0. \end{aligned} \quad (2.23b)$$

Thus we obtain

$$e^{i\theta} f_i(\theta) = \mathcal{J}(\xi) [e^{i\theta} f_i](\theta), \quad (2.24)$$

$$-e^{i\theta} f_e(\theta) = \mathcal{J}(\xi) [e^{i\theta} f_e](\theta) + \mathcal{K}(\xi) \left\{ 1 - \Re(\mathcal{J}(\xi)) \right\}^{-1} \left[\Re(\mathcal{L}(\xi) [e^{i\theta} f_e]) \right]. \quad (2.25)$$

Taking the real part of (2.24), using (2.9) leads to

$$(1 + \mathcal{P}_0 - \mathcal{A}_1^{\Re}(\xi)) \left[\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_{\theta} \zeta_0^{\perp} \right] = \left(\mathcal{H} + \mathcal{A}_1^{\Im}(\xi) \right) [\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_{\theta} \zeta_0], \quad (2.26)$$

from which we infer (2.6a) by setting

$$\mathcal{L}_i(\xi) = (1 + \mathcal{P}_0 - \mathcal{A}_1^{\Re}(\xi))^{-1} \left(\mathcal{H} + \mathcal{A}_1^{\Im}(\xi) \right) = \mathcal{H} + \mathcal{A}_1(\xi).$$

Similarly, using the definition of $\mathcal{K}_0$ and $\mathcal{L}_0$ and observing that

$$\mathcal{H} \mathcal{P}_0 = \mathcal{P}_0 \mathcal{H} = 0, \quad \mathcal{H} R_0^{-|D|} = R_0^{-|D|} \mathcal{H},$$

by taking the imaginary part of (2.25) and using (2.23), we infer that there exists $\mathcal{A}_2(\xi)$ such that

$$\nabla c^\star|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0 = \left(\frac{1 - R_0^{-2|D|}}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} + \mathcal{A}_2(\xi) \right) \nabla c^\star|_\gamma \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp.$$

It is clear that as the operators $\mathcal{B}_k$, for $k = 1, 2, 3$, the real-valued operators $\mathcal{A}_1$ and $\mathcal{A}_2$ belong to $L_0(2, s; 2)$, which ends the proof of Lemma 6. $\square$

Remark 8. Note that taking the imaginary part of (2.24), using (2.9) leads to

$$(1 + \mathcal{P}_0 - \mathcal{A}_1^\Re(\xi)) [\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0] = - \left(\mathcal{H} + \mathcal{A}_1^\Im(\xi) \right) \left[\nabla \sigma(\gamma) \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp \right]. \quad (2.27)$$

Remark 9. Using the fact that $\partial_t \gamma = \partial_t \xi$, equation (2.1e) and the above lemma imply that

$$\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp = \mathcal{L}_i(\xi) \{ \partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0 \}.$$

We now rewrite the nonlinear system(2.1) in terms of X_1 and X_2 defined as

$$X_1 = \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad X_2 = \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0.$$

Using this change of variables, the following equalities hold

$$\partial_t \xi = \partial_t X_2 \partial_\theta \zeta_0 + \partial_t X_1 \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad (2.28a)$$

$$\partial_\theta \xi = (\partial_\theta X_2 + X_1) \partial_\theta \zeta_0 + (\partial_\theta X_1 - X_2) \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad (2.28b)$$

$$\partial_\theta \xi^\perp = -(\partial_\theta X_1 - X_2) \partial_\theta \zeta_0 + (\partial_\theta X_2 + X_1) \partial_\theta \zeta_0^\perp. \quad (2.28c)$$

Since $\partial_\theta \gamma = \partial_\theta \zeta_0 + \partial_\theta \xi$, we show in the next lemma that the system can be rewritten in terms of X_1 , X_2 and their derivatives.

Lemma 10 (Equivalent problems). *Problem (2.1) is equivalent to the following nonlinear problem written in terms of (X_1, X_2) :*

$$\partial_t X_1 = \mathcal{L}_i(\xi) \{ \partial_t X_2 \}, \quad (2.29)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial_t \gamma \cdot \partial_\theta \gamma}{|\partial_\theta \gamma|^2} (1 + X_1 + \partial_\theta X_2) + \frac{g}{|\partial_\theta \gamma|} (\partial_\theta X_1 - X_2) \\ &= \mathcal{L}_e(\xi) \left\{ \frac{\partial_t \gamma \cdot \partial_\theta \gamma}{|\partial_\theta \gamma|^2} (\partial_\theta X_1 - X_2) - \frac{g}{|\partial_\theta \gamma|} (1 + X_1 + \partial_\theta X_2) \right\}, \end{aligned} \quad (2.30)$$

where

$$|\partial_\theta \gamma| = \sqrt{(1 + \partial_\theta X_2 + X_1)^2 + (\partial_\theta X_1 - X_2)^2}, \quad (2.31)$$

$$\partial_t \gamma \cdot \partial_\theta \gamma = \partial_t X_2 (1 + \partial_\theta X_2 + X_1) + \partial_t X_1 (\partial_\theta X_1 - X_2). \quad (2.32)$$

Remark 11. We thus have reduced our free boundary problem to the equivalent nonlinear system (2.29)–(2.30) on (X_1, X_2) set in the domain $(0, T) \times \mathbb{T}$. The well-posedness of this equivalent problem will thus lead to the well-posedness of our free boundary problem. The advantage lies in the fact that the involved operators are now better understood thanks to Lemma 6.

Démonstration. Equality (2.29) comes from Lemma 6 and Remark 9. Differentiating (2.1d) with respect to θ , we have

$$\partial_\theta \gamma(t, \theta) \cdot \nabla \sigma(t, \gamma(t, \theta)) = \partial_\theta \gamma \cdot \nabla c^\star(\gamma),$$

and thus thanks to (2.1e) we deduce :

$$\partial_\theta \gamma \cdot \partial_t \gamma = \partial_\theta \gamma \cdot \nabla c^\star(\gamma).$$

The second equality of (2.1b) reads then

$$(\partial_\theta \gamma)^\perp \cdot \nabla c^\star = -|\partial_\theta \gamma|g(t, \gamma(t, \theta)).$$

Therefore we obtain the following expression of $\nabla c^\star(\gamma)$:

$$\nabla c^\star(\gamma) = \frac{1}{|\partial_\theta \gamma|^2} \left((\partial_t \gamma \cdot \partial_\theta \gamma) \partial_\theta \gamma - g |\partial_\theta \gamma| \partial_\theta \gamma^\perp \right). \quad (2.33)$$

Thanks to (2.6b) and using the equalities (2.28) we deduce equation (2.30). $\square$

2.3.2 Quasilinearization and well-posed for small data

Following [65], we quasilinearize the system (2.29)–(2.30). Let $\mathbb{Y} = (Y_i)_{i=1,4}$ be defined by

$$Y_1 = X_1, \quad Y_2 = X_2, \quad Y_3 = \partial_\theta X_1 - X_2, \quad Y_4 = \partial_\theta X_2 + X_1,$$

and set

$$W = \partial_t X_2.$$

From (2.29), we get

$$\partial_t Y_1 = \mathcal{L}_i(\mathbb{Y})\{W\}, \quad (2.34a)$$

$$\partial_t Y_2 = W, \quad (2.34b)$$

$$\partial_t Y_3 = \partial_\theta \mathcal{L}_i(\mathbb{Y})\{W\} - W, \quad (2.34c)$$

$$\partial_t Y_4 = \partial_\theta W + \mathcal{L}_i(\mathbb{Y})\{W\}. \quad (2.34d)$$

The following lemma is straightforward.

Lemma 12. *Let $s \geq 3$. Suppose that $W \in L^2(0, T; H^{s+1})$ and let $\mathbb{Y}_0 \in (H^s(\mathbb{T}))^4$. Then the solution $\mathbb{Y}$ to (2.34) with the initial condition $\mathbb{Y}|_{t=0} = \mathbb{Y}_0$ is such that*

$$\mathbb{Y} \in L^\infty(0, T; (H^s(\mathbb{T}))^4),$$

and

$$\|\mathbb{Y}\|_{L^\infty(0, T; (H^s(\mathbb{T}))^4)} \leq \|\mathbb{Y}_0\|_{(H^s(\mathbb{T}))^4} + C\sqrt{T}\|W\|_{L^2(0, T; H^{s+1}(\mathbb{T}))}.$$

Moreover, if $(W_1, W_2) \in (L^2(0, T; H^{s+1}))^2$ and $\mathbb{Y}_0 \in (H^s(\mathbb{T}))^4$, then the corresponding solutions $\mathbb{Y}_1$ and $\mathbb{Y}_2$ satisfy :

$$\|\mathbb{Y}_1 - \mathbb{Y}_2\|_{L^\infty(0, T; (H^s(\mathbb{T}))^4)} \leq C\sqrt{T}\|W_1 - W_2\|_{L^2(0, T; H^{s+1}(\mathbb{T}))}.$$

It remains to obtain the nonlinear equation for W . Equation (2.30) reads now

$$\begin{aligned} & F_1^2(\mathbb{Y})W + F_1(\mathbb{Y})F_2(\mathbb{Y})\mathcal{L}_i(\mathbb{Y})\{W\} + F_2(\mathbb{Y})g(t, \gamma(t, \theta)) \\ & = \mathcal{L}_e(\mathbb{Y})\{F_1(\mathbb{Y})F_2(\mathbb{Y})W + F_1^2(\mathbb{Y})\mathcal{L}_i(\mathbb{Y})W - F_1(\mathbb{Y})g(t, \gamma(t, \theta))\}, \end{aligned} \quad (2.35)$$

where F_i are given for $i = 1, 2$ by

$$F_1(\mathbb{Y}) = \frac{1 + Y_4}{\sqrt{(1 + Y_4)^2 + Y_3^2}}, \quad F_2(\mathbb{Y}) = \frac{Y_3}{\sqrt{(1 + Y_4)^2 + Y_3^2}}.$$

Similarly to Yoshihara's and Iguchi's papers, differentiating the above equation with respect to t , we infer the following equation for W :

$$\partial_t W + 2g \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} \partial_\theta W = f(g, \partial_t g, \mathbb{Y}, W, \partial_\theta W), \quad (2.36)$$

where f is such that there exists $C > 0$ such that if $\mathbb{Y}$ and g are small enough in $(L^\infty(0, T; H^s(\mathbb{T})))^4$, $W^{1,\infty}(0, T; H^{s+1/2}(\Omega))$ respectively, one has the following inequalities for any W small enough in $L^\infty(0, T; H^s) \cap L^2(0, T; H^{s+1})$:

$$\begin{aligned} \|f(\cdots, \mathbb{Y}, W, \partial_\theta W)\|_{L^2(0, T; H^s)} & \leq C \left(\sqrt{T} \|W\|_{L^\infty(0, T; H^s)} \right. \\ & \quad \left. + \|\mathbb{Y}\|_{(L^\infty(0, T; H^s))^4} \|W\|_{L^2(0, T; H^{s+1})} \right), \end{aligned} \quad (2.37)$$

$$\begin{aligned} \|f(\cdots, W_1, \partial_\theta W_1) - f(\cdots, \mathbb{Y}, W_2, \partial_\theta W_2)\|_{L^2(0, T; H^s)} & \leq C \left(\sqrt{T} \|W_1 - W_2\|_{L^\infty(0, T; H^s)} \right. \\ & \quad \left. + \|\mathbb{Y}\|_{(L^\infty(0, T; H^s))^4} \|W_1 - W_2\|_{L^2(0, T; H^{s+1})} \right), \end{aligned} \quad (2.38)$$

where the dots $\cdots$ hold for the variables $(g, \partial_t g, \mathbb{Y})$. For the sake of conciseness, we do not make explicit the expression of f in terms of F_1 and F_2 , but as in Yoshihara's and Iguchi's papers, this function has clearly the above properties.

The main difference with these works lies in the partial differential equation satisfied by $W := \partial_t X_2$. Actually, neglecting the non-linear terms of (2.36) we observe that the equation is parabolic since the symbol of $\mathcal{H} \partial_\theta$ is

$$\mathfrak{s}_{\mathcal{H} \partial_\theta}(k) = |k|, \quad k \in \mathbb{Z}.$$

Moreover one can easily check that due to the hypotheses (2.4) on g at Theorem 1 that we recall here :

$$\begin{aligned} g & \in W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+1/2}(\Omega)), \quad \|g\|_{W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+1/2}(\Omega))} \leq M, \quad \text{for a given } M > 0, \\ \forall (t, x) & \in \mathbb{R} \times \Omega, \quad g(t, x) \geq \alpha, \quad \text{for a given } \alpha > 0, \end{aligned}$$

the time-dependent operator $(\mathcal{A}_g, H^1)$ defined as

$$\mathcal{A}_g : (t, w) \in \mathbb{R}^+ \times H^1 \mapsto 2g(t) \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} \partial_\theta w,$$

is m-accretive in the sense of Kato [67] since it satisfies the following properties :

1. $D(\mathcal{A}_g) = \{u \in H^{1/2} : \mathcal{H} \partial_\theta u \in L^2\} \subset L^2$ does not depend on the time t .
2. For almost any $t > 0$, $(\mathcal{A}_g(t), H^1)$ is m-accretive. This easily comes from the fact that $\langle \mathcal{H} \partial_\theta w, w \rangle = \|w - \int_{\mathbb{T}} w\|_{H^{1/2}}^2$, therefore for any $\lambda > 0$, one has

$$\|v + \lambda \mathcal{A}_g(t)v\|_{L^2}^2 \geq \|v\|_{L^2}^2 + 4\alpha \left\| v - \int_{\mathbb{T}} v \right\|_{H^{1/2}}^2 + 4\alpha^2 \|\partial_\theta v\|_{L^2}^2 \geq \|v\|_{L^2}^2.$$

Moreover for any $\lambda > 0$, for any $f \in L^2$, the equation

$$u + \lambda \mathcal{A}_g(t)u = f,$$

has a unique solution since the bilinear form

$$a(u, v) := \int_{\mathbb{T}} u v d\theta + \lambda \int_{\mathbb{T}} \mathcal{A}_g(t)u v d\theta,$$

is continuous and coercive on $H^{1/2}$ thanks to (2.4), and thus Lax-Milgram lemma provides the existence and uniqueness of u in $D(\mathcal{A}_g)$.

3. Finally, for almost any $(t, s) \in (\mathbb{R}^+)^2$ one has

$$\mathcal{A}_g(t)v - \mathcal{A}_g(s)v = (g(t) - g(s)) \frac{2}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H} \partial_\theta v,$$

and thus once again thanks to (2.4), one has

$$\|\mathcal{A}_g(t)v - \mathcal{A}_g(s)v\|_{L^2} \leq \frac{\|g\|_{W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+1/2})}}{\alpha} |t - s| (1 + \|v\| + \|\mathcal{A}_g(s)v\|).$$

Therefore the 3 conditions of Kato's paper [67] are satisfied and thus the time-dependent equation $\partial_t w + \mathcal{A}_g(t)(w) = f$ admits a unique solution for any $f \in L^1(0, T; H^{1/2})$.

In the following, we focus on the energy estimates in order to prove the well-posedness of the quasi-linearized system, thanks to the use of a classical fixed point method.

Lemma 13 (*A priori energy estimates*). *Let $s \geq 3$ and $\alpha > 0$. Suppose that there exists a 2π -periodic solution $W \in L^\infty(0, T; H^{s+1/2}) \cap L^2(0, T; H^{s+1})$ satisfying equation (2.36) with the initial condition $W|_{t=0} = W_0$. Then there exist $M > 0$ and $T > 0$ small enough such that if $W_0 \in H^s(\mathbb{T})$ and if $\mathbb{Y}$ and g satisfy*

$$\begin{aligned} \|W_0\|_{H^s} &\leq M, \quad \|\mathbb{Y}\|_{L^\infty(0, T; H^s)} \leq M, \\ g &\in W^{1,\infty}(0, T; H^{s+1/2}) : g(t, x) \geq \alpha, \quad \forall (t, x) \in (0, T) \times \Omega, \end{aligned}$$

then the solution W satisfies :

$$\sup_{t \in (0, T)} \|W(t, \cdot)\|_{H^{s+1/2}} + \|W\|_{L^2(0, T; H^{s+1})} \leq M.$$

Démonstration. The proof is standard, thanks to the embedding $H^s \hookrightarrow L^\infty$ for any $s > 1/2$ and using the fact that

$$\langle W, \mathcal{H} \partial_\theta W \rangle = \|W - \bar{W}\|_{H^{1/2}}^2.$$

More precisely, multiplying first equation (2.36) by W and integrating by part in the space variable lead to

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|W\|_{L^2}^2 + \alpha \|W - \bar{W}\|_{H^{1/2}}^2 &\leq \frac{d}{dt} \|W\|_{L^2}^2 + \int_{\mathbb{T}} g \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} W \mathcal{H} \partial_\theta W d\theta, \\ &\leq \int_{\mathbb{T}} |fW| d\theta, \end{aligned}$$

from which we infer that for M and T small enough,

$$\sup_{t \in (0, T)} \|W(t, \cdot)\|_{L^2} \leq M, \quad \|W\|_{L^2(0, T; H^{1/2})} \leq M.$$

Similarly, multiplying by $\mathcal{H}\partial_\theta W$ we infer that for M small enough :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|W - \bar{W}\|_{H^{1/2}}^2 + \frac{1}{2} \alpha \|W - \bar{W}\|_{H^1}^2 \leq \int |f \mathcal{H}\partial_\theta W| d\theta,$$

and thus we infer that for M and T small enough,

$$\sup_{t \in (0, T)} \|W(t, \cdot)\|_{H^{1/2}} \leq M, \quad \|W\|_{L^2(0, T; H^1)} \leq M.$$

Deriving until the order s the equation (2.36) with respect to θ , and denoting by $Z := \partial_\theta^s W$ we obtain

$$\partial_t Z + 2g \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H}\partial_\theta Z = G,$$

where the right hand side is in $L^2(0, T; L^2)$ according to (2.37). The estimations

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_{\mathbb{T}} |GZ| d\theta dt &\leq \|G\|_{L^2(0, T; L^2)} \|Z\|_{L^2(0, T; L^2)}, \\ &\leq (M + \sqrt{T}) \|Z\|_{L^2(0, T; H^1)}^2, \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_{\mathbb{T}} |G \mathcal{H}\partial_\theta Z| d\theta dt &\leq \|G\|_{L^2(0, T; L^2)} \|Z\|_{L^2(0, T; H^1)}, \\ &\leq (M + \sqrt{T}) \|Z\|_{L^2(0, T; H^1)}^2, \end{aligned}$$

imply that for M and T small enough,

$$\sup_{t \in (0, T)} \|Z(t, \cdot)\|_{H^{1/2}} \leq M, \quad \|Z\|_{L^2(0, T; H^1)} \leq M,$$

which ends the proof. $\square$

The contraction estimates are obtained in the similar manner.

Definition 14. Let $M > 0$.

We denote by $\mathcal{V}_M$ the subspace of $L^\infty(0, T; H^{s+1/2}) \cap L^2(0, T; H^{s+1})$ defined by

$$\mathcal{V}_M = \left\{ u \in L^\infty(0, T; H^{s+1/2}) \cap L^2(0, T; H^{s+1}) : \sup_{t \in (0, T)} \|u(t, \cdot)\|_{H^{s+1/2}} \leq M, \quad \|u\|_{L^2(0, T; H^{s+1})} \leq M \right\}.$$

For the sake of conciseness, we leave the proof of the following lemma to the reader, since it is very similar to the above *a priori* estimates.

Lemma 15. Let Φ be the mapping from $L^\infty(0, T; H^{s+1/2}) \cap L^2(0, T; H^{s+1})$ into itself defined by $\Phi(U) := W$, where W is the solution to

$$\partial_t W + 2g \frac{1}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H}\partial_\theta W = f(g, \partial_t g, \mathbb{Y}, U, \partial_\theta U). \quad (2.39)$$

There exist M and T small enough such that Φ is a continuous and contracting mapping from $\mathcal{V}_M$ into itself.

Using the above lemmas 12–13–15 leads straightforwardly to the following theorem, thanks to a classical application of the fixed point theorem.

Theorem 16. *Let $s \geq 3$. Let $g \in W^{1,\infty}(0, T; H^{s+1/2}(\Omega))$, such that*

$$\forall (t, x) \in (0, T) \times \Omega, \quad g(t, x) \geq \alpha > 0.$$

There exists $M > 0$ and $T > 0$ small enough such that for $\mathbb{Y}_0 \in (H^s(\mathbb{T}))^4$ and $W_0 \in H^{s+1/2}(\mathbb{T})$ satisfying

$$\|\mathbb{Y}_0\|_{H^s} \leq M, \quad \|W_0\|_{H^{s+1/2}} \leq M.$$

Then, the quasilinearized problem (2.34)–(2.36) with the initial condition $(\mathbb{Y}, W)|_{t=0} = (\mathbb{Y}_0, W_0)$ admits a unique solution $(\mathbb{Y}, W)$ such that

$$\mathbb{Y} \in L^\infty(0, T; H^s), \quad W \in \mathcal{V}_M. \quad (2.40)$$

In order to obtain the well-posedness of the initial free boundary problem, it remains to show that (Y_1, Y_2) are effectively the (X_1, X_2) solutions to problem (2.29)–(2.30). This is quite obvious since the first two equations of (2.34) imply that (2.29) is satisfied. Moreover, at the initial time W satisfies equation (2.35) and by construction of the equation for $\partial_t W$ this equality is propagated at any time. Since we clearly have $W = \partial_t Y_2$, $Y_3 = \partial_\theta Y_1 - Y_2$ and $Y_3 = \partial_\theta Y_2 + Y_1$, we infer that Y_1 and Y_2 satisfy (2.29)–(2.30).

2.4 Numerical methods and simulations

In this section, we describe the first order 2D-Cartesian method used to solve Problem (2.1) in the Eulerian formalism. This means that the membrane location is detected by the zero of a level set function ψ , which satisfies the transport equation :

$$\partial_t \psi + v \cdot \nabla \psi = 0, \quad (2.41)$$

where the velocity v is extended from $\nabla \sigma|_{\Gamma_t}$ as follows :

$$\nabla \psi \cdot \nabla v = 0, \quad v|_{\{\psi(t,x)=0\}} = \nabla \sigma|_{\{\psi(t,x)=0\}}, \quad (2.42)$$

instead of equation (2.1e), all the other equations of (2.1) remaining unchanged. The numerical computation is based on level set techniques [95] and finite-difference methods on Cartesian grids. The discretized differential operators are derived from centered stencils, on each subdomain delimited by the interface, using the ghost-fluid method [39, 49]. The static subproblems (2.1a)–(2.1b) and (2.1c)–(2.1d) are approximated by methods with first and second order of accuracy, respectively.

The keypoint resides in the superconvergence property of the numerical scheme, which makes it possible to get the solution and its gradient at the same order of accuracy. Hence the protrusion velocity, which is driven by the gradient of the inner solution, is first order accurate, leading to the first order accuracy of the overall method thanks to a well-suited velocity extension. It is presented as follows :

- Poisson-Neumann problem (2.1a)–(2.1b) in the exterior area (*ligands*),
- Poisson-Dirichlet problem (2.1c)–(2.1d) in the interior area (*signal*),
- Extension of the velocity (2.42) solve the transport of the level set function (2.41).

We first give the different numerical schemes used to solve each subproblem, and then we provide some convergence results, with observations about the relevance of Hypothesis (2.4). Finally, some numerical simulations are presented with a source satisfying Hypothesis (2.4), that make appear the invadopodia or pseudopodia-like protrusion formations.

Notation 17. *The Cartesian grid is the natural choice to avoid remeshing at each time step, as the interface evolves, in particular for parallelization purposes. Throughout the paper, the following notations are used :*

- *The space steps δx and δy are denoted by h and such that*

$$h = \delta x = \delta y.$$

Thus, an accuracy of order p in space must be interpreted as an accuracy at the rate p , like $\mathcal{O}(h^p)$.

- *The time step is denoted by δt and the time discretization is defined by*

$$t^n = n \delta t.$$

- *The discretized differential operators are denoted by Δ^h , ∇^h and $\partial_{\mathbf{n}}^h$ for the Laplacian operator Δ , the gradient ∇ and the normal derivative $\partial_{\mathbf{n}}$, respectively.*
- *The grid nodes are denoted by $x_{i,j}$,*
- *$\varphi_{i,j}^n$ denotes the approximation at the point $(t^n, x_{i,j})$ of any function φ defined on Ω ,*
- *Ω^h denotes the set of grid nodes,*
- *$\mathcal{O}_{t^n}^{e,h}$ and $\mathcal{O}_{t^n}^{i,h}$ stand for the sets of grid nodes $(t^n, x_{i,j})$ where $\psi_{i,j}^n > 0$ and $\psi_{i,j}^n < 0$, respectively.*
- *c^h , σ^h , ψ^h and $\mathbf{n}^h$ are the numerical approximations of c^* , σ , ψ and $\mathbf{n}$,*
- *$\Gamma_{t^n}^h$ is the set of the intersections of the grid axes and the level 0 of the numerical level set function ψ^h at the time t^n ,*
- *When j (and n) does not play a role in the numerical stencils, we write φ_i and x_i instead of $\varphi_{i,j}^n$ and $x_{i,j}$ to lighten the formulas.*

2.4.1 Static subproblems

We first present the numerical methods used to tackle the static problems (2.1a)-(2.1b) and (2.1c)-(2.1d). They are built thanks to the ghost fluid method (see Fedkiw *et al.* [39] for more details), computing the ghost values with linear extrapolations.

Laplace operator discretization

The Laplace operator is discretized direction by direction. The quantity u^h generically denotes c^h or σ^h , depending on whether the outer problem or the inner problem is considered. At the *regular points*, far from the interface, the second order derivatives are discretized with the usual centered stencil (as mentionned before, j is omitted) :

$$\partial_{xx}^h u_i^h = \frac{u_{i+1}^h - 2u_i^h + u_{i-1}^h}{h^2}, \quad \text{at the regular points.} \quad (2.43)$$

Near the interface the centered discretization is not possible since one of the neighbors is on the other side of the interface. At this point, the value is called *ghost value* and is linearly extrapolated. For instance, the scheme for the second x -derivative in figure 2.7 is given by

$$\partial_{xx}^h u_i^h = \frac{2}{\theta_x(1+\theta_x)h^2} u_{\Gamma^h} - \frac{2}{\theta_x h^2} u_i^h + \frac{2}{(1+\theta_x)h^2} u_{i+1}^h, \quad \text{near } \Gamma^h, \quad (2.44)$$

where $\theta_x h$ denotes the distance of the point x_i to the numerical interface Γ^h in the x -axis direction. If the case $\theta_x = 1$ occurs, we have $u_{\Gamma^h} = u_{i-1}^h$. The scheme (2.44) is then equivalent to the standard 3-point

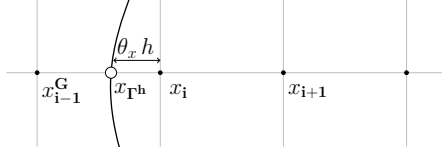


FIGURE 2.7 – Ghost-Fluid method for the points near the interface.

stencil scheme (2.43). Conversely, if $\theta_x = 0$, the point x_i is an interface point and does not belong to the considered domain. It is worth noting that linear extrapolations give a nonconsistent operator near the interface while it is second order accurate at the regular points.

Exterior static problem (2.1a)-(2.1b) with a Neumann boundary condition.

The main difficulty lies in the computation of the interface values c_{Γ^h} –denoted by u_{Γ^h} in (2.44)– from the Neumann condition. The flux condition at the interface is discretized by evaluating the derivatives of c^h on Γ^h , where ∇^h is not defined. We therefore introduce new operators $\partial_x^{\Gamma^h}$ and $\partial_y^{\Gamma^h}$, that are directly or indirectly computed from other grid points, depending on whether the interface point belongs to the x -axis or to the y -axis. The key point lies in the *stencil continuity* that avoids introducing new unknowns on the interface. In Fig. 2.8, the point A is on the y -axis and the *indirect* x -derivative $\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^A$

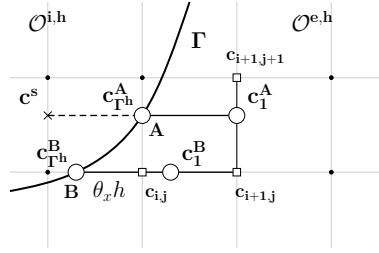


FIGURE 2.8 – Continuity of the interface x -derivative.

is computed at the order 1 from the values $c_{\Gamma^h}^A$ and c_1^A , still using the ghost fluid method and linear extrapolation :

$$\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^A = \frac{c_1^A - c^s}{2h} = \frac{c_1^A - c_{\Gamma^h}^A}{h},$$

where c^s is a ghost value, which is extrapolated at the order 2 from $c_{\Gamma^h}^A$ and c_1^A . The intermediate value c_1^A is then interpolated at the order 2 from the known values $c_{i+1,j}$ and $c_{i+1,j+1}$. To ensure the continuity in the stencil arrangements, at the points A and B for instance, the *direct* x -derivative $\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^B$ is computed in the same way :

$$\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^B = \frac{c_1^B - c_{\Gamma^h}^B}{h},$$

where the intermediate value c_1^B is interpolated from the known values $c_{i,j}$ and $c_{i+1,j}$, which gives

$$\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^B = \frac{-c_{\Gamma^h}^B + \theta_x c_{i,j} + (1 - \theta_x) c_{i+1,j}}{h}.$$

Thus, if θ_x tends to 0, both points $x_{\Gamma^h}^A$ and $x_{\Gamma^h}^B$ converge towards the point $x_{i,j}$ and both stencils of $\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^A$ and $\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h}^B$ tend to

$$\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h} = \frac{c_{i+1,j} - c_{i,j}}{h},$$

which defines the stencil continuity. An example of complete stencil is shown in Fig. 2.9.

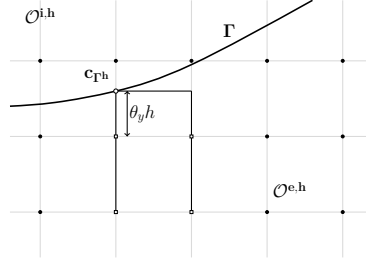


FIGURE 2.9 – Complete stencil for the discretization of the Neumann boundary condition.

The flux condition (2.1b) on the interface is then given by

$$\partial_x^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h} n_x^{\Gamma^h} + \partial_y^{\Gamma^h} c_{\Gamma^h} n_y^{\Gamma^h} = -g^{\Gamma^h}, \quad (2.45)$$

where g^{Γ^h} is known at the order 1 at least. The normal components $n_x^{\Gamma^h}$ and $n_y^{\Gamma^h}$ are interpolated at the order 2. Thus, the required value c_{Γ^h} is obtained from (2.45) and can be introduced in expression (2.44) to compute the numerical solution in the exterior domain.

Note that this approach can be extended to a second order accurate method, as proposed by Cisternino and Weynans in [29], by using quadratic extrapolations for both Laplace operator and Neumann condition discretizations. In this case, the Laplace operator discretization is the well-known Shortley-Weller scheme [113] that is consistent of order 1 near the interface. As regards the boundary condition discretization, our continuous approach is different from the approach of Cisternino and Weynans. It avoids considering new interface unknowns and is stable when the interface is very close to a grid point.

Interestingly, the second order method is superconvergent : the gradient of the solution is also second order accurate. Similarly, the first order method used in this study is superconvergent : the gradient of the solution is also first order accurate.

Interior static problem with a Dirichlet boundary condition.

The interface value σ_{Γ^h} is directly obtained from the Dirichlet boundary condition if the data is exactly known on the interface. This case has been studied by Gibou *et al.* in [49]. In particular, the authors numerically highlighted that the use of an inconsistent scheme near the interface does not obstruct the second order accuracy of the method.

In the case of the interior problem, that stands for the signal diffusion, the datum is not exact but implicitly known from the exterior approximated field c^h . As the exterior field is first order accurate, the second order method for the interior problem also generates a first order solution. However, the computation of σ_{Γ^h} from c^h thanks to a linear extrapolation seems to ensure the transmission of the superconvergence property from the outer solution to the inner solution. Hence, the solution and its gradient, the protrusion velocity, are first order accurate, which is the essential aspect to get the overall first order method. This velocity $\mathbf{v}^h$ is computed with

$$\partial_x^h u_i = \frac{u_{i+1} - u_{i-1}}{2h}, \quad \text{at the regular points of } \mathcal{O}^{i,h}, \quad (2.46)$$

$$\partial_x^h u_i = \frac{u_{i+1} - u_i}{h}, \quad \text{in } \mathcal{O}^{i,h}, \text{ near } \Gamma, \quad (2.47)$$

where (2.47) is a usual first order discretization of the first derivative at the point near the interface. In coherence with the computation of σ^h , it is built with the ghost fluid method and linear extrapolations of the ghost values.

2.4.2 Issues of the dynamics : interface location and velocity extension

At each numerical time, the coupling of the exterior and the interior problems gives the velocity of the interface. Then, the level set function is advected using the usual forward Euler scheme. The gradient of ψ is discretized with the second order upwind scheme (also called LUD or Beamer-Warming method [121]), which is less dispersive than the first order upwind scheme and therefore ensures a better volume conservation. Then, two main issues arise. As the interface moves, we need first to update at each time step the values of θ_x and θ_y , that are used to solve the static problems. Secondly, the velocity, which is defined only in the inner area must be extended to transport the level set function in an appropriate way.

Computation of the distance to the interface

Let x_i be a grid point near the interface. The quantities $\theta_x h$ and $\theta_y h$ are the distances of the point x_i to the interface Γ^h in the x -axis and y -axis directions. Computing these distances with a second order accuracy preserves the first order accuracy of the interface location and the normal vector. This means that θ_x and θ_y should be computed at the order 1 at least. For instance, the computation of θ_x is therefore given by

$$\theta_x = \frac{\psi_i}{\psi_i - \psi_{i-1}}, \quad \text{if } x_{\Gamma^h} \in [x_{i-1}, x_i], \quad (2.48)$$

$$\theta_x = \frac{-\psi_i}{\psi_{i+1} - \psi_i}, \quad \text{if } x_{\Gamma^h} \in [x_i, x_{i+1}], \quad (2.49)$$

where ψ_i and ψ_{i-1} in (2.48), or ψ_i and ψ_{i+1} in (2.49) are of opposite sign.

Velocity extension

The extension of the velocity is a crucial point of the numerical method. The level set function can be transported without generating discontinuities near the interface only if the velocity field is smoothly defined across the interface and on the whole domain. It therefore has to be extended on each area, from the interface. Several ways of extending the velocity beyond the interface are possible. For instance, we can mention the *fast marching method*, introduced by Adalsteinsson *et al.* in [2] or some *narrow band* approaches with level set reinitialization, as in [85]. In this study, we use a PDE method that is consistent with our overall PDE-based approach and avoids the time-consuming process of level set reinitialization at each time step. More precisely, we generate an extended velocity field $\mathbf{w}$ in the whole domain by solving

$$(\nabla \psi \cdot \nabla) \mathbf{w} = 0, \quad \text{on } \Omega, \quad (2.50)$$

$$\mathbf{w} = \mathbf{v}, \quad \text{on } \Gamma, \quad (2.51)$$

which means that each component of the extended velocity will be constant along the normal directions. The equation is discretized component by component, introducing the discrete gradient operator $\nabla^{\mathcal{E}}$, which is based on *upwind* derivatives (from the interface to the rest of the area). For example, to compute the x -component of the extended velocity w_x^h near the interface, as shown in Figure 2.10, we solve

$$\partial_x^{\mathcal{E}} w_{x,i}^h = \frac{v_{x,\Gamma^h}^h - w_{x,i}^h}{\theta_x h},$$

where v_{x,Γ^h}^h is linearly extrapolated from the values of v_x^h in $\mathcal{O}^{i,h}$. The classical first order upwind derivatives are used at the other points of $\mathcal{O}^{i,h}$ and $\mathcal{O}^{e,h}$. This method results in a first order extended velocity.

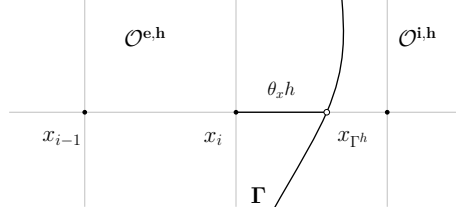


FIGURE 2.10 – Example of a forward upwind x -derivatives near the interface.

2.4.3 Numerical validations

We simultaneously present two test-cases in order to validate the numerical method and give convergence results. The computational domain is $[-0.5, 0.5]^2$. The linear systems are inverted thanks to a BiCGStab method. The main difficulty in validating the numerical method lies in the unavailability of any analytical solution, due to the strong non-linearity of the problem. We therefore compare each solution to a reference solution that is performed on a 500×500 mesh. Errors are computed at the final time $T = 1$, when they are supposed to be maximal. Note that errors on ψ^h are computed on a tubular area around the interface Γ^h , so that the ridges generated by the velocity extension are avoided and do not disturb the convergence rate computation. For both cases, we define ψ at the initial time as the signed-distance function of level 0 the circle of center $(0, 0)$ and radius 0.3. At each numerical time, the boundary data are given by

- test-case 1 :

$$\forall (r, \theta) \in \Gamma, \quad g_1(r, \theta) = \begin{cases} 0.05 + 3 \exp\left(\frac{0.1}{(\theta + \frac{10\pi}{15})(\theta + \frac{8\pi}{15})}\right) & \text{if } \frac{-10\pi}{15} < \theta < \frac{-8\pi}{15}, \\ 0.05 + 2 \exp\left(\frac{0.1}{(\theta + \frac{7\pi}{15})(\theta + \frac{5\pi}{15})}\right) & \text{if } \frac{-7\pi}{15} < \theta < \frac{-5\pi}{15}, \\ 0.05 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (2.52)$$

- test-case 2 :

$$\forall (x, y) \in \Gamma, \quad g_2(x, y) = 0.1 [2 + \cos(3\pi(x + y)) \cos(\pi(x + 0.3))]. \quad (2.53)$$

At each time, the functions g_1 and g_2 satisfy the hypothesis (2.4), as shown in Figure 2.11 at the initial time.

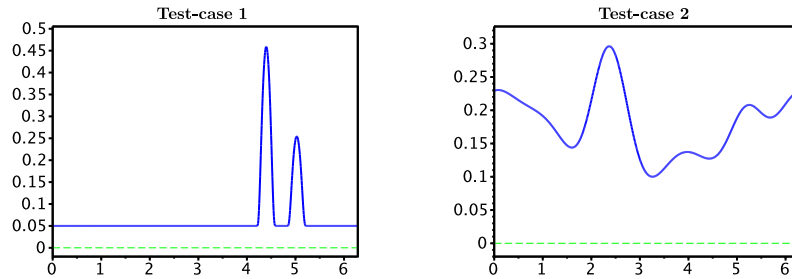


FIGURE 2.11 – Functions g^0 with respect to θ .

Plots of the reference solutions σ^h at $t = 1$ (after 970 time steps for Test-case 1, 601 time steps for Test-case 2) are provided in Fig. 2.12 and give the general shapes of the cell at the end of each simulation. The convergence results are given on Table 2.1 and in Figure 2.13. For both problems, we observe a first

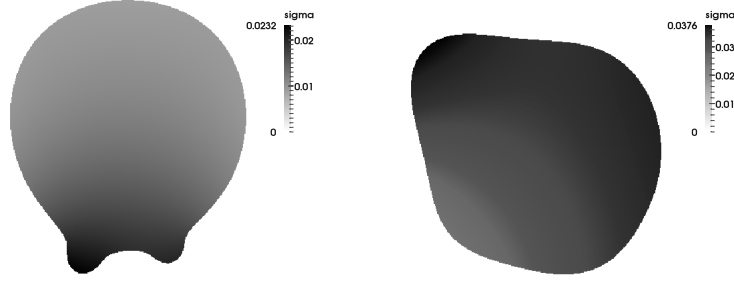


FIGURE 2.12 – Plots of σ^h at $t=1$ for test-cases 1 (left) and 2 (right).

mesh	N	c^h error L^∞	order	σ^h error L^∞	order	ψ^h error L^∞	order	$\mathbf{n}^h$ error L^∞	order
test-case 1									
32×32	17	$3.519 \cdot 10^{-3}$	-	$2.755 \cdot 10^{-3}$	-	$5.921 \cdot 10^{-3}$	-	$3.453 \cdot 10^{-1}$	-
48×48	32	$2.424 \cdot 10^{-3}$	0.92	$1.600 \cdot 10^{-3}$	1.34	$1.018 \cdot 10^{-2}$	-1.34	$2.042 \cdot 10^{-1}$	1.30
72×72	59	$2.521 \cdot 10^{-3}$	0.41	$1.348 \cdot 10^{-3}$	0.88	$4.395 \cdot 10^{-3}$	0.37	$1.528 \cdot 10^{-1}$	1.01
108×108	105	$1.928 \cdot 10^{-3}$	0.49	$1.372 \cdot 10^{-3}$	0.57	$3.608 \cdot 10^{-3}$	0.40	$1.147 \cdot 10^{-1}$	0.91
162×162	188	$1.343 \cdot 10^{-3}$	0.59	$9.789 \cdot 10^{-4}$	0.64	$1.778 \cdot 10^{-3}$	0.74	$7.431 \cdot 10^{-2}$	0.95
243×243	339	$5.417 \cdot 10^{-4}$	0.92	$3.851 \cdot 10^{-4}$	0.97	$1.146 \cdot 10^{-3}$	0.81	$6.039 \cdot 10^{-2}$	0.86
test-case 2									
32×32	11	$3.433 \cdot 10^{-3}$	-	$1.448 \cdot 10^{-3}$	-	$9.957 \cdot 10^{-3}$	-	$8.384 \cdot 10^{-2}$	-
48×48	21	$2.129 \cdot 10^{-3}$	1.18	$1.044 \cdot 10^{-3}$	0.81	$4.121 \cdot 10^{-3}$	2.18	$4.492 \cdot 10^{-1}$	1.54
72×72	36	$1.558 \cdot 10^{-3}$	0.97	$6.814 \cdot 10^{-4}$	0.93	$2.833 \cdot 10^{-3}$	1.55	$2.932 \cdot 10^{-2}$	1.30
108×108	64	$9.646 \cdot 10^{-4}$	1.04	$4.339 \cdot 10^{-4}$	0.99	$2.093 \cdot 10^{-3}$	1.28	$2.682 \cdot 10^{-2}$	0.94
162×162	114	$5.679 \cdot 10^{-4}$	1.11	$2.671 \cdot 10^{-4}$	1.04	$1.127 \cdot 10^{-3}$	1.34	$1.430 \cdot 10^{-2}$	1.09
243×243	207	$2.952 \cdot 10^{-4}$	1.21	$1.636 \cdot 10^{-4}$	1.08	$5.979 \cdot 10^{-4}$	1.39	$1.594 \cdot 10^{-2}$	0.82

TABLE 2.1 – Numerical errors and convergence rates for Test-cases 1 and 2.

order numerical convergence for the unknowns c^h , σ^h and ψ^h , in maximum norm. More surprising, the normal vector $\mathbf{n}^h$ is also close to be first order accurate. Again, the overall first order accuracy results from the superconvergence properties and their transmission from the Neumann problem to the Dirichlet problem. They also seem to be preserved by the dynamics. Moreover, the normal vector, which is implied in the Neumann problem, seems to depend only on the velocity accuracy, which makes it possible for the coupling to be consistent. The details will be further studied in forthcoming work [47].

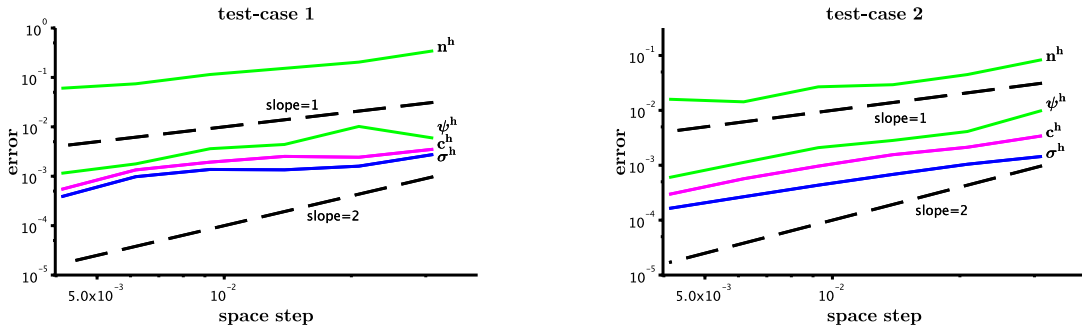


FIGURE 2.13 – Convergence curves in L^∞ -norm.

The divergence-free velocity imposes a theoretical volume conservation, which is preserved accurately

by the scheme (see Figure 2.14), since variations are lower than 0.1%.

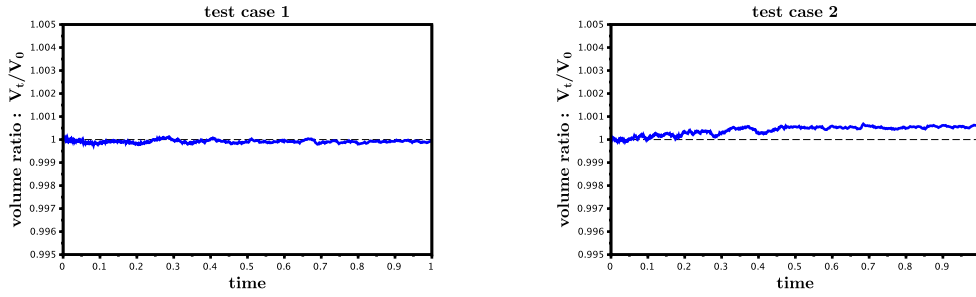


FIGURE 2.14 – Volume conservation.

In order to stress Hypothesis (2.4), we perform the same simulations just by adding a constant (-0.1) to the data g_1 and g_2 given by (2.52) and (2.53). These new data do not verify the positivity condition and instabilities appear on the interface, at some locations where the boundary data is negative or null (Figures 2.15–2.16). In particular, Figure 2.15 shows that, for Test-case 2, g_2 is null at the point $\theta \simeq 3.26$

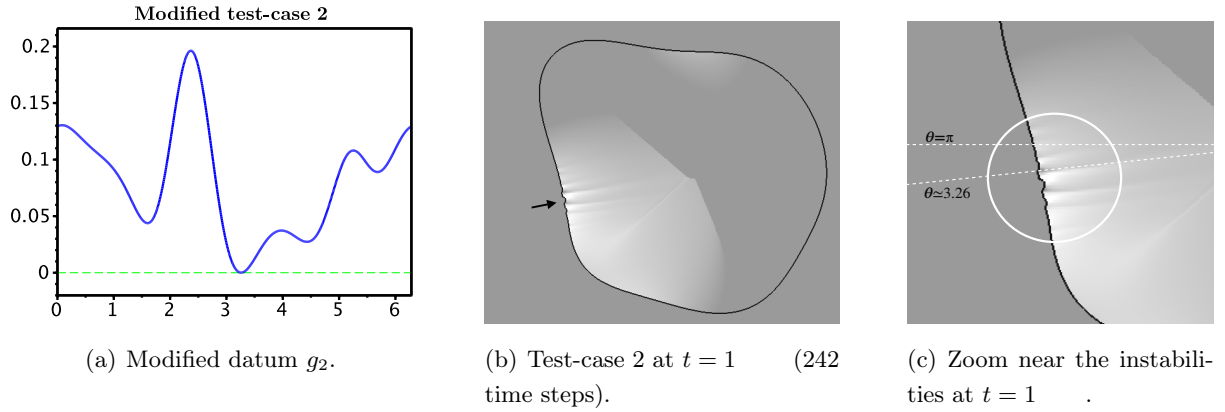


FIGURE 2.15 – Modified datum g_2 and numerical instabilities due to the violation of the hypothesis (2.4). Light areas indicate higher contraction velocities. Black arrows show instabilities. In Fig. 2.15(c), the zoom shows that instabilities occur in the region where the datum vanishes.

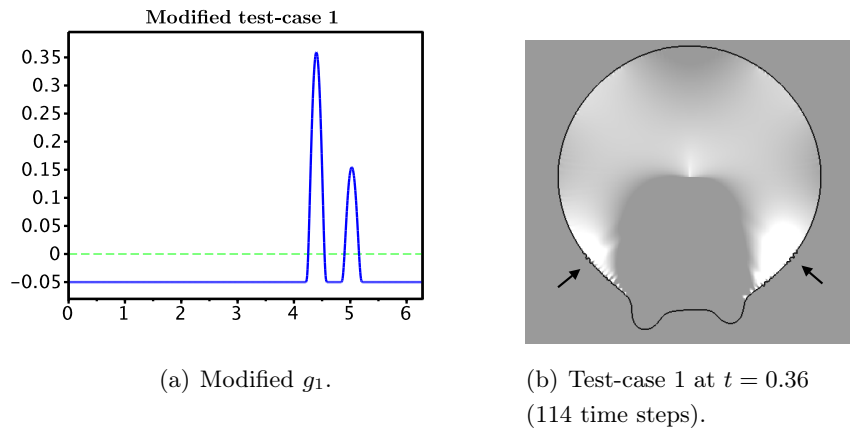


FIGURE 2.16 – Modified datum g_1 and numerical instabilities due to the violation of the hypothesis (2.4). Light areas indicate higher contraction velocities. Black arrows show instabilities.

and it can be seen in Figure 2.15(b) that instabilities appear around this position and propagate along the

interface. As regards Test-case 1, g_1 does not verify the condition of well-posedness on large areas and the instabilities appear, especially in the regions where the contraction velocity is higher as depicted by the white areas in Fig. 2.16(b). These observations seem to validate numerically Hypothesis 2.4 of strict positivity as a necessary condition for well-posedness.

2.4.4 Biological model behavior : invadopodia and pseudopodia simulations

We present some visualizations of protusion formation, invadopodia and pseudopodial structures, in order to study some behaviors of the model.

Problem 1 : invadopodia.

The initial cell is an ellipse of radii 0.4 and 0.15. The exterior medium is assumed to be homogeneously composed of extracellular matrix, whose concentration value is constant and included with the MMP concentration in the time-dependent function g , given as the trace on Γ of

$$\forall (r, \theta) \in \Omega, \quad G(r, \theta) = \begin{cases} 0.001 + \exp\left(\frac{0.1}{(\theta + \frac{9\pi}{16})(\theta + \frac{7\pi}{16})}\right) \exp(-0.2t) & \text{if } \frac{-9\pi}{16} < \theta < \frac{-7\pi}{16}, \\ 0.001 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (2.54)$$

The time exponential simulate the decrease in MMP concentration (while the front of the protrusion moves away from the cell nucleus), leading to the expected stabilization of the protrusion. The simulation is performed on a 1000×1000 mesh until the final time $T = 6$, for 476 time steps. We can observe the formation and growth of the invadopodium (Fig. 2.17(a)-2.17(d)). As the MMPs are very localized, the ligands are locally produced and accumulate along the protrusion (Fig. 2.17(e)). As expected, they create a gradient of the cytoplasmic signal at the invadopodium (Fig. 2.17(f)), resulting in its growth. The cell contracts in the areas that are not protrusive. This observation is supported by the normal velocity values, that show protrusive and contraction areas. This phenomenon can be mathematically explained by the divergence-free velocity, which results in a constant volume of the cell (Fig. 2.18). As the protrusion occurs only on a small area of the interface, the contraction area is large and the contraction velocities are weak. Consequently, the contraction movement is barely perceptible. Note that, by construction and in addition to the decrease in MMP concentration, the boundary data g behaves as if the area of MMP accumulation expands on the membrane as the protrusion extends. As a result, the protrusion velocity vanishes, indicating the tendency to invadopodium stabilization (Fig. 2.19).

Problem 2 : pseudopodia-like projection.

For the pseudopodia simulation, we use the model including modifications given by (2.2). The initial cell is an ellipse of radii 0.24 and 0.14, and center $(-0.15, 0)$. The simulation is performed with the data g given by

$$g(-0.5, y) = 0.1, \quad g(0.5, y) = 0.4 \quad \forall y \in [-0.5, 0.5], \quad (2.55a)$$

$$g(x, -0.5) = g(x, 0.5) = 0.25 + 0.3x, \quad \forall x \in [-0.5, 0.5]. \quad (2.55b)$$

The localization function κ is given at each time t^n as a function of σ :

$$\kappa^n = 0.001 + 0.05 (1 + \tanh(\lambda(\sigma^n - \bar{\sigma}^n))). \quad (2.56)$$

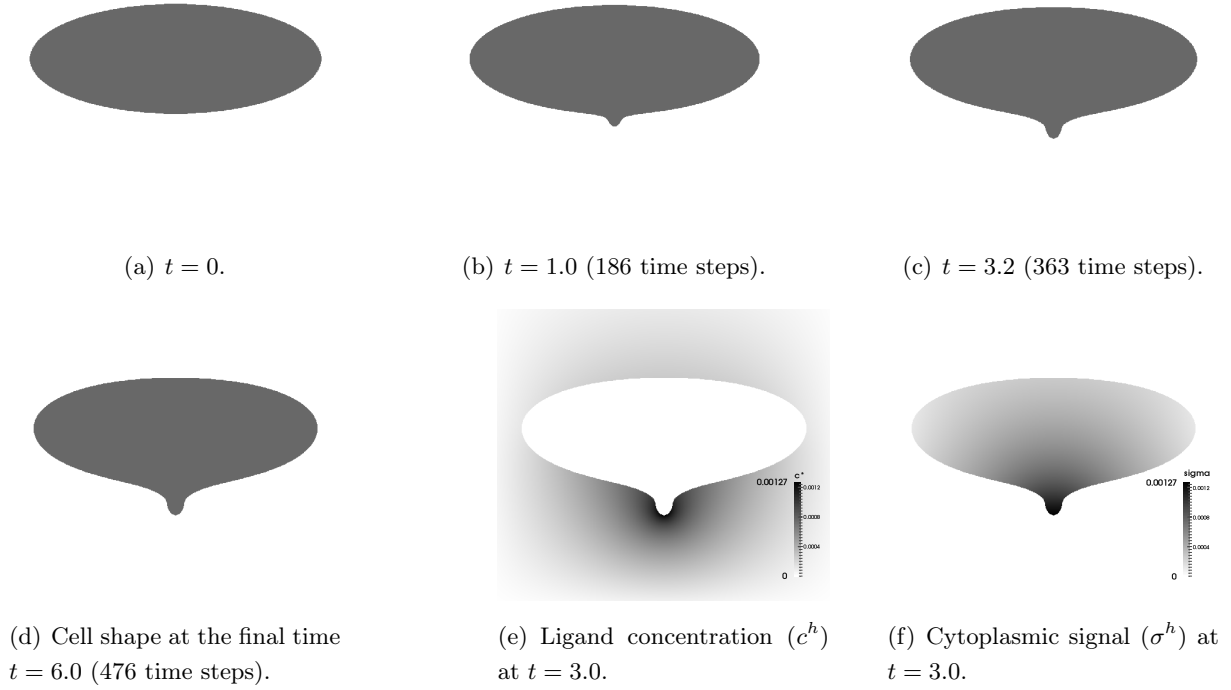


FIGURE 2.17 – Simulation of an invadopodium formation.

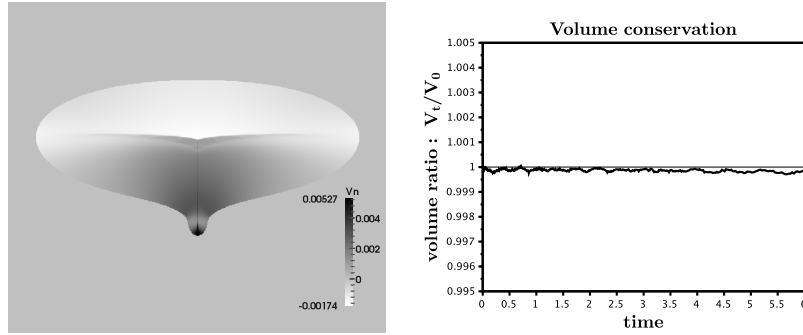


FIGURE 2.18 – Normal velocity ($t = 6.0$) and volume conservation with respect to time. **Left** : the dark areas are for outcoming velocity (protrusion), the light areas are for incoming velocity (contraction). **Right** : The variations in volume are less than 0.03%.

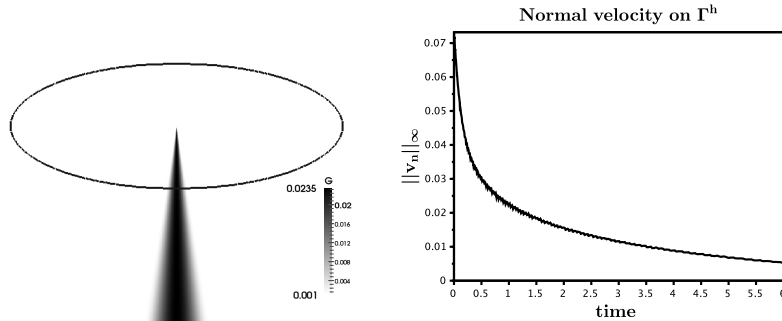


FIGURE 2.19 – Stabilization of the invadopodium (right), related to the time-dependent boundary data, given at each time by the trace of G (left).

The signal σ gives the polarization of the cell, generated by the external gradient, and the direction of the protrusion. However the velocity can exist only in the area where the proteins required for the actin

polymerization are located, which is described by (2.56). The threshold $\bar{\sigma}^n$ delimits the areas with and without proteins. As these areas evolve as the protrusion grows, we define $\bar{\sigma}$ as a time-dependent linear interpolation of the extrema of σ :

$$\bar{\sigma}^n = (0.2 - 0.03 t^n) \sigma_{min} + (0.8 + 0.03 t^n) \sigma_{max}.$$

The slope of the curve at the limit of both areas is given by the parameter λ also defined from the extrema of σ :

$$\lambda = \frac{10}{\sigma_{max} - \sigma_{min}}.$$

The simulation is performed on a 500×500 grid until the final time $T = 5$, for 320 time steps. We provide plots of the cell shape during the simulation in Figure 2.20. The blood vessel is on the right edge

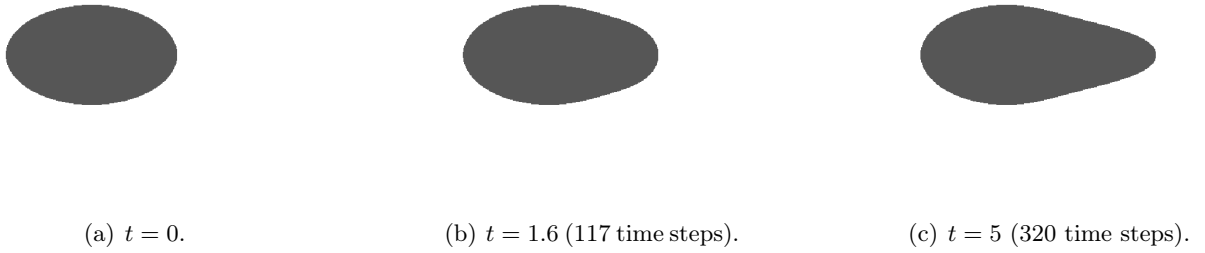


FIGURE 2.20 – Simulation of pseudopodia formation.

of the computational domain. The gradient of chemoattractant polarizes the cell from the left to the right, that leads to the formation of the protrusion on the right of the cell and to its growth towards the blood vessel. The pseudopodium width depends only on the definition of the localization function κ and more precisely on the threshold $\bar{\sigma}$. Since the velocity is not divergence-free, the pseudopodium growth results in an increased volume (Fig. 2.21(a)). As the cell elongates on a wide leading front, the distribution of the signal spreads out and the normal velocity decreases (Fig. 2.21(b)).

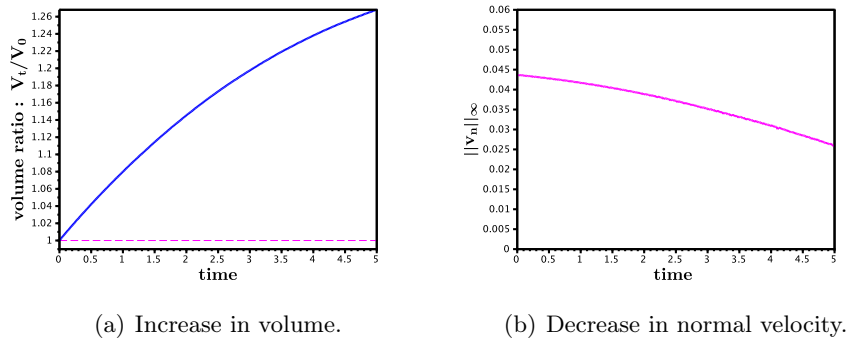


FIGURE 2.21 – Behavior of the model for pseudopodia formation.

2.5 Discussion and perspectives

Our *core* model for protrusion formation under external gradient, takes the cytoplasmic membrane into account as a free boundary. It has been proved that the free boundary problem is well-posed under

the sign condition (2.4) that has been numerically validated. The consistency of the numerical method is based on superconvergence properties of the scheme that are not all well understood and that will be specifically studied in a future work [47]. Roughly speaking the gradient of the numerical solutions to the static subdomains problems are at the same order of the solutions themselves, which prevents loss of accuracy.

Numerical simulations provide protrusion-like shapes, validating the derivation of the model. We emphasize that these are the first steps towards a precise description of cell protrusion formation. In the case of invadopodia, cytoplasmic and membrane dynamics of MMPs remain to be explored to obtain a realistic time-dependent function g , in the purpose, for instance, to calibrate the model or study the stabilization of invadopodia, as in [108]. The issue of the divergence-free velocity also arises : does the cell deform at constant volume or is the membrane extended ? Regarding pseudopodia, it seems easier to get a realistic boundary data since it just corresponds to the concentration of chemoattractant released by the neighboring blood vessel. Moreover, numerical simulations are more straightforward because larger protrusions require less grid refinement and generate less numerical instabilities. However, the issue of the cell polarization and the cytoplasmic protein distribution, that is roughly approximated by the function κ in our study, also remains to deepen.

Note that in order to achieve a complete migratory behavior, it should be necessary to introduce many other biological processes, especially cell-collagen adhesions and myosin-induced contractility. Then we could obtain more realistic simulations by combining pseudopodia and invadopodia for a cell that would migrate in a matrix of collagen fibers. In conclusion, we have proposed and studied theoretically and numerically a *core* model that is a new step in the modeling of protrusion formation at the cellular level. This topic is the cornerstone of the cell migration understanding, especially as regards the cancer cell invasion and migration. However, many biological issues, such as MMPs and cell polarization dynamics or velocity definition, and mathematical issues, like 3D-analysis and numerical analysis, remain to be further studied.

Acknowledgements

This study has been carried out with financial support from the JSPS Core to Core program Advanced Research Networks.

O.G and C.P has been partly supported by the French National Research Agency (ANR) in the frame of the "Investments for the future" Programme IdEx Bordeaux - CPU (ANR-10-IDEX-03-02).

Numerical simulations presented in this paper were carried out using the PLAFRIM experimental testbed, being developed under the Inria PlaFRIM development action with support from LABRI and IMB and other entities : Conseil Régional d'Aquitaine, FeDER, Université de Bordeaux and CNRS (see <https://plafrim.bordeaux.inria.fr/>).

The authors would like to thank very warmly Professor Thierry Colin for his advices and suggestions that were helpful in the analytical and numerical study of the cell migration problem. They are also grateful to the reviewers that help in the improvement of the present paper.

Appendix

A The quasistatic 2-phase Hele-Shaw (Muskat) problem

In this Appendix we consider the quasistatic 2-phase Hele-Shaw also called Muskat problem set in the domain Ω defined as in Fig. 2.4(b). We use the same notation as before for the geometry. Let g be a given function defined in $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^2$. The PDE system satisfied by γ , c^* , and σ reads

$$\gamma|_{t=0} = \gamma_0, \quad \text{and} \quad \partial_t \gamma = \nabla(\sigma - c^*)(\gamma(t, \theta)), \quad \forall t > 0, \quad \forall \theta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}, \quad (57a)$$

where $\forall t \geq 0$, one has

$$\Delta c^* = 0, \quad x \in \mathcal{O}_t^e, \quad (57b)$$

$$c^*|_{\partial\Omega} = 0, \quad c^*|_{\Gamma_t} = g|_{\Gamma_t}, \quad (57c)$$

$$\Delta \sigma = 0, \quad t \in [0, T], \quad x \in \mathcal{O}_t^i, \quad (57d)$$

$$\sigma|_{\Gamma_t} = c^*|_{\Gamma_t}. \quad (57e)$$

From the numerical point of view, since Dirichlet conditions are imposed on both sides of Γ_t , our numerical schemes can be easily used with the same order of accuracy. In the following we show how to obtain the well-posedness result :

Theorem 18 (Well-posedness of the quasistatic 2-phase Stefan problem). *Let Ω be a smooth domain of $\mathbb{R}^2$ which strictly contains the unit disk, and denote by Γ_0 the initial location of the interface, given as a perturbation of the unit circle : $\Gamma_0 = \{e^{i\theta} + \xi_0, \theta \in \mathbb{T}\}$.*

Let $s \geq 3$, and let $g \in W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+3/2}(\Omega))$ such that for a given $\alpha > 0$, and $M > 0$,

$$-\nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp - \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g) \geq \alpha > 0, \quad \|g\|_{W^{1,\infty}(\mathbb{R}^+; H^{s+3/2})} \leq M, \quad \text{with } \zeta_0(\theta) = e^{i\theta}. \quad (58)$$

There exist $\delta > 0$ and $T > 0$ small enough such that if

$$\|\xi_0\|_{H^s(\mathbb{T})} \leq \delta,$$

then, there exists a unique solution (γ, c^, σ) on $(0, T)$ to problem (57) such that*

$$\gamma \in L^\infty(0, T; H^s(\mathbb{T})) \cap L^2(0, T; H^{s+1}),$$

and for almost any $t \in (0, T)$,

$$c^* \in H^{s+1/2}(\mathcal{O}_t^e), \quad \sigma \in H^{s+1/2}(\mathcal{O}_t^i).$$

A.1 Equivalent problem on the torus $\mathbb{T} = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$

We write an equivalent problem set on the torus $\mathbb{T} = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$. Deriving with respect to θ the Dirichlet traces of σ and c^* on Γ_t , we get :

$$\partial_\theta((\sigma - c^*)(\gamma)) = 0 = \partial_t \gamma \cdot \partial_\theta \gamma.$$

Then, setting as before

$$X_1 = \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp, \quad X_2 = \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0,$$

we get the first equation which corresponds to (2.29) for the cell migration problem :

$$(1 + X_1 + \partial_\theta X_2) \partial_t X_2 = -(\partial_\theta X_1 - X_2) \partial_t X_1. \quad (59)$$

Then, thanks to Lemma 6, we get :

$$\begin{aligned} \nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0 &= \mathcal{L}_e(\nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp), \\ &= \mathcal{L}_e(\nabla \sigma \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp) - \mathcal{L}_e(\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp), \\ &= \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i(\nabla \sigma \cdot \partial_\theta \zeta_0) - \mathcal{L}_e(\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp), \\ &= \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i(\nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0) + \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i(\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0) - \mathcal{L}_e(\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp). \end{aligned}$$

Now observe that around $\xi = 0$, the operator writes (see Lemma 6) :

$$\mathcal{L}_e \mathcal{L}_i \sim \frac{1 - R_0^{-2|D|}}{1 + R_0^{-2|D|}} \mathcal{H}^2 = \mathcal{P}_0 - \frac{1 - R_0^{-2|D|}}{1 + R_0^{-2|D|}},$$

thus for ξ small enough,

$$(1 - \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i) \sim \frac{2}{1 + R_0^{-2|D|}} - \mathcal{P}_0,$$

which is invertible. Therefore $(1 - \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i)$ is invertible for ξ small enough and its inverse operator $\mathcal{A}$ reads

$$\mathcal{A} = (1 - \mathcal{L}_e \mathcal{L}_i)^{-1} \sim \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} \left(1 + \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{1 - R_0^{-2|D|}} \mathcal{P}_0 \right),$$

and we get

$$\nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0 = \mathcal{A} \mathcal{L}_e(-\partial_t X_1 + \mathcal{L}_i(\partial_t X_2)), \quad (60)$$

Similarly, we obtain

$$\begin{aligned} \nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp &= -\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp + \nabla \sigma \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp, \\ &= -\partial_t \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp + \mathcal{L}_i(\nabla \sigma \cdot \partial_\theta \zeta_0), \\ &= -\partial_t X_1 + \mathcal{L}_i(\partial_t X_2) + \mathcal{L}_i \mathcal{L}_e(\nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp), \end{aligned}$$

and thus

$$\nabla c^* \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp = \mathcal{B}(-\partial_t X_1 + \mathcal{L}_i(\partial_t X_2)), \quad (61)$$

where similarly

$$\mathcal{B} = (1 - \mathcal{L}_i \mathcal{L}_e)^{-1} \sim \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} \left(1 + \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{1 - R_0^{-2|D|}} \mathcal{P}_0 \right).$$

We are now ready to obtain the second equation, which corresponds to equation (2.30). Since

$$\begin{aligned}\nabla g \cdot \partial_\theta \gamma &= \nabla c^\star \cdot \partial_\theta \zeta_0 + \nabla c^\star \cdot \partial_\theta \xi, \\ &= (1 + \partial_\theta \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0) \nabla c^\star \cdot \partial_\theta \zeta_0 + \partial_\theta \xi \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp (\nabla c^\star \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp), \\ &= \{(1 + X_1 + \partial_\theta X_2) \mathcal{A} \mathcal{L}_e + (\partial_\theta X_1 - X_2) \mathcal{B}\} (-\partial_t X_1 + \mathcal{L}_i(\partial_t X_2)),\end{aligned}$$

hence we infer

$$\begin{aligned}&\{(1 + X_1 + \partial_\theta X_2) \mathcal{A} \mathcal{L}_e + (\partial_\theta X_1 - X_2) \mathcal{B}\} (-\partial_t X_1 + \mathcal{L}_i(\partial_t X_2)) \\ &= (1 + X_1 + \partial_\theta X_2) \nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0 + (\partial_\theta X_1 - X_2) \nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp.\end{aligned}\tag{62}$$

In addition to the results of Lemma 6, it is necessary to use the following equality :

$$(\mathcal{P}_0 + \mathcal{A}_3(\xi)) \left(\nabla c^\star \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp \right) = -\frac{1}{R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g),$$

which can be easily verified by Fourier calculus. Thanks to the above equality, we infer that

$$\mathcal{P}_0(\partial_t X_1) + \mathcal{A}_4(\xi)(\partial_t X_2) + \mathcal{A}_5(\xi) \partial_t X_1 = \frac{1}{R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g),\tag{63}$$

where the operators $\mathcal{A}_j(\xi)$, $j = 3, 4, 5$ belong to $L_0(2, s; 2)$ similarly to the operators $(\mathcal{A}_i(\xi))_{i=1,2}$ of Lemma 6.

A.2 Quasilinearization

Now let $(Y_i)_{i=1,\dots,4}$ and W be defined as

$$\begin{aligned}Y_1 &= X_1, & Y_2 &= X_2, \\ Y_3 &= \partial_\theta X_1 - X_2, & Y_4 &= \partial_\theta X_2 + X_1, \\ W &= \partial_t X_1.\end{aligned}$$

Equations (59)–(62) write now :

$$\partial_t Y_1 = W,\tag{64a}$$

$$\partial_t Y_2 = -\frac{Y_3}{1 + Y_4} W,\tag{64b}$$

$$\partial_t Y_3 = \partial_\theta W,\tag{64c}$$

$$\partial_t Y_4 = \partial_\theta \left(-\frac{Y_3}{1 + Y_4} W \right),\tag{64d}$$

and on W we get

$$\{(1 + Y_4) \mathcal{A} \mathcal{L}_e + Y_3 \mathcal{B}\} W - \{(1 + Y_4) \mathcal{A} \mathcal{L}_e + Y_3 \mathcal{B}\} \mathcal{L}_i \left(\frac{Y_3}{1 + Y_4} W \right) = (1 + Y_4) \nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0 + Y_3 \nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp.\tag{64e}$$

Deriving equation (64e) with respect to time leads to the following non-local PDE for W around $\mathbb{Y} \sim 0$:

$$\frac{1 - R_0^{-2|D|}}{2} \mathcal{H} \partial_t W + \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} W \partial_\theta W + (\nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp) \partial_\theta W = \text{source term},$$

or equivalently, setting $\tilde{W} = \mathcal{H}W$:

$$\frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} \partial_t \tilde{W} - (\nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp) \mathcal{H} \partial_\theta \tilde{W} - \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} W \mathcal{H} \partial_\theta \tilde{W} = \text{source term.}$$

Using equality (63), observe that

$$W = \mathcal{P}_0(W) - \mathcal{H}(\tilde{W}) = \frac{1}{R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g) - \mathcal{H}(\tilde{W}),$$

hence $\tilde{W}$ satisfies

$$\frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2} \partial_t \tilde{W} - \left[(\nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp) + \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g) \right] \mathcal{H} \partial_\theta \tilde{W} + \frac{1}{2} \partial_\theta \left(\left(\mathcal{H} \tilde{W} \right)^2 \right) = \text{source term.}$$

from which we get the well-posedness in $L^\infty(0, T; H^s) \cap L^2(0, T; H^{s+1})$ under the sign condition

$$-\nabla g \cdot \partial_\theta \zeta_0^\perp - \frac{1 + R_0^{-2|D|}}{2R_0 \log(R_0)} \mathcal{P}_0(g) \geq \alpha > 0,$$

with $g \in W^{1,\infty}(0, T; H^{s+3/2})$.

Partie II

Méthodes numériques pour la
résolution de problèmes couplés :
apports de la superconvergence,
difficultés liées à la dynamique

Introduction

Cette seconde partie est spécifiquement dédiée aux méthodes numériques mises en œuvre pour résoudre le problème d'invadopodia. Plus précisément, la motivation première des travaux qui y sont présentés était de fournir une meilleure compréhension des mécanismes numériques sous-jacents qui conduisent à la résolution à l'ordre 1 grâce aux méthodes introduites dans le chapitre 2. Le caractère bien posé du modèle avait été établi, sous une condition de signe sur la donnée au bord, malgré la perte de régularité *a priori* à chaque temps, provoquée par les dérivations nécessaires au calcul de la vitesse et du vecteur normal. Ce résultat essentiel ne laissait pas de doute sur la possibilité de résoudre numériquement le problème discrétisé. Pourtant, après mult tâtonnements qui ont conduit à la construction de la méthode d'ordre 1, les mécanismes permettant de surmonter à chaque pas de temps les pertes de consistance, corollaire discret des pertes de régularité pour le modèle continu, restaient globalement incompris. Les travaux ultérieurs, objet de cette partie, se sont rapidement orientés autour des questions de superconvergence, pierre angulaire de la méthode numérique de résolution du problème d'invadopodia.

La première étape de cette partie, le chapitre 3, est un article en cours de révision, consacré à la construction d'une méthode de résolution à l'ordre 2. Outre l'intérêt de monter en ordre sur les solutions du problème, les difficultés rencontrées et les ingrédients spécifiques pour les surmonter ont conduit à une compréhension plus fine des propriétés de superconvergence, des moyens pour les obtenir et de l'utilisation que l'on peut en faire. Les principaux ingrédients sont la méthode *ghost fluid* stabilisée, qui se traduit en particulier par une discrétisation continue de la condition de Neumann ; les interpolations cubiques des valeurs *ghost* pour obtenir une erreur de troncature du laplacien et des dérivées à l'ordre 2 partout, élément essentiel pour obtenir deux niveaux de superconvergence sur la solution du problème de Poisson ; et un couplage des méthodes statiques et de la dynamique qui préserve la superconvergence, notamment grâce à une extension de vitesse adaptée qui permet le gain d'un ordre de consistance sur la level set. L'article part des résultats de convergence pour une simulation d'invadopodia, qui donnent toutes les inconnues du problème, jusqu'à la courbure de l'interface, à l'ordre 2. La méthode numérique pour y parvenir est ensuite décrite en détails, avant que ne soient présentés des tests numériques qui fournissent la compréhension pas à pas des mécanismes en jeu, liés à la superconvergence, à sa transmission d'une inconnue à l'autre et à la dynamique.

A partir de ces résultats et riche de cette meilleure compréhension, le chapitre 4 récapitule les résultats de superconvergence pour l'équation de Poisson observés numériquement, et propose une ébauche de formalisme pour exprimer ces résultats obtenus à partir des méthodes décrites auparavant et de données perturbées. En particulier, des espaces d'approximation sont introduits, permettant d'énoncer les résultats de superconvergence sous forme plus compacte. Cette première ébauche de généralisation ne s'applique qu'à trois schémas numériques, tous d'ordre 2 et construits de façon similaire : le schéma construit à partir d'extrapolations linéaires

des valeurs *ghost*, comme dans [49] et au chapitre 2, celui construit à partir d'extrapolations cubiques, comme au chapitre 3, et un schéma intermédiaire, construit à partir d'extrapolations quadratiques, variante stabilisée du schéma de Shortley et Weller. Le principal avantage de ce formalisme est de permettre d'anticiper sur les propriétés de la solution numérique, en connaissant les perturbations des données. Les résultats conjecturés donnent ainsi un nouveau regard sur la transmission des propriétés de superconvergence et peuvent être vus comme un équivalent discret, pour les seuls schémas considérés, de la propriété de régularité elliptique pour l'équation de Poisson. La fin du chapitre est consacrée à des tests de validation numérique de ces résultats pour chacun des schémas, à un retour sur les résolutions à différents ordres du problème d'invasion à la lumière du formalisme établi et à des applications complémentaires. On propose en particulier une résolution du problème quasi-statique de Hele-Shaw, voisin du problème d'invasion, ainsi que du problème de la pression pour le modèle de croissance de cancer du sein du chapitre 1.

Enfin, la partie se conclut, au chapitre 5 par une discussion concernant certains inconvénients majeurs et bien connus, liés à la dynamique sur maillage cartésien uniforme, et leur impact spécifique sur les méthodes superconvergentes. La question de la dynamique est dominée par une double problématique, celle de l'extension de vitesse et du transport en description eulérienne, qui répercutent et déplacent les singularités de la level set à proximité de l'interface, et celle des inconsistances locales qui apparaissent dès lors que le nombre de points disponibles dans un même sous-domaine est insuffisant pour discrétiser les opérateurs. Si certaines solutions peuvent être mises en œuvre, ces questions sont fondamentalement contraignantes pour la résolution de problèmes réels, dans lesquels se forment des structures fines avec de fortes courbures, comme c'est typiquement le cas pour les invadopodes. Elles soulignent les limites des maillages utilisés et appellent une extension des résultats de superconvergence à d'autres types de maillages, toujours à structure cartésienne, mais moins rigides comme les maillages adaptatifs.

Chapitre 3

Superconvergent second order Cartesian method for a free boundary model of invadopodia (submitted article)

Olivier Gallinato and Clair Poignard

INRIA Bordeaux-Sud-Ouest, CNRS UMR 5251 & Université de Bordeaux
351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

Abstract

In this paper, we present a superconvergent second order Cartesian method to solve a free boundary problem with two harmonic phases coupled through the moving interface. The model recently proposed by the authors and colleagues describes the formation of cell protrusions. The moving interface is described by a level set function and is advected at the velocity given by the gradient of the inner phase. The finite differences method proposed in this paper consists of a new stabilized ghost fluid method and second order discretizations for the Laplace operator with the boundary conditions (Dirichlet, Neumann or Robin conditions). Interestingly, the method to solve the harmonic subproblems is superconvergent on two levels, in the sense that the first and second order derivatives of the numerical solutions are obtained with the second order of accuracy, similarly to the solution itself. We exhibit numerical criteria on the data accuracy to get such properties and numerical simulations corroborate these criteria. In addition to these properties, we propose an appropriate extension of the velocity of the level set to avoid any loss of consistency, and to obtain the second order of accuracy of the complete free boundary problem. Interestingly, we highlight the transmission of the superconvergent properties for the static subproblems and their preservation by the dynamical scheme. Our method is also well suited for quasistatic Hele-Shaw-like or Muskat-like problems.

3.1 Introduction

Early-stage carcinoma are mostly confined to the epithelium, which is separated from the underlying tissue by a basement membrane composed of dense fibers of extracellular matrix (ECM). In order to cross this tight barrier, metastatic cells use a complex internal machinery, named *invadopodia*, which lies on the actin polymerization and that leads to the formation of proteolytic, protrusive and very localized subcellular structures. *Invadopodia* are elongated shapes, which are formed during cell invasion and mesenchymal migration. This phenomenon is the crucial and initiating point in the metastatic process, which is the major cause of death from cancer. The authors and colleagues proposed recently a free boundary problem for cell protrusion formation to model invadopodium and more generally pseudopodial protrusions formation [46]. In this paper, we present a superconvergent second order method on Cartesian grid to solve this quite complex free boundary value problem. Our finite difference method is based on the derivation of appropriate superconvergent schemes to simulate accurately cell protrusion formation, however the domain of applications can be extended to free-boundary problems arising from physics or biology such as Hele-Shaw, Muskat or quasistatic two-phase Stefan like problems.

3.1.1 Free-boundary problem for invadopodium formation

The invadopodium process relies on a coupled dynamics between the outer and the inner of the cell. Let us present briefly the new model of the phenomenon detailed in [46]. Specific enzymes (MT1-MMPs) produced by the cell membrane degrade the extracellular matrix (ECM), producing ligands that diffuse and bind to membrane receptors. In response, cell generates a signal which diffuses inside the cell and, which leads to actin polymerization : rigid filaments are polymerized, oriented towards the location of the detected ligand. The force exerted by the filaments on the membrane generates a protrusion which grows at the velocity of the filament polymerization. The scheme of the process is given by Figure 3.1(a), while the geometrical framework is detailed in Figure 3.1(b). At any time t , the cell membrane is parameterized by the map $\gamma(t, \cdot)$ defined on the torus $\mathbb{T} = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{R}$:

$$\Gamma_t = \{\gamma(t, \theta), \quad \theta \in \mathbb{T}\}.$$

The cell cytoplasm $\mathcal{O}_t^i$ is the domain enclosed by Γ_t and the ECM is the outer domain

$$\mathcal{O}_t^e = \Omega \setminus \mathcal{O}_t^i.$$

Assume the flux of MT1-MMP enzymes $g(t, \cdot)$ be given at any time on the cell membrane. It generates a flux of the degraded matrix (called ligands and denoted by c^*) on the cell boundary, and these ligands diffuse in the extracellular medium as described by equations (3.1a)–(3.1b). When bound to the cell membrane, the ligands generate a signal σ , which diffuses inside the cell, as accounted for in equations (3.1c)–(3.1d). The cell membrane motion is described by equation (3.1e).

Degradation of the ECM :

$$\Delta c^* = 0, \quad x \in \mathcal{O}_t^e, \tag{3.1a}$$

$$c^*|_{\partial\Omega} = 0, \quad -\partial_{\mathbf{n}} c^*|_{\Gamma_t} = g|_{\Gamma_t}. \tag{3.1b}$$

Generation of the inner signal for actin polymerization :

$$\Delta \sigma = 0, \quad t \in [0, T], \quad x \in \mathcal{O}_t^i, \tag{3.1c}$$

$$\sigma|_{\Gamma_t} = c^*|_{\Gamma_t}. \tag{3.1d}$$

Motion of the cell membrane :

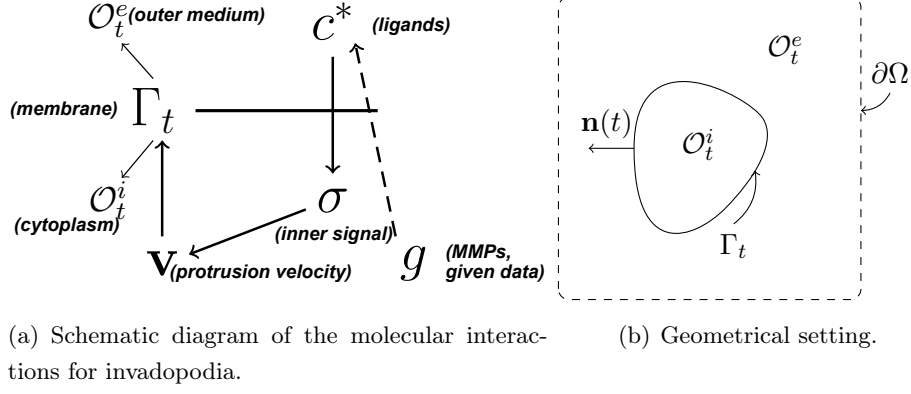


FIGURE 3.1 – Schematic diagram of the molecular interactions involved in our model and geometrical settings. The cell $\mathcal{O}_t^i$ is imbedded in the bath $\mathcal{O}_t^e$. The whole domain Ω does not depend on the time variable. It is defined by $\Omega = \mathcal{O}_t^e \cup \overline{\mathcal{O}_t^i}$

$$\partial_t \gamma(t, \theta) = \nabla \sigma(\gamma(t, \theta)), \quad \theta \in \mathbb{T}, \quad \text{and} \quad \Gamma_t = \{\gamma(t, \theta), \theta \in \mathbb{T}\}. \quad (3.1e)$$

3.1.2 Motivation

Solving accurately the above partial differential equations (PDEs) is crucial in order to provide relevant biological interpretations of the model, however it is very challenging. One of the main difficulty lies in the fact that the velocity of the cell membrane is given as the gradient of the inner signal, which provides *a priori* a loss of accuracy¹: usual second order schemes could lead to a first order accuracy of the gradient, and thus the level set would be not enough accurate, leading to inconsistent scheme, and thus irrelevant interpretations.

In order to avoid any remeshing of the domain, specific finite difference methods on Cartesian grids for the Eulerian formulation of problem (3.1) is proposed. Such a formulation consists in detecting the cell membrane by a level set function $\psi(t, x)$ defined in the entire domain Ω , and such that

$$\Gamma_t = \{x : \psi(t, x) = 0\}, \quad \mathcal{O}_t^i = \{x : \psi(t, x) < 0\}, \quad \mathcal{O}_t^e = \{x : \psi(t, x) > 0\}. \quad (3.2)$$

Equation (3.1e) is then changed into a transport equation for the level set at the velocity $\mathbf{v}$, which derives from the gradient of σ as stated in (3.1e). Here arises another numerical difficulty, since the velocity of the Lagrangian formalism is only defined on the interface, *i.e.* $\mathbf{v}|_{\Gamma_t} = \nabla \sigma|_{\Gamma_t}$. An extension of the velocity to the whole domain is thus required in order to solve the transport equation (3.3a). We thus replace equation (3.1e) by

$$\partial_t \psi + \mathbf{v} \cdot \nabla \psi = 0, \quad t \geq 0, \quad x \in \Omega, \quad (3.3a)$$

where the velocity $\mathbf{v}$ is extended to Ω from the data $\nabla \sigma|_{\Gamma_t}$ as follows :

$$(\nabla \psi \cdot \nabla) \mathbf{v} = 0, \quad \forall x \in \Omega, \quad \text{with} \quad \mathbf{v}|_{\{\psi(t,x)=0\}} = \nabla \sigma|_{\{\psi(t,x)=0\}}, \quad (3.3b)$$

Remark 19 (Comment on the velocity extension). *The solution to problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3) depends on the choice of the extension, however only the level set function would change, but the location of Γ_t and the quantities σ , and c^* would be the same. Therefore the choice of the extension operator is only guided to provide appropriate numerical properties.*

1. Such a possible loss of accuracy is similar to the *a priori* loss of regularity of the continuous solution, as described in [46].

As explained in the following, the extension (3.3b) will provide the good properties to reach second order of accuracy on the interface, its normal and even its curvature. However it is obvious that at any time step, shocks are generated by this extension, and the accumulation of shocks due to equation (3.3a) may dramatically decrease the accuracy of the numerical solution. To avoid such drawbacks it is necessary to perform a mesh refinement, or local adaptive meshing such as quad- or oc-tree, which is far from the scope of the present paper. Therefore, throughout the paper we consider that at any time of simulation the interface Γ_t is far from a shock, and we focus on the specific second order finite difference method to solve problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3).

In [46], a specific first order method for the Neumann problem (3.1a)–(3.1b) and a second order method for the Dirichlet problem (3.1c)–(3.1d) was proposed, with a classical upwind scheme for problem (3.3). The authors numerically showed that the resulting quantities σ , c^* , ψ and even the normal to the interface are first order accurate and suggested the involvement of underlying superconvergence properties related to the methods of resolution of the Poisson equations. The main motivation of this paper is to propose and study the superconvergence properties of a specific finite difference method on Cartesian grid to compute the numerical approximations of c^* , σ and ψ with a second order accuracy. One of the main interests of our scheme lies in the fact that in addition to the above quantities, their first and second order derivatives will also be second order accurate in maximum norm, exhibiting a superconvergence property on two levels as defined in Definition 20.

Definition 20 (Superconvergent solution). *A numerical approximation f on a grid of a function f of the continuous domain is said superconvergent if, in addition to approximating f with a given order of accuracy, the numerical gradient $\nabla^h f$ of f approximates the gradient ∇f of f with the same order of accuracy.*

If in addition to the gradient, the numerical second order derivatives are also obtained with the same accuracy, then the numerical approximation f is said superconvergent on two levels (towards f).

It is worth noting that second order accurate methods to solve separately each problem (3.1a)–(3.1b), (3.1c)–(3.1d) (for a given location of the level set function ψ), and (3.3) (for a given velocity at the interface) do not necessarily lead to an overall second order accuracy of the coupled problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3). Actually, the coupling may decrease dramatically the order of convergence, and errors may accumulate with time. More precisely, the second order accuracy of c^* requires a second order accuracy on the Neumann boundary condition (see [29] for instance), and the second order accuracy of σ requires a second order accuracy on the Dirichlet boundary condition. Thus, the interface and its normal should be second order accurate. It may so happen that condition (3.1d) generates overall errors on the level set ψ and on the normal vector $\mathbf{n}$, both quantities depending on the accuracy of the errors on the velocity $\mathbf{v}$ and on its numerical gradient due to (3.3). Thus, at first glance, the velocity and its gradient should also be at the order two, requiring *superconvergence property* on two levels for σ .

Another issue is to determine the requirements on the data to preserve the superconvergence properties and to ensure their transmission with the coupling of the static problems (3.1a)–(3.1b), (3.1c)–(3.1d) and with the transport of the level set (3.3). For instance, it is essential to consider whether a second-order accuracy on c^* can give the two-level superconvergent behavior of σ . Interestingly, our superconvergent method does not require exact data. This is one of the main novelty of the study : specific requirements on the data (the boundary datum (g), possible volumic source terms (f) in the static problems (3.1c)–(3.1a) –for invadopodium model f vanishes– and the level set (ψ)) are exhibited in

Section 3.3.2 to obtain superconvergent solution to each static subproblem, and we show that these requirements are compatible with the overall dynamical coupling.

3.1.3 Superconvergence : state of the art

To our best knowledge, superconvergence on two levels and superconvergence from perturbed data have never been mentioned in literature. Several studies have addressed the one order of superconvergence, especially for finite element [136, 79, 8] and finite volume type methods [26, 10, 135]. Regarding finite difference methods on polygonal domains, Ferreira and Grigorieff have shown in [40] one level of superconvergence at the second order of accuracy for general elliptic operators while Li *et al.* in [82, 80, 81] specifically studied the Shortley-Weller scheme. In [88], Matsunaga and Yamamoto proved that the Shortley-Weller scheme provides a third order accuracy near the interface, which can be seen as an essential aspect of the superconvergence property. The Shortley-Weller approximation, introduced in [113] in 1938, has been widely studied [14, 88, 129, 82, 132] and is well-known for its superconvergence property, without complete proof until very recently. More precisely, in [133], Yoon and Min proved the superconvergence in L^2 -norm at the second order of accuracy thanks to a discrete version of the divergence theorem, and Weynans, in [125], proposed a different proof for the maximum norm, involving Green's functions and analysis tools strongly inspired from [14, 27]. From a numerical point of view, Gibou and colleagues observed in [89] and [24] the superconvergence of the solution to Poisson equation with variable coefficients on non-graded adaptive Cartesian grids.

It is worth noting that all these studies consider only exact data. Moreover, they are limited to one level of superconvergence and to Dirichlet boundary conditions. In addition to these works, Jomaa *et al.* achieved in [66] the second order accuracy of the solution to the Robin problem using the Shortley-Weller method with a quadratic treatment of the boundary condition. For the Neumann condition, Kreiss and more recently Khatri [74, 69] also pointed out the second order accuracy of the solution thanks to quadratic or cubic extrapolations for the Neumann condition. However, none of these articles refer to superconvergence properties of their schemes.

3.1.4 Heuristics of the main results and outline of the paper

As stated above, the main goal of this paper is to solve Problem (3.1) with the second order accuracy, using a superconvergent second order accurate Cartesian method for Poisson-type equations. More important than the simple description of the method, the goal is to improve the understanding of the superconvergence properties that lead to a better accuracy of the solutions. Let us emphasize that the superconvergence on two levels and more particularly the transmission of superconvergence properties are still open issues. In the hope that our results can be a new step towards a better theoretical understanding, we present them step by step, starting with the results of superconvergence for decoupled problems, until the results for the entire problem. This approach may also enable to adjust the use of superconvergence properties to other problems. Actually, superconvergence may be a powerful property to solve many free boundary problems, for which the interface velocity is implicitly given by one component of the solution. This may be particularly interesting to solve static 2-phase Stefan-type problems [48, 25, 97] or Hele-Shaw-like problems [61].

The schemes used to reach the superconvergent properties are presented in Section 3.2. There are based on centered schemes and the use the ghost-fluid method introduced by Fedkiw *et al.* [39]. The keypoint lies in the appropriate extrapolations (cubic for the static subproblems, quadratic for the transport of the level set) for the ghost values to obtain the superconvergence. In particular we propose new

stencils, partially introduced in [46], which stabilize the standard stencils such as these of Gibou *et al.* [49] or Cisternino and Weynans [29] for the grid points close to the interface and for the points on the interface. Once the discretization of each problem (3.1a)–(3.1b), (3.1c)–(3.1d) and (3.3) is presented, we exhibit preliminary results showing the second order of accuracy of the numerical approximation of (c^*, σ, ψ) as well as the first-order derivatives of ψ .

Section 3.3 is devoted to a detailed study of the superconvergent properties of the schemes, and to provide minimal requirements for superconvergence. In particular we show that the use of cubic extrapolations in the static subproblems leads to a solution with *two levels of superconvergence*. In subsection 3.3.2, we show that superconvergent properties are preserved even with perturbed data. More precisely, we highlight that our method ensures the *preservation of the superconvergence properties* to the static coupled problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d). We finally show that the transport (3.3), solved thanks to a RK2-LUD scheme [121], do not degrade the two levels of superconvergence provided that the extended velocity is also superconvergent.

3.1.5 Illustration of the main results

The numerical method proposed in this paper makes it possible to solve the invadopodia model given by equations (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3) with a second order accuracy for the unknowns σ , c^* , ψ and in addition for the normal vector field $\mathbf{n}$ and the curvature κ defined from the level set ψ by

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla \psi}{|\nabla \psi|}, \quad \kappa = \nabla \cdot (\mathbf{n}).$$

This is summarized in the following numerical simulation, where g is given by

$$g = 0.1 [2 + \cos(3\pi(x+y)) \cos(\pi(x+0.3))],$$

and $\Gamma|_{t=0}$ is the circle centered in $\mathbf{O}$ of radius 0.25 (see Section 3.3 for more details). Figure 3.2 provides the changes of the cell morphology given by the model, that is the shape of the cell membrane Γ_t , at different time points.

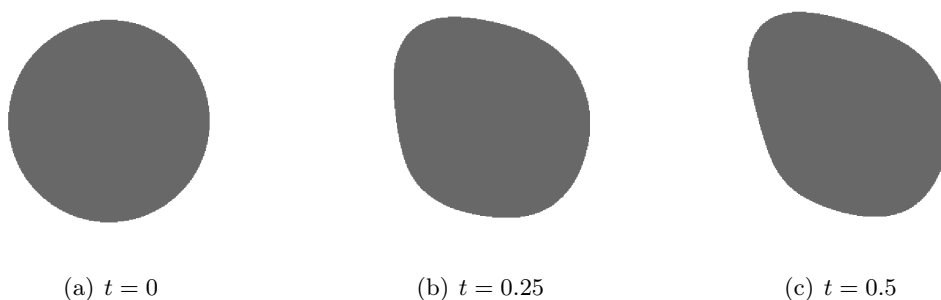


FIGURE 3.2 – Numerical simulation of a change in cell morphology by solving the problem of invadopodia given by (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3).

Table 3.1 illustrates the accuracy of the numerical method. The quantities σ , c^* , ψ , $\mathbf{n}$, κ are second order accurate in L^∞ norm, by comparison with a numerical reference solution, computed on a fine mesh (500×500 points), at $T = 1$ (after 659 time steps). We emphasize that the second order accuracy is not trivial to reach for the free boundary problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3). The fact that the curvature is almost second order accurate makes it possible to use our method for more complex model involving surface tension.

Number of points	Number of time steps	c^*		σ		$\mathbf{v}$	
		L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	86	4.830×10^{-5}	-	3.733×10^{-5}	-	7.769×10^{-4}	-
96	128	1.606×10^{-5}	2.72	7.129×10^{-6}	4.08	2.297×10^{-4}	3.01
144	190	4.883×10^{-6}	2.83	3.237×10^{-6}	3.02	1.167×10^{-4}	2.34
216	285	1.793×10^{-6}	2.71	2.384×10^{-6}	2.26	6.106×10^{-5}	2.09
324	427	1.270×10^{-6}	2.24	3.032×10^{-7}	2.97	2.478×10^{-5}	2.12
		ψ		$\mathbf{n}$		κ	
64	86	3.620×10^{-4}	-	8.617×10^{-3}	-	5.089×10^{-1}	-
96	128	1.627×10^{-4}	1.97	5.049×10^{-3}	1.32	2.365×10^{-1}	1.89
144	190	8.066×10^{-5}	1.85	2.383×10^{-3}	1.59	1.381×10^{-1}	1.61
216	285	3.368×10^{-5}	1.95	9.596×10^{-4}	1.80	6.337×10^{-2}	1.71
324	427	1.069×10^{-5}	2.17	3.270×10^{-4}	2.02	2.050×10^{-2}	1.98

TABLE 3.1 – Numerical results of accuracy for a simulation of protrusion formation at the final time $T = 1$.

3.2 Discretizations of the differential operators for the dynamical coupled problem

This section is devoted to the discretization of the differential operators. Throughout the paper, we consider a Cartesian grid, denoted by $\mathcal{G}^h$, with the same grid spacing in x and y , denoted by h . The set of the grid points is denoted by $\mathcal{P}^h$. The continuous domain ω generically stands either for $\mathcal{O}_t^e$, $\mathcal{O}_t^i$ or Ω . Let first set the notations in order to present clearly the discretizations.

3.2.1 Notations and definitions of the discrete quantities

We define the numerical level set function ψ as a perturbation of the restriction of the exact level set ψ to the grid points $\mathcal{P}^h$. Then, we denote by Γ_t^h , $\mathcal{O}_t^{i,h}$ and $\mathcal{O}_t^{e,h}$ the numerical interface and the inner and outer numerical domains, respectively :

$$\Gamma_t^h = \left\{ x \in \mathcal{G}^h : \psi(t, x) = 0 \right\}, \quad \mathcal{O}_t^{i,h} = \left\{ x \in \mathcal{P}^h : \psi(t, x) < 0 \right\}, \quad \mathcal{O}_t^{e,h} = \left\{ x \in \mathcal{P}^h : \psi(t, x) > 0 \right\}.$$

The discrete domain ω^h generically stands either for $\mathcal{O}_t^{e,h}$, $\mathcal{O}_t^{i,h}$ or $\mathcal{P}^h$. Note that these definitions are the discrete versions of (3.2).

Definitions of the grid, the neighboring and the interface points

Grid points of ω^h are simply denoted $x_{i,j}$. A *neighboring* point is a grid point whose one of its closest neighborhood (at least) does not belong to ω^h . Other grid points are called *inner* points.

For $\theta \in [0, 1]$, the point on the grid located at the distance $\pm h\theta$ in the x -direction (resp. y -direction) of the grid point $x_{i,j}$ is denoted by $x_{i\pm\theta,j}$ (resp. $x_{i,j\pm\theta}$). If the point $x_{i\pm\theta,j}$ (resp. $x_{i,j\pm\theta}$) belongs to the intersection between the grid and the interface Γ^h , it is named interface point and may be denoted by $x_{i\pm\theta,j}^\Gamma$ (resp. $x_{i,j\pm\theta}^\Gamma$) if necessary.

For any function u defined in the continuous domain ω , we denote by $u_{i\pm\theta,j\pm\theta_y}$ its value at the point $x_{i\pm\theta,j\pm\theta_y}$. The value of u at the interface points $x_{i\pm\theta,j\pm\theta_y}^\Gamma$ is denoted by $u_{i\pm\theta,j\pm\theta_y}^\Gamma$.

Since the discretization is performed direction by direction, only the x -direction is presented in the following, and the subscript j is sometimes omitted to simplify notations. Hence u_i stands for $u_{i,j}$, where j is fixed at the same value.

Quadratic and cubic extrapolation operators

As said above, the numerical schemes are based on appropriate extrapolations. More precisely, the quadratic and cubic extrapolations, respectively denoted by Q and C are defined as

$$Q(\mathbf{Z}; \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^3 a_i^Q(\boldsymbol{\theta}) \mathbf{Z}_i, \quad \forall (\mathbf{Z}; \boldsymbol{\theta}) \in \mathbb{R}^3 \times [-3, 3]^3, \quad (3.4a)$$

$$C(\mathbf{Z}; \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^4 a_i^C(\boldsymbol{\theta}) \mathbf{Z}_i, \quad \forall (\mathbf{Z}; \boldsymbol{\theta}) \in \mathbb{R}^4 \times [-4, 4]^4, \quad (3.4b)$$

where the vector fields $a^\mathbb{L} : [-n_\mathbb{L}, n_\mathbb{L}]^{n_\mathbb{L}} \rightarrow \mathbb{R}^{n_\mathbb{L}}$ are given by

$$a_i^\mathbb{L}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\prod_{\substack{k=1, \dots, n_\mathbb{L} \\ k \neq i}} \theta_k}{\prod_{\substack{k=1, \dots, n_\mathbb{L} \\ k \neq i}} (\theta_k - \theta_i)}, \quad \text{for } \mathbb{L} = Q, C, \quad (3.4c)$$

the integer $n_\mathbb{L}$ being equal to 3 (resp. 4) for $\mathbb{L} = Q$ (resp. $\mathbb{L} = C$).

Remark 21 (About quadratic and cubic extrapolations). *One can wonder why cubic and quadratic extrapolations have to be introduced. First of all, one can notice that in order to get a truncation error on the Laplace operator with a second order of accuracy, it is necessary to compute the ghost values with cubic extrapolation. Such cubic extrapolation adds an error of order h^3 to the gradient of the solution, making it possible, if the numerical scheme is superconvergent on two levels, to derive numerically two times the numerical solution, keeping the second order of accuracy of the first and second order derivatives. Quadratic extrapolation is then sufficient for the second numerical derivation to keep this second order of accuracy. Moreover, as noted below, quadratic extrapolation is necessary to prevent numerical instabilities (which appear with cubic extrapolations) for the velocity extension and the transport of the level set.*

Localization of the level set

The distance $h\theta_x$ of the interface point $x_{i-\theta_x}^\Gamma$ to the neighboring point $x_{i,j}$, if not exactly known, has to be computed. In order to add a second order error at worst on the second order of derivatives of the level set, we use a fourth order approximation. For such purpose, the level set function ψ is approximated with a third order interpolation polynomial P in the Lagrange form. Denoting by α the normalized distance between x_i and any point $x_{i-\alpha}$ of the x -axis, the polynomial P can be written as a function of α :

$$P(\alpha) = \frac{1}{6}(\psi_{i-2} - 3\psi_{i-1} + 3\psi_i - \psi_{i+1})\alpha^3 + \frac{1}{2}(\psi_{i-1} - 2\psi_i + \psi_{i+1})\alpha^2 + \frac{1}{6}(-\psi_{i-2} + 6\psi_{i-1} - 3\psi_i - 2\psi_{i+1})\alpha + \psi_i. \quad (3.5)$$

Solving $P(\alpha) = 0$ thanks to Newton's method provides the desired approximation of θ_x .

3.2.2 Discrete operators to solve the static subproblems (3.1a)–(3.1b) and (3.1c)–(3.1d)

Discrete Laplacian

The second order derivative $\partial_{xx}^h u_i$ of a function u at the grid point x_i is defined at the point thanks to the standard five-point stencil :

$$\partial_{xx}^h u_i = \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2}. \quad (3.6)$$

At any inner grid point, all the neighbors are still in ω^h and thus the above formula is well defined. However if x_i is a neighboring point, then for instance $x_{i-1} \notin \omega^h$ and thus u_{i-1} is not defined : it is called a ghost value –denoted by u_{i-1}^G for clarity–and it has to be extrapolated from the values at the interface and at the inner points (see Figure 3.3).

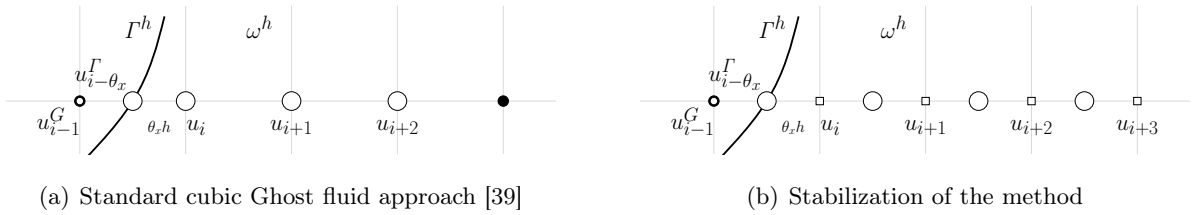


FIGURE 3.3 – Standard and the stabilized methods for the ghost value computation.

The standard cubic Ghost fluid approach [39] consists in using $u_{i-\theta}^\Gamma$ and the inner points (u_{i+k}) for $k = 0, 1, 2$ (see Figure 3.3(a))

$$u_{i-1}^G = C(u_{i-\theta}^\Gamma, u_i, u_{i+1}, u_{i+2}; \boldsymbol{\theta}), \quad \text{with } \boldsymbol{\theta} = [1 - \theta_x, 1, 2, 3]^T.$$

The drawbacks are that the coefficients the extrapolation involve terms² in $1/\theta_x$, which blows up for $\theta_x \rightarrow 0$, leading to instabilities as mentioned in [49]. This may affect the second order of accuracy of the solution and also prevent from any superconvergent properties. We thus propose the following extrapolation of u_{i-1}^G , in order to stabilize the discrete Laplacian operator :

$$u_{i-1}^G = C(u_{i-\theta_x}^\Gamma, u_{i+1-\theta_x}, u_{i+2-\theta_x}, u_{i+3-\theta_x}; (\boldsymbol{\theta}_k)_{k=1, \dots, 4}), \quad \text{with } \boldsymbol{\theta}_k = (k - \theta_x). \quad (3.7)$$

The values $u_{i+k-\theta_x}$ are not at the grid points, and thus they are extrapolated at the order 3 from the values at the grid points as follows :

$$u_{i+k-\theta_x} = C(u_i, u_{i+1}, u_{i+2}, u_{i+3}; (\boldsymbol{\theta}_\ell)_{\ell=1, \dots, 4}), \quad \text{with } \boldsymbol{\theta}_\ell = (\ell - (2 + k) - \theta_x).$$

Note that even though one more point is necessary compared to the standard method, the new second order derivative at the neighboring point x_i reads

$$\begin{aligned} \partial_{xx}^h u_i = \frac{1}{h^2} & \left[u_{i+1} - 2u_i + \frac{(2 - \theta_x)(3 - \theta_x)(4 - \theta_x)}{6} u_i^\Gamma - \frac{(1 - \theta_x)(3 - \theta_x)(4 - \theta_x)}{2} u_{i+1/2} \right. \\ & \left. + \frac{(1 - \theta_x)(2 - \theta_x)(4 - \theta_x)}{2} u_{i+3/2} - \frac{(1 - \theta_x)(2 - \theta_x)(3 - \theta_x)}{6} u_{i+5/2} \right], \end{aligned} \quad (3.8)$$

it is thus stabilized, since the coefficients do not blow up for $\theta_x \rightarrow 0$.

2. Simple calculations left to the reader lead to the formula for the standard Ghost fluid method with cubic extrapolation :

$$\partial_{xx}^h u_i = \frac{6}{\theta_x(1 + \theta_x)(2 + \theta_x)h^2} u_{i-\theta_x}^\Gamma - \frac{3 - \theta_x}{\theta_x h^2} u_i + \frac{2(2 - \theta_x)}{(1 + \theta_x)h^2} u_{i+1} - \frac{1 - \theta_x}{(2 + \theta_x)h^2} u_{i+2}.$$

Normal vector to the isolines

The normal vector $\mathbf{n}$ is given thanks to the level set ψ as

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla \psi}{|\nabla \psi|},$$

it is thus important to define the first order derivative at the grid points. They are computed thanks to the standard centered scheme :

$$\partial_x^h u_{i,j} = \frac{u_{i+1,j} - u_{i-1,j}}{2h}, \quad \partial_y^h u_{i,j} = \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j-1}}{2h}, \quad \nabla^h = \begin{pmatrix} \partial_x^h \\ \partial_y^h \end{pmatrix}.$$

Since the level set ψ is defined in the whole domain Ω^h , the above formula makes it possible to compute the normal vector to the isoline at the grid point $x_{i,j}$:

$$\mathbf{n}_{i,j} = \frac{\nabla^h \psi_{i,j}}{|\nabla^h \psi_{i,j}|}. \quad (3.9)$$

Normal at the interface points The normal vector at the interface point is of great interest, especially to solve (3.1a)–(3.1b). Since ψ is defined in the whole discrete domain, the normal vector at the interface is extrapolated from the neighboring values. For instance at the interface point $x_{i,j+\theta_y}^\Gamma$, the normal vector $\mathbf{n}_{i,j+\theta_y}$ is extrapolated³ by the values at the grid points $(x_{i,j+k})_{k=-1,\dots,2}$:

$$\mathbf{n}_{i,j+\theta_y} = C(\mathbf{n}_{i,j+2}, \mathbf{n}_{i,j+1}, \mathbf{n}_{i,j}, \mathbf{n}_{i,j-1}; [\theta_y - 2, \theta_y - 1, \theta_y, \theta_y + 1]), \quad (3.10)$$

where $\mathbf{n}_{i,j+k}$ are given by (3.9).

Direct and indirect first order derivatives at the interface

It is important to define appropriately the direct and indirect first order interface derivatives –denoted respectively by ∂_x^Γ and $\partial_x^{\Gamma,I}$ – especially for Neumann problem. We introduce second order accurate interface derivatives, which are extensions of the first order definitions presented in [46], and which stabilize the stencils of [29, 66]. Note that this stable approach ensures the *stencil continuity*.

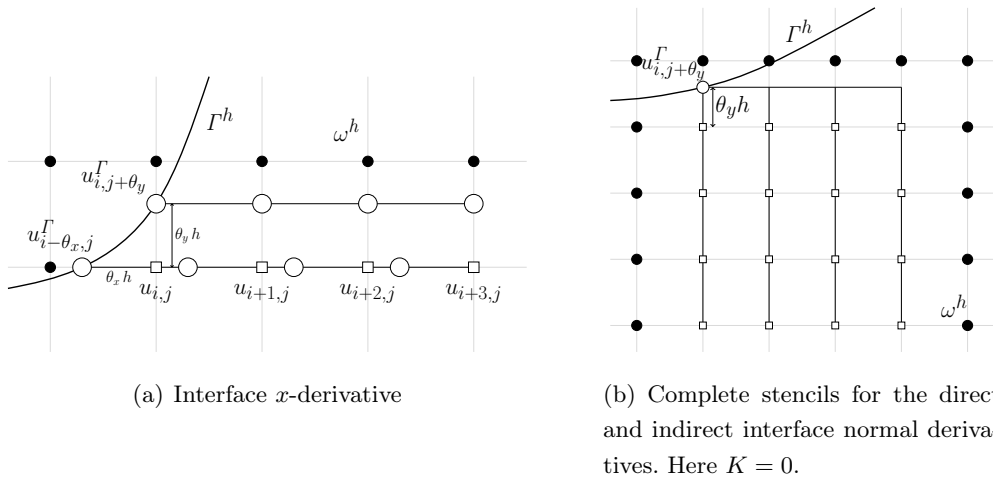


FIGURE 3.4 – Examples of the stencils for the interface normal derivative.

3. The above extrapolation has to be understood component by component, by abuse of notation.

In the example of Figure 3.4(a), the point $x_{i,j+\theta_y}^\Gamma$ is on the y -axis and the *indirect* x -derivative of a function u at this point computed with the stable ghost fluid method and cubic extrapolation of the ghost value :

$$\partial_x^{\Gamma,I} u_{i,j+\theta_y} = \frac{u_{i+1,j+\theta_y} - u_{i-1,j+\theta_y}^G}{2h}, \quad (3.11)$$

where

$$u_{i-1,j+\theta_y}^G = \mathcal{C}((u_{i+k,j+\theta_y})_{k=0,\dots,3}; [1, 2, 3, 4]).$$

Then the indirect interface derivative reads (see Figure 3.4) :

$$\partial_x^{\Gamma,I} u_{i,j+\theta_y}^\Gamma = \frac{-4u_{i,j+\theta_y}^\Gamma + 7u_{i+1,j+\theta_y} - 4u_{i+2,j+\theta_y} + u_{i+3,j+\theta_y}}{2h}, \quad (3.12)$$

The above values $u_{i+k,j+\theta_y}$, $k = 0, \dots, 3$, have also to be extrapolated. Depending on the orientation of the normal vector at the point $x_{i,j+\theta_y}$, we choose $K \in [0, 4]$ such that all the points $(x_{i+k,j+K-\ell})_{(k,\ell)=0,\dots,3}$ are grid points⁴ of ω^h . Then the values $u_{i+k,j+\theta_y}$ for $k = 0, \dots, 3$ are approached in the y -direction as :

$$u_{i+k,j+\theta_y} = \mathcal{C}((u_{i+k,j+K-\ell})_{\ell=0,\dots,3}; (\theta_y + K + \ell)_{\ell=0,\dots,3}).$$

The direct interface derivative is given by

$$\partial_x^\Gamma u_{i-\theta_x,j} = \frac{u_{i+1-\theta_x,j} - u_{i-1-\theta_x,j}^G}{2h}, \quad (3.13)$$

where

$$u_{i-1-\theta_x,j}^G = \mathcal{C}((u_{i+k-\theta_x,j})_{k=0,\dots,3}; [1, 2, 3, 4]).$$

Using the definition of the cubic extrapolation operator (3.4b), the direct derivative reads

$$\partial_x^\Gamma u_{i-\theta_x,j}^\Gamma = \frac{-4u_{i-\theta_x,j}^\Gamma + 7u_{i+1-\theta_x,j} - 4u_{i+2-\theta_x,j} + u_{i+3-\theta_x,j}}{2h}. \quad (3.14)$$

Here again the values $u_{i+k-\theta_x,j}$, $k = 1, \dots, 4$, are extrapolated thanks to the grid point values by

$$u_{i+k-\theta_x,j} = \mathcal{C}(u_{i+1-\theta_x,j}^\Gamma, u_{i,j}, u_{i+1,j}, u_{i+2,j}, u_{i+3,j}; (\theta_x - k + \ell)_{\ell=0,\dots,3}), \quad k \in \{1, \dots, 4\}.$$

Remark 22 (Continuity of the stencils). *The interesting novelty of stencils (3.12)–(3.14) lies in their continuity, in the sense that if the points $x_{i,j+\theta_y}^\Gamma$ and $x_{i-\theta_x,j}^\Gamma$ converge towards each other, the stencils of $\partial_x^{\Gamma,I} u_{i,j+\theta_y}^\Gamma$ and $\partial_x^\Gamma u_{i-\theta_x,j}^\Gamma$ are identical. Note that our method seems to have similarities with methods presented in previous works on wave equations [74] or on the evolution of surfactant concentration on a moving interface [69]. In particular, in these previous works the stencils satisfy such a continuity, but the authors do not mention any superconvergence property.*

Remark 23 (Treatment of the Neumann condition at the interface point). *If Neumann condition is imposed on the interface the normal derivative is given thanks to the vector at the interface (3.10) and the above direct and indirect derivatives (3.12)–(3.14). For instance, at the interface point $x_{i,j+\theta_y}^\Gamma$, normal and tangential derivative reads :*

$$\partial_{\mathbf{n}}^\Gamma u_{i,j+\theta_y} = \begin{pmatrix} \partial_x^{\Gamma,I} u_{i,j+\theta_y} \\ \partial_y^\Gamma u_{i,j+\theta_y} \end{pmatrix} \cdot \mathbf{n}_{i,j+\theta_y}, \quad (3.15)$$

4. In some very specific cases, it is impossible to have 4 aligned grid points of ω : this means that the grid has to be refined and less accurate stencils have to be used. We do not consider such cases.

$$\partial_\tau^\Gamma u_{i,j+\theta_y} = \left(\partial_x^{\Gamma,I} u_{i,j+\theta_y} \right) \cdot \mathbf{n}_{i,j+\theta_y}^\perp. \quad (3.16)$$

To simplify notation, let transiently denote by n_x^Γ and n_y^Γ the x and y components of $\mathbf{n}_{i,j+\theta_y}$. The keypoint to treat the Neumann boundary condition (3.1b) is that $\partial_{\mathbf{n}}^\Gamma u_{i,j+\theta_y}$ has the following form :

$$\partial_{\mathbf{n}}^\Gamma u_{i,j+\theta_y} = \frac{1}{2h} \left[\left(\alpha u_{i,j+\theta_y}^\Gamma + \sum_{i,j} a_{i,j} u_{i,j} \right) n_x^\Gamma + \left(\beta u_{i,j+\theta_y}^\Gamma + \sum_{i,j} b_{i,j} u_{i,j} \right) n_y^\Gamma \right] := -g_{i,j+\theta_y}^\Gamma, \quad (3.17)$$

where α , β , $(a_{i,j})$ and $(b_{i,j})$ are the known extrapolation parameters, which depend on θ_x or θ_y . Then, the interface value of the solution is given by

$$u_{i,j+\theta_y}^\Gamma = -\frac{2h g_{i,j+\theta_y}^\Gamma + n_x^\Gamma \sum_{i,j} a_{i,j} u_{i,j} + n_y^\Gamma \sum_{i,j} b_{i,j} u_{i,j}}{\alpha n_x^\Gamma + \beta n_y^\Gamma}. \quad (3.18)$$

Using the interface derivative discretizations as in [29] is sufficient to achieve the numerical gradient superconvergence. However, our approach stabilizes the method. Interestingly, it avoids the addition of interface unknowns in the discretization matrix as for Cisternino-Weynans' method.

Most of all, the continuous approach is absolutely required to achieve two levels of superconvergence at the order 2 for the solution u . Indeed, without stencil continuity, jumps of the values of the numerical second derivative appear, preventing the superconvergence on the second level in maximum norm.

Note that Robin condition can be handled by this method by adding a term to the denominator in relation (3.18).

In this subsection, we have presented all the operators needed to solve the static subproblems (3.1a)–(3.1b) and (3.1c)–(3.1d), provided that the level set function ψ is known at the grid points of the whole domain. In order to solve the coupled invadopodia model, it thus remains to define the extension and the transport operators.

3.2.3 Operators for the motion of the level set

Transport

The advection equation (3.3a) is approximated thanks to the standard second order Runge-Kutta method (RK2) for the time derivative and with the linear upwind differencing scheme (LUD), introduced by Warming and Beam [121], for the gradient of ψ . Since RK2 scheme in time does not involve any difficulty, we do not present it. Even if the LUD scheme is well-known, details of a modified LUD scheme will be presented in subsection 3.2.3, for the discretization of velocity extension.

The use of this second order accurate scheme –in space and time– can be justified as follows. First assume that the velocity is exact. Using the Lagrangian description, it is straightforward to show that the advection of a quantity, which is perturbed at the initial time, preserves this perturbation. Then, a quick analysis of the truncation error shows that the numerical scheme just adds a second order error on ψ and its space derivatives, thanks to the smoothness of the space and time derivatives of ψ , in the neighboring of its level 0.

Consider now that the velocity is not exact but second order accurate, with one level of superconvergence. The advection of a level set function with a second order accurate velocity gives a second order

accurate level set function. However, its derivatives usually depend on the velocity derivatives. At first glance, the accuracy of the first and second order derivatives of ψ – roughly speaking, the normal vector and the curvature – depends on that of the first and second order derivatives of the velocity, respectively. As the second order derivatives of the velocity are only first order accurate, the curvature accuracy is *a priori* not sufficient to ensure the two-level superconvergence of the static subproblems at the next time step. The keypoint lies in taking advantage of the curl-free velocity :

$$\partial_t \nabla \psi + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \nabla \psi + (\nabla \psi \cdot \nabla) \mathbf{v} = 0, \quad (3.19)$$

however the appropriate choice of the extension operator (3.3b) avoids this drawback. Numerical details for the extension are given in next subsection. Hence, thanks to the well-suited velocity extension, the normal vector accuracy depends only on that of the velocity itself. Deriving (3.19) again, the curvature accuracy depends only on the first order derivatives of the velocity. The preservation of the superconvergence properties by the velocity extension and thus the superconvergence on two levels for the level set are shown in Section 3.3.

Velocity extension

In the Eulerian description, the transport of the level set is given by equation (3.3a). However, as the velocity is biologically given as the gradient of σ in the inner area $\mathcal{O}_t^i$, it does not exist in the outer area. In order to avoid the appearance of too high or discontinuous gradients near the interface, a continuous extension $\mathbf{v}$ of this velocity is required from Γ^h to its neighborhood. Similarly to in [46], the choice of the extension operator is given by (3.3b), meaning that the velocity is extended constantly along the normal to the isolines of ψ .

As underlined in Remark 19, the extension of the velocity generates shocks, since the constant values of the extended velocity are propagated along the normal vector from the interface to the rest of the domain. Hence, the shocks merge with the ridges of the level set function, which is initialized as the signed-distance function. The neighborhood of the interface, in which the velocity is continuously extended can therefore be defined as any area without such ridge. Upwind numerical scheme is used for the extension operator, thanks to a second order accurate scheme, inspired from the LUD method. Close to the interface, the standard LUD scheme is modified in order to take the interface value into account.

First, it is worth noting that the standard LUD discretization can be built from the usual centered scheme for the first derivatives and quadratic extrapolations of the downwind values⁵. In the above subsection 3.2.2 cubic extrapolations have been used. The choice of cubic extrapolations was justified by Remark 21 in order to have a chance to get two levels of superconvergence of the solutions to the static problems, as it will be investigated in the next section. However, it is known that for propagation equations, such cubic extrapolations of the downwind values generate numerical instabilities, and thus quadratic extrapolations have to be preferred. Let us mention that such quadratic extrapolations will not impact the superconvergence properties, since they are used for the velocity, which is given as the gradient of the solution to (3.1c)–(3.1d), and thus it is sufficient to focus on one level of superconvergence on the velocity.

Before giving the numerical schemes of upwind derivatives, let us first define the downwind value.

Definition 24 (Downwind value). *Let $x_{i,j}$ and $x_{i\pm 1,j}$ be close grid points . The point $x_{i\pm,j}$ is*

5. Downwind values that appear in transport and velocity extension correspond to the ghost value of the static subproblems.

said to be downwind in the x -direction compared to $x_{i,j}$, if

$$\pm n_{x_{i,j}} < 0.$$

Downwind points in the y -direction are similarly defined.

Upwind derivative based on LUD scheme

The upwind discrete derivative operators ∂_x^{UP} and ∂_y^{UP} , applied to each of the velocity components, has to be upwind, with respect to each of the normal component (with the right sign). Here again we focus on the x -direction. At any point grid point x_i

$$\partial_x^{\text{UP}} v_i = \frac{v_{i+1} - v_{i-1}}{2h}.$$

Far from the interface (at the inner grid points), the downwind value is quadratically extrapolated with the 3 closest upwind value. For instance if x_{i+1} is downwind (see Figure 3.5(a)), then

$$v_{i+1} = Q(v_i, v_{i-1}, v_{i-2}; [-1, -2, -3]),$$

and thus $\partial_x^{\text{UP}} v_i$ reads

$$\partial_x^{\text{UP}} v_i = \frac{3v_i - 4v_{i-1} + v_{i-2}}{2h}. \quad (3.20)$$

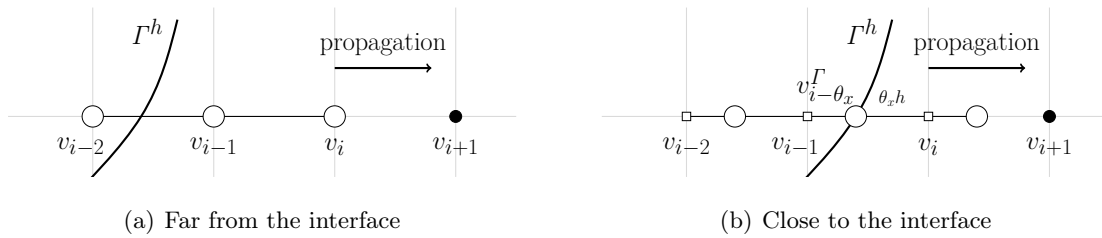


FIGURE 3.5 – Second order upwind schemes (based on LUD scheme) for velocity extension.

At the point neighboring to the interface (see Figure 3.5(b)), it is necessary to include the interface value of the velocity, to account for the condition (3.3b). In order to keep a continuity of the stencil (see Remark 25), as in the previous subsection v_{i+1} is extrapolated as

$$v_{i+1,j} = Q((v_{i+k-\theta_x})_{k=-1,0,1}, v_{i-1}; (k-1-\theta_x)_{k=-1,0,1}),$$

and the derivative reads

$$\partial_x^{\text{UP}} v_i = \frac{[(1+\theta_x)(2+\theta_x)v_{i+\theta_x} - 2\theta_x(2+\theta_x)v_{i-\theta_x}^\Gamma + \theta_x(1+\theta_x)v_{i-1-\theta_x} - 2v_{i-1}]}{4h}. \quad (3.21)$$

Then the intermediate points $v_{i\pm 1-\theta_x}$ are quadratically interpolated :

$$v_{i\pm 1-\theta_x} = Q((v_{i+k})_{k=-2,-1,0}; (k+1-(\theta_x \pm 1))_{k=-2,-1,0}). \quad (3.22)$$

Remark 25 (Stencil continuity). *Note that this approach implies that in both cases $\theta_x \rightarrow 0$ and $\theta_x \rightarrow 1$, the scheme tends to be the same as (3.20). In particular, in the case $\theta_x \sim 1$, it gives the continuity between the stencil close to the interface ($\theta_x < 1$) and the stencil far from the interface ($\theta_x > 1$), which seems to be essential to ensure the preservation of the superconvergence property on the extended velocity. On the other side of the interface, the discretizations are similar, in the opposite direction since the normal component has the opposite sign. The results in subsection 3.3.3 confirm that the method of extension is second order accurate and preserves the velocity superconvergence.*

3.2.4 Algorithm for the numerical computation

We are now ready to provide the algorithm to solve the coupled problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d)–(3.3).

Note that if linear extrapolations of the ghost values give a symmetric matrix for the Dirichlet problem [49], it is not the case for the Neumann problem in general, or for the Dirichlet problem with our stencils. The non-symmetry of the matrix is somehow the cost to get superconvergence properties. In what follows, the non-symmetric matrices are inverted thanks to the BiCGStab method. For each simulation, the computational domain is $\mathcal{D} = [-0.5, 0.5] \times [-0.5, 0.5]$.

The computation holds as follows : starting from ψ^{t_n} , the solution to the static subproblems c^{*t_n} and σ^{t_n} are computed thanks to the operators defined in subsection (3.2.2). Then the velocity at the interface, derived from $\nabla^T \sigma^{t_n}|_{\Gamma^{h,t_n}}$ is extrapolated constantly along the normals and the membrane is transported by solving (3.3) on one time step.

The above algorithm makes it possible to solve accurately the dynamical coupled problem (See Figure 3.2). In particular, the numerical convergence is shown to be at the order 2 for c^* , σ , ψ and even $\mathbf{n}$, as provided by table 3.1, showing the two levels of superconvergence of the unknowns : σ , c^* , and even ψ . In the next section superconvergence properties are investigated in more details.

3.3 Numerical study of the superconvergence properties

The aim of this section is to verify that the above schemes provide effectively superconvergent solutions. For such a purpose, it is necessary to compare first and second order derivatives of σ and c^* as well as first order derivatives of $\mathbf{v}$ in the appropriate domains. The first order derivatives of the velocity have been already defined in the whole domain in subsection 3.2.3, however the first order derivatives of c^* or σ have been defined only at the interface. We thus introduce the first order derivatives at the grid points in subsection 3.3.1. Then we study the superconvergence properties of the static problems in subsection 3.3.2. We first study the superconvergence of each problem, solved separately, and we then exhibit the preservation of the superconvergence for the static coupled problem (3.1a)–(3.1b)–(3.1c)–(3.1d). We conclude this subsection by proposing the minimal requirements on the approximation of the data to obtain superconvergence on two levels and transmission of this property. Subsection 3.3.3 is devoted to the preservation of the superconvergent properties by the dynamics (3.3).

3.3.1 Numerical derivatives at the grid points of the inner or outer domains

If x_i is an inner points of ω^h , the standard centered stencil is used for the first order derivative $\partial_x^h u_i$ of a function u .

If x_i is a neighboring point, then for instance $x_{i-1} \notin \omega$ and thus u_{i-1} is a ghost value. Depending whether u is the solution –namely c^* , or σ – or a first order derivative of the solution, the ghost value is approached by cubic or quadratic extrapolations respectively. We thus define for $\mathbb{L} = \mathbb{Q}, \mathbb{C}$ the ghost value $u_{i-1}^{\mathbb{L}}$ as⁶

$$u_{i-1}^{\mathbb{L}} = \mathbb{L}((u_{i+k-1-\theta_x})_{k=1,\dots,n_{\mathbb{L}}}; \boldsymbol{\theta}_{\mathbb{L}}), \quad \text{with} \quad \boldsymbol{\theta}_{\mathbb{L}} = (k - \theta_x)_{k=1,\dots,n_{\mathbb{L}}}. \quad (3.23)$$

The values $u_{i+k-\theta_x}$ are not at the grid points, and thus they are extrapolated at the order 2 or 3 (as noticed in Remark 21) from the values at the grid points :

$$u_{i+k-\theta_x} = \mathbb{L}((u_{i+k-1})_{k=1,\dots,n_{\mathbb{L}}}; \boldsymbol{\theta}_{n_{\mathbb{L}}}), \quad \text{with} \quad \boldsymbol{\theta}_{n_{\mathbb{L}}} = ((\ell - (2+k) - \theta_x))_{\ell=1,\dots,n_{\mathbb{L}}},$$

6. Remind that $n_{\mathbb{Q}} = 3$ and $n_{\mathbb{C}} = 4$.

where $\mathbb{L}$ stands for $\mathbb{Q}$, or $\mathbb{C}$. We then define the derivative operator $\partial_x^{\mathbb{L}}$ at the neighboring point x_i as

$$\partial_x^{\mathbb{L}} u_i = \frac{u_{i+1} - u_{i-1}^{\mathbb{L}}}{2h}, \quad \mathbb{L} = \mathbb{Q}, \text{ or } \mathbb{C}. \quad (3.24)$$

We abusively denote by $\nabla_x^{\mathbb{L}}$ the first order derivative operators, corresponding to ∂_x^h on the inner grid points and $\partial_x^{\mathbb{L}}$ on the grid points neighboring the interface. In addition $\nabla^{\mathbb{L}}$ stands for

$$\nabla^{\mathbb{L}} = \begin{pmatrix} \partial_x^{\mathbb{L}} \\ \partial_y^{\mathbb{L}} \end{pmatrix}, \quad \mathbb{L} = \mathbb{Q}, \text{ or } \mathbb{C}.$$

3.3.2 Superconvergence properties for the static problems

In this subsection, we one of the static subproblems (3.1a)-(3.1b) or (3.1c)-(3.1d). The set ω generically denotes either the outer area $\mathcal{O}_t^e$ or the inner area $\mathcal{O}_t^i$ of problem (3.1) at a given time t . Γ denotes the location of Γ_t at the time t . We consider the generic problem

$$\Delta u = f, \quad \text{in } \omega, \quad u|_{\partial\Omega \cap \partial\omega} = 0, \quad (3.25a)$$

$$u|_{\Gamma \cap \partial\omega} = g, \text{ (Dirichlet)}, \quad \text{or} \quad \partial_n u|_{\Gamma \cap \partial\omega} = g, \text{ (Neumann)}. \quad (3.25b)$$

Superconvergence for the Dirichlet problem (numerical test 1)

Consider the Dirichlet problem (3.25) whose exact solution given by

$$u(x, y) = x^2 \cos(\pi(4x + y)), \quad \text{in } \omega,$$

where $\omega = \{(x, y) : \psi(x, y) < 0\}$, where ψ is given in polar coordinates :

$$\psi(r \cos \theta, r \sin \theta) = r + 0.4 \cos^2(\theta + \frac{\pi}{4}) \sin^2(\theta + \frac{\pi}{4}) - 0.3, \quad \forall (r, \theta) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}. \quad (3.26)$$

The functions g and f are explicitly inferred from u . The tests of numerical accuracy are given in Table 3.2, in discrete L^1 -norm and maximum norm.

Number of points	L^1 -error	$\nabla^{\mathbb{C}} u$			L^1 -error	$\nabla^{\mathbb{Q}} \cdot \nabla^{\mathbb{C}} u$		
		order	L^∞ -error	order		order	L^∞ -error	order
96	1.980×10^{-4}	-	3.034×10^{-3}	-	9.181×10^{-3}	-	1.096×10^{-1}	-
144	8.667×10^{-5}	2.04	1.349×10^{-3}	2.00	4.069×10^{-3}	2.01	5.618×10^{-2}	1.65
216	3.842×10^{-5}	2.02	5.987×10^{-4}	2.00	1.805×10^{-3}	2.01	2.437×10^{-2}	1.85
324	1.720×10^{-5}	2.01	2.670×10^{-4}	2.00	8.088×10^{-4}	2.00	1.085×10^{-2}	1.90
486	7.656×10^{-6}	2.01	1.190×10^{-4}	2.00	3.601×10^{-4}	2.00	4.957×10^{-3}	1.91

TABLE 3.2 – Superconvergence of the solution for the Dirichlet problem (numerical test 1).

Note that Table 3.3 shows that the second-order partial derivatives and the second-order mixed derivatives (in the sense of two successive derivations) are also superconvergent.

Superconvergence for the Neumann problem (numerical test 2)

Consider Γ implicitly defined as the level 0 of ψ in polar coordinates :

$$\psi(r \cos \theta, r \sin \theta) = -r - 0.25 \cos^2(\theta + \frac{\pi}{4}) + 0.4, \quad \forall (r, \theta) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}.$$

The exact solution of the Neumann problem (3.25) is given by

$$u(x, y) = x^2 \sin(2\pi y),$$

in the outer area ω , where $\psi < 0$. Table 3.4 shows the expected superconvergent results of the numerical accuracy tests in maximum norm.

Number of points	L^1 -error	$\partial_x^Q \partial_y^C u$		order	L^1 -error	$\partial_y^Q \partial_x^C u$		order
		order	L^∞ -error			order	L^∞ -error	
96	1.005×10^{-2}	-	1.984×10^{-1}	-	1.054×10^{-3}	-	1.277×10^{-1}	-
144	4.415×10^{-3}	2.03	9.466×10^{-2}	1.82	4.278×10^{-4}	2.22	6.670×10^{-2}	1.60
216	1.950×10^{-3}	2.02	3.647×10^{-2}	2.09	1.779×10^{-4}	2.19	2.725×10^{-2}	1.90
324	8.721×10^{-4}	2.01	1.843×10^{-2}	1.95	7.812×10^{-5}	2.14	1.317×10^{-2}	1.87
486	3.880×10^{-4}	2.01	8.546×10^{-3}	1.94	3.449×10^{-5}	2.11	6.207×10^{-3}	1.86

$\partial_x^Q \partial_y^C u$					$\partial_y^Q \partial_x^C u$				
96	2.700×10^{-3}	-	3.417×10^{-1}	-	1.874×10^{-3}	-	1.794×10^{-1}	-	-
144	9.307×10^{-4}	2.63	1.655×10^{-1}	1.79	6.805×10^{-4}	2.50	8.647×10^{-2}	1.80	-
216	3.419×10^{-4}	2.55	7.624×10^{-2}	1.85	2.610×10^{-4}	2.43	3.609×10^{-2}	1.98	-
324	1.293×10^{-4}	2.50	3.299×10^{-2}	1.92	1.089×10^{-4}	2.34	1.787×10^{-2}	1.90	-
486	5.116×10^{-5}	2.45	1.447×10^{-2}	1.95	4.572×10^{-5}	2.29	7.916×10^{-3}	1.92	-

TABLE 3.3 – Accuracy of the second order partial and mixed derivatives of the solution for the Dirichlet problem (numerical test 1).

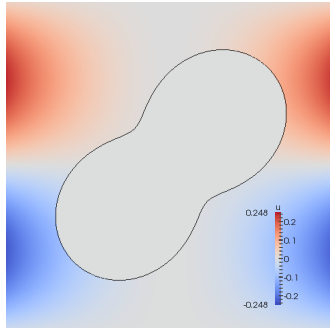


FIGURE 3.6 – Plot of the numerical solution of the Neumann problem (Test-case 2).

Minimal requirements on data to ensure superconvergence on two levels and transmission of superconvergence properties

We have numerically highlighted superconvergence properties on two levels for the solution of the Poisson's equation with an exact boundary condition. As the distance to the interface is computed with (3.5), the interface location is actually known with a fourth order accuracy. This small perturbation does not change significantly the results compared to an exact interface location. However, stronger perturbations would have lead to the loss of superconvergence. For instance, in the case of the Dirichlet problem, any third order perturbation only gives one level of superconvergence, while any second order perturbation does not give any superconvergence property. It is consistent with the fact that, as noted in several studies, the cornerstone of superconvergence lies on the Laplace operator consistency. Perturbing the data is equivalent to use a perturbed Laplace operator, with exact data. At first glance, a fourth order perturbation on the level set function or on the Dirichlet boundary data implies a perturbed Laplace operator which keeps a second order truncation error, leading to the preservation of the superconvergence properties. A third order perturbation gives a first order truncation error near the interface and logically leads to the same superconvergent behavior on one level, as for the Shortley-Weller discretization. Finally, a second order perturbation implies the inconsistency of the operator near the interface, leading to second order accurate solution without superconvergence, as Gibou *et al.* For the Neumann problem, the reasoning is similar with one less order of accuracy on the numerical boundary data g , as suggested by (3.18).

In the case of the coupled problem, we cannot expect better than a second order accuracy on the data, especially g and ψ , since each subproblem is solved with a second order method. Indeed, the second

Number of points	u		$\nabla^h u$		$\nabla \cdot \nabla^h u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
96	4.488×10^{-5}	-	1.096×10^{-3}	-	1.035×10^{-2}	-
144	1.992×10^{-5}	2.00	4.918×10^{-4}	1.98	4.633×10^{-3}	1.98
216	8.944×10^{-6}	1.99	2.201×10^{-4}	1.98	2.069×10^{-3}	1.99
324	3.970×10^{-6}	1.99	9.825×10^{-5}	1.98	9.222×10^{-4}	1.99
486	1.766×10^{-6}	1.99	4.380×10^{-5}	1.99	4.107×10^{-4}	1.99

TABLE 3.4 – Superconvergence results for the Neumann problem (numerical test 2).

order solution of one subproblem gives the boundary data of the second problem, that cannot be more accurate than order 2.

In this subsection we exhibit specific second order perturbation of data that lead to superconvergence on two levels. More precisely, we highlight that the data can be only second order accurate, provided that they have themselves some superconvergent properties : this is the transmission of superconvergence properties.

Perturbation of data Let φ be a function of class $C^2(\omega)$, and suppose that its direct approximation $\varphi_{i,j}$ on the Cartesian grid has the following form

$$\varphi_{ij} = \varphi(\mathbf{x}_{ij}) + \pi(\mathbf{x}_{ij}) h^2 + r_{ij} h^{2+p}, \quad \forall \mathbf{x}_{ij} \in \omega^h, \quad (3.27)$$

where π is a function of class $C^\infty(\omega)$ and $(r_{ij})_{i,j}$ are random numbers that ensure that derivatives of order higher than p are not second order accurate. Hence φ is superconvergent (towards π) on p levels, for given $p \geq 1$.

Remark 26 (Superconvergence on Γ^h). *Note that we can extend the notion of superconvergence to discrete functions of Γ^h , in particular to the boundary data g . In this case, the superconvergence on Γ^h should be understood as the convergence at the order 2 of the first and second numerical tangential derivatives $\partial_\tau^C g$ and $\partial_\tau^Q \partial_\tau^C g$, which are defined by (3.16). Note also that we can obtain the same accuracy orders and superconvergence properties by computing g as the restriction of a superconvergent field G of Ω^h . The restriction operator should then be defined by quadratic or cubic extrapolations to preserve one or two levels of superconvergence, respectively.*

In what follows, expression (3.27) is used to perturb data of the problem and show the transmission of their superconvergent properties to the solution.

Perturbed Poisson's problems (numerical tests 3 and 4) Consider the same problems as subsections 3.3.2–3.3.2. Both Dirichlet and Neumann problems are still solved separately and the data are given by

$$f_{i,j} = f(x_{i,j}) + \mathcal{R}_f h^2, \quad \text{on } \omega^h, \quad (3.28)$$

$$\psi_{i,j} = \psi(x_{i,j}) + \sin(\pi x y) h^2 + \mathcal{R}_\psi h^p, \quad \text{on } \mathcal{P}^h, \quad (3.29)$$

$$g^\Gamma = g(x^\Gamma) + \cos\left(\frac{\pi}{2} x^\Gamma\right) h^2 + \mathcal{R}_g h^q, \quad \text{on } \Gamma^h, \quad (3.30)$$

where $\mathcal{R}_f$, $\mathcal{R}_\psi$ and $\mathcal{R}_g$ are fields of random numbers of $[-5, 5]$. For both problems, we set $p = 4$, which means that the interface location, its normal vector and the curvature are second order accurate. The numerical function f is also second order accurate in order to preserve the second order truncation error of the Laplace operator. The Dirichlet problem is solved by setting $q = 4$ so that the boundary data g

is superconvergent on two levels. For the Neumann problem, we just consider one level of superconvergence for the boundary datum by setting $q = 3$. Table 3.5 shows the results of the numerical accuracy tests. Surprisingly, the solution is superconvergent on two levels for both problems.

	Number of points	u		$\nabla^C u$		$\nabla^Q \cdot \nabla^C u$	
		L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
Dirichlet problem	96	1.621×10^{-4}	-	3.161×10^{-3}	-	1.174×10^{-1}	-
	144	7.287×10^{-5}	1.97	1.335×10^{-3}	2.13	6.367×10^{-2}	1.51
	216	3.248×10^{-5}	1.98	5.773×10^{-4}	2.10	2.467×10^{-2}	1.92
	324	1.444×10^{-5}	1.99	2.580×10^{-4}	2.06	1.091×10^{-2}	1.95
	486	6.423×10^{-6}	1.99	1.151×10^{-4}	2.04	5.011×10^{-3}	1.94
Neumann problem	96	5.734×10^{-5}	-	1.105×10^{-3}	-	1.092×10^{-2}	-
	144	2.594×10^{-5}	1.96	4.963×10^{-4}	1.97	5.021×10^{-3}	1.92
	216	1.165×10^{-5}	1.97	2.219×10^{-4}	1.98	2.249×10^{-3}	1.95
	324	5.235×10^{-6}	1.97	9.916×10^{-5}	1.98	1.008×10^{-3}	1.96
	486	2.324×10^{-6}	1.98	4.419×10^{-5}	1.98	4.478×10^{-4}	1.97

TABLE 3.5 – Transmission of superconvergent properties for the Dirichlet problem (numerical test 3, $p = q = 4$) and the Neumann problem (numerical test 4, $p = 4, q = 3$).

The same tests are successively performed with $p = 3$ and then using $q - 1$ instead of q for each problem (see results in Table 3.6). In each of these numerical tests, one level of superconvergence is lost, which confirms the minimal requirements to achieve two levels of superconvergence.

Number of points	$\nabla^Q \cdot \nabla^C u$ in Dirichlet problem				$\nabla^Q \cdot \nabla^C u$ in Neumann problem			
	$p = 3, q = 4$		$p = 4, q = 3$		$p = 3, q = 3$		$p = 4, q = 2$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
96	1.411×10^{-1}	-	5.760×10^{-1}	-	1.121×10^{-2}	-	1.457×10^{-1}	-
144	5.980×10^{-2}	2.12	4.744×10^{-1}	0.48	5.080×10^{-3}	1.95	1.546×10^{-1}	-0.15
216	3.796×10^{-2}	1.62	2.873×10^{-1}	0.86	3.857×10^{-3}	1.32	6.511×10^{-2}	0.99
324	2.341×10^{-2}	1.48	2.326×10^{-1}	0.75	3.661×10^{-3}	0.92	5.471×10^{-2}	0.81
486	1.450×10^{-2}	1.40	1.849×10^{-1}	0.70	2.561×10^{-3}	0.91	4.192×10^{-2}	0.77

TABLE 3.6 – Loss of one level of superconvergence if the minimal requirements on data are not satisfied.

Effect of the outer-inner coupling (numerical test 5) The consequence of the previous results is the preservation of the superconvergence by coupled problems. Solve now the static coupled problem (3.1a)-(3.1b)-(3.1c)-(3.1d) with the following continuous data :

$$\psi(r \cos \theta, r \sin \theta) = r + 0.5 \cos^2 \theta \sin^2 \theta - 0.4, \quad \text{in } \mathcal{P}^h, \quad (3.31)$$

$$g = \sin^2(\pi(x + y)), \quad \text{on } \Gamma^h, \quad (3.32)$$

$$f = 0, \quad \text{in } \omega^h. \quad (3.33)$$

The functions ψ and g are perturbed on the grid with (3.29) and (3.30), by setting $p = 4$ and $q = 3$, which are the minimal requirements to get superconvergence on two levels for the solution to the Neumann problem.

The only specificity of the Neumann-Dirichlet coupling lies in the interface transmission between the outer solution c^* and the inner solution σ , which is performed by reconstructing the interface value of c^* thanks to the formula (3.18). Figure 3.7 shows a plot of the numerical solutions computed on a 1000×1000 grid and which is used as a reference solution, since we do not know the analytic expression of the exact solutions c^* and σ . As shown in Table 3.7, two levels of superconvergence are obtained for both outer and inner solutions, exhibiting thus a preservation of the superconvergence properties by the coupling.

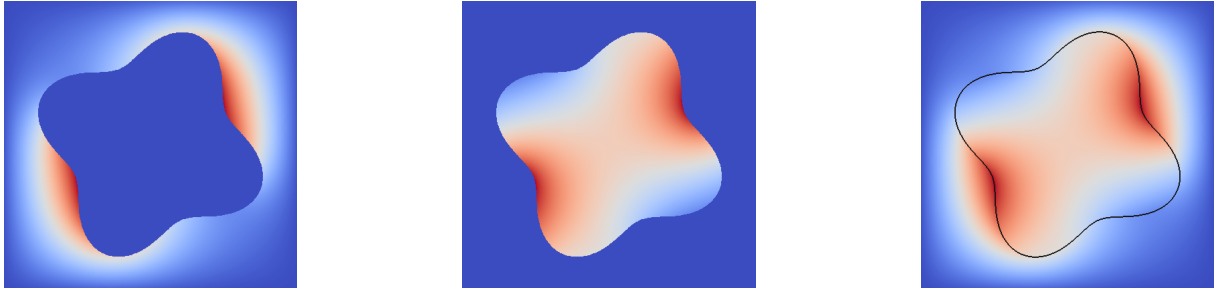


FIGURE 3.7 – Numerical reference solution of the coupled problem (numerical test 5). Left : solution c^* of the Neumann problem. Middle : solution σ of the Dirichlet problem. Right : merged solutions.

	Number of points	u		$\nabla^C u$		$\nabla^Q \cdot \nabla^C u$	
		L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
c^*	96	7.899×10^{-5}	-	2.148×10^{-3}	-	1.949×10^{-1}	-
	144	3.277×10^{-5}	2.17	9.569×10^{-4}	1.99	8.776×10^{-2}	1.97
	216	1.716×10^{-5}	1.60	4.296×10^{-4}	1.98	4.874×10^{-2}	1.45
	324	7.347×10^{-6}	2.09	2.029×10^{-4}	1.85	2.046×10^{-2}	2.14
	486	2.857×10^{-6}	2.33	8.033×10^{-5}	2.28	8.871×10^{-3}	2.06
σ	96	7.685×10^{-5}	-	6.497×10^{-3}	-	1.291×10^0	-
	144	3.254×10^{-5}	2.12	3.429×10^{-3}	1.58	6.496×10^{-1}	1.69
	216	1.731×10^{-5}	1.56	1.681×10^{-3}	1.76	3.311×10^{-1}	1.66
	324	7.634×10^{-6}	2.02	7.277×10^{-4}	2.06	1.538×10^{-1}	1.89
	486	2.825×10^{-6}	2.45	2.820×10^{-4}	2.34	6.656×10^{-2}	2.06

TABLE 3.7 – Accuracy of the numerical solutions c^* and σ and their derivatives for the static part of Problem (3.1) (numerical test 5).

3.3.3 Superconvergence preservation by the dynamics (numerical test 6)

The interface Γ at the initial time is the circle of center $(0, 0)$ and radius 0.25. Let consider an exact velocity $\mathbf{v}$, which explicitly depends on the time variable t , and whose components are given in the inner area $\mathcal{O}_t^i$ by

$$v_x = 0.8 \cos(2\pi(y + 0.35)) \sin(\pi x) \sin(\pi(0.6 - 2t)), \quad (3.34)$$

$$v_y = -0.5 \cos(\pi x) \sin(\pi(y^2 - 0.35^2)) \sin(\pi(0.5 - 2t)). \quad (3.35)$$

The initial level set function is perturbed with (3.29) and $p = 4$, while at each time step the velocity components in $\mathcal{O}_t^{i,h}$ are similarly perturbed thanks to

$$v_x = \mathbf{v}_x + (1 - x^2) h^2 + \mathcal{R}_{v_x} h^3, \quad (3.36)$$

$$v_y = \mathbf{v}_y + 2y \sin(\pi xy) h^2 + \mathcal{R}_{v_y} h^3. \quad (3.37)$$

The velocity is therefore superconvergent on one level at each time step. The level set function is advected until the final time $T = 0.5$. The errors on ψ , $\mathbf{v}$ and their derivatives are computed at the final time by comparison with a reference simulation on a 1000×1000 grid, and in a tubular area around the level 0 of the level set function so as to avoid the ridges, which are generated by the velocity extension.

Table 3.8 shows the superconvergent results of the numerical accuracy tests in maximum norm, for the level set function ψ , the extended velocity $\mathbf{v}$ and their derivatives.

Figure 3.8 shows plots of the interface location and the x -component of the extended velocity at the initial and final times. The point $(0, 0)$ in Figure 3.8(a) and the ridges in Figure 3.8(b) are singularities, which can disturb the advection or the computation of errors if they are too close to the interface. Note that it does not happen in the simulations presented in this study. Nonetheless, this problem can be

Number of points	ψ		$\nabla^C \psi$		$\nabla^Q \cdot \nabla^C \psi$		$\mathbf{v}$		$\nabla^Q \mathbf{v}$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
96	2.430×10^{-4}	-	1.009×10^{-2}	-	3.560×10^{-1}	-	5.934×10^{-4}	-	2.858×10^{-2}	-
144	9.738×10^{-5}	2.26	4.272×10^{-3}	2.12	1.626×10^{-1}	1.93	2.810×10^{-4}	1.84	1.404×10^{-2}	1.75
216	3.976×10^{-5}	2.23	1.841×10^{-3}	2.10	7.563×10^{-2}	1.91	1.240×10^{-4}	1.93	6.135×10^{-3}	1.90
324	1.466×10^{-5}	2.31	7.027×10^{-4}	2.19	2.822×10^{-2}	2.08	4.612×10^{-5}	2.10	2.494×10^{-3}	2.01
486	5.729×10^{-6}	2.31	2.693×10^{-4}	2.23	1.000×10^{-2}	2.20	1.762×10^{-5}	2.17	1.001×10^{-3}	2.07

TABLE 3.8 – Preservation of superconvergence after velocity extension and advection (numerical test 6).

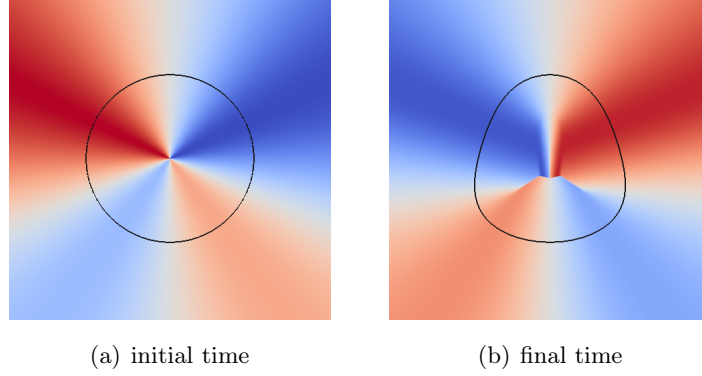


FIGURE 3.8 – Interface location (black line) and x -component of the extended velocity (w_x) at the initial and final times.

overcome by occasionally reinitializing the level set function to a distance function [94], especially when the interface moves closer to an area where a ridge is previously appeared. In this case, the *redistanciation* should be performed at the order 4 in order not to degrade the superconvergence properties.

3.4 Conclusion

We have proposed a second order Cartesian method to solve the moving boundary problem of invadopodia. Our method is based upon the understanding and the full use of superconvergent properties on two levels and their transmission. These properties result from a specific method to solve Poisson equation, built thanks to a stable ghost fluid method and cubic extrapolations of the ghost values. This method can handle both Dirichlet and Neumann conditions on the boundary of the domain. Throughout numerical tests on 2D-domains, we have highlighted and classified the superconvergence properties, with respect to the boundary condition. We have also identified the required criteria of accuracy on the boundary data and on the interface location to achieve the superconvergence : the data do not have to be high-order accurate but just only superconvergent themselves, which is particularly suitable for coupling. If data are second order accurate and superconvergent, and despite the nonconsistency of the equivalent perturbed Laplace operator, the solution, its gradient and the divergence of its gradient (and all the second order derivatives) are also second order accurate. Moreover, these properties are stable through dynamics thanks to an appropriate velocity extension and a second order scheme for advection.

The transmission of superconvergence properties is one of the main results of the paper. While superconvergence has been studied and proved in other works for the case of exact data, the transmission of superconvergence properties from second order superconvergent data to the solution is rarely addressed and is still an open issue. We are confident that this study is a step towards the theoretical understanding of this transmission phenomenon.

	Dirichlet			Neumann		
	L-scheme	Q-scheme	C-scheme	L-scheme	Q-scheme	C-scheme
Order of accuracy required on data						
g	2	2	2	1	2	2
$\partial_{\tau}^{\mathbb{L}} g$		2	2			2
$\partial_{\tau}^{\tilde{\mathbb{L}}} \partial_{\tau}^{\mathbb{L}} g$			2			
ψ	2	2	2	1	2	2
$\nabla^{\mathbb{L}} \psi$		2	2	1	2	2
$\nabla^{\tilde{\mathbb{L}}} \cdot \nabla^{\mathbb{L}} \psi$			2			2
Order of accuracy of the solution						
u	2	2	2	1	2	2
$\nabla^{\mathbb{L}} u$	1	2	2	1	2	2
$\nabla^{\tilde{\mathbb{L}}} \cdot \nabla^{\mathbb{L}} u$		1	2		1	2

TABLE 3.9 – Zoology of the Cartesian numerical methods to solve the Poisson equation, and their superconvergence properties, with minimal requirements on data accuracy. L-scheme, Q-scheme and C-scheme are built with linear, quadratic and cubic extrapolations, respectively. The interface is implicitly defined by the level set function ψ and g denotes the boundary datum. $(\tilde{\mathbb{L}}, \mathbb{L})$ stands for either (L, Q) or (Q, C) respectively for either the Q-scheme or the C-scheme.

We emphasize that the method may be useful to many coupled problems similar to invadopodia. More precisely, this is well suited to solve free boundary problems of Hele-Shaw type, in which the interface velocity is the gradient of an harmonic function.

Obviously, our method use wide stencils. The parallel implementation of the code –for a three-dimensional use for instance– is complex to carry out, requiring four communication layers. This is the cost to get superconvergence properties on two levels and to solve accurately this kind of coupled problems. However, if second order accuracy and/or two levels of superconvergence are not required, our study can be generalized to similar methods, with less accurate extrapolations. Results of superconvergence and minimal requirements on data for each case (linear, quadratic and cubic extrapolations) are summarized, without details, in the final Table 3.9. Thus, each problem that requires superconvergence can be solved with the most suitable method (and the least computationally expensive as possible), with respect to the desired accuracy and the coupling degree. In particular, the first order accuracy observed in [46] can be explained by those results.

Finally, we must mention many remaining issues, which are a crucial point for concrete applications. Many pathological configurations, with too few points, may lead to a local loss of superconvergence. Similarly, the emergence of strong curvatures and shocks near the interface during advection of the level set can also impact the results of convergence and the accuracy of solutions. These situations generally arise because of a too coarse grid, that is not always possible to refine, and because of the fixed nature of Cartesian grid. For all these sensitive cases, patches are possible but often cumbersome to implement. For this reason, a real challenge would be to extend this study to adaptive meshes, such as quadtree and octree meshes.

Acknowledgements

This study has been supported by the French National Research Agency (ANR) in the frame of the "Investments for the future" Programme IdEx Bordeaux - CPU (ANR-10-IDEX-03-02) and by the Core program Advanced Research Networks, granted by the JSPS Core.

Numerical simulations presented in this paper were carried out using the PLAFRIM experimental testbed, being developed under the Inria PlaFRIM development action with support from LABRI and IMB and other entities : Conseil Régional d'Aquitaine, FeDER, Université de Bordeaux and CNRS (see <https://plafrim.bordeaux.inria.fr/>).

Chapitre 4

Résultats de superconvergence pour l'équation de type Poisson

L'objet de ce chapitre est de récapituler les résultats de superconvergence sur la solution numérique du problème de Poisson, obtenus précédemment, et d'en fournir de nouveaux, en proposant un formalisme de notations afin de les synthétiser. Rappelons que nous ne considérons que trois types de schémas d'ordre 2, tous construits à partir de discrétisations centrées et de la méthode *Ghost fluid* stabilisée, telle qu'elle est présentée au chapitre 3. Chacun de ces schémas est génériquement appelé schéma $\mathbb{L}$ où $\mathbb{L} \in \{\mathbf{L}, \mathbf{Q}, \mathbf{C}\}$, selon que les extrapolations des valeurs *ghost* sont linéaires, quadratiques ou cubiques. Les indices de ces schémas sont donnés par

$$n_{\mathbf{L}} = 2, \quad n_{\mathbf{Q}} = 3, \quad n_{\mathbf{C}} = 4,$$

et représentent les ordres d'extrapolation des valeurs *ghost* pour chacun d'eux.

Parmi les résultats complémentaires, proposés dans la section 4.3, on présente certains comportements des schémas $\mathbf{L}$, $\mathbf{Q}$ et $\mathbf{C}$, ainsi qu'un cas de superconvergence sur trois niveaux à partir du schéma $\mathbf{C}$. On revient ensuite, à la section 4.4, sur la résolution pas à pas du problème d'invadopodia, en fonction de la discrétisation choisie, en tirant profit du formalisme proposé afin d'apporter un nouvel éclairage sur les phénomènes numériques qui conduisent à la convergence des solutions. On propose également une application de la méthode à un problème de type Hele-Shaw. Enfin, la méthode utilisée pour le problème de Neumann est étendue pour le traitement de conditions de saut de type Kedem-Katchalsky, afin de résoudre le problème de la pression du chapitre 1, en profitant une fois de plus des propriétés de superconvergence.

4.1 Synthèse des résultats de superconvergence

4.1.1 Rappel des notations

On rappelle les notations, identiques à celles du chapitre 3 (voir Figure 4.1). L'interface continue Γ est implicitement définie par le niveau zéro de la level set ψ et sépare le domaine Ω en deux sous-domaines : l'ensemble $\mathcal{O}^i$ des points où ψ est strictement négative, et l'ensemble $\mathcal{O}^e$ des points où elle est strictement positive. La notation ω désigne soit $\mathcal{O}^i$, soit $\mathcal{O}^e$, soit leur union. La grille de discrétisation est notée $\mathcal{G}^h$ et l'ensemble des points de grille $\mathcal{P}^h$. Les ensembles $\mathcal{O}^{i,h}$, $\mathcal{O}^{e,h}$ et ω^h sont construits similairement à leurs homologues continus, à partir

de ψ , l'approximation de la level set ψ restreinte à $\mathcal{P}^h$:

$$\Gamma_t^h = \left\{ x \in \mathcal{G}^h : \psi(t, x) = 0 \right\}, \quad \mathcal{O}_t^{i,h} = \left\{ x \in \mathcal{P}^h : \psi(t, x) < 0 \right\}, \quad \mathcal{O}_t^{e,h} = \left\{ x \in \mathcal{P}^h : \psi(t, x) > 0 \right\},$$

et $\omega^h \in \{\mathcal{O}^{i,h}, \mathcal{O}^{e,h}, \mathcal{P}^h\}$.

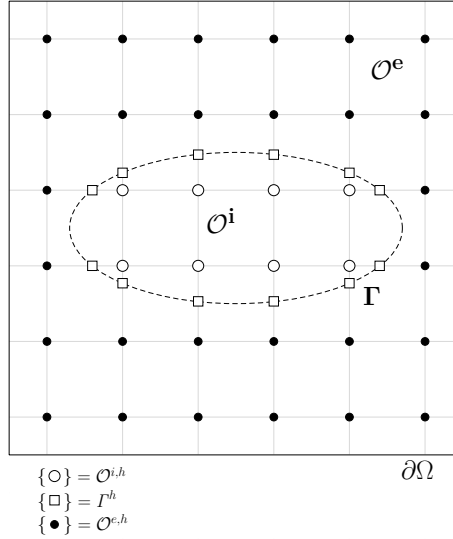


FIGURE 4.1 – Discretisation spatiale.

Dans ce qui suit, on suppose que Γ est suffisamment régulière et que l'ensemble ω^h d'une part, et la restriction de ω à la grille de discrétisation d'autre part, sont les mêmes ensembles (voir la remarque 28). On introduit de plus les sous-domaines de ω^h suivants :

Notation 27 (Ensembles des points réguliers et des points proches de l'interface).

$$\omega^* = \{\mathbf{x}_{i,j} \in \omega^h : \mathbf{x}_{i\pm 1,j} \in \omega^h, \mathbf{x}_{i,j\pm 1} \in \omega^h\}, \quad (4.1)$$

$$\omega^b = \omega^h \setminus \omega^*. \quad (4.2)$$

Remarque 28 (Domaine discret et restriction à la grille du domaine continu). *Par souci de simplicité des notations, on suppose que ω^h et $\omega \cap \mathcal{P}^h$ sont identiques. Cependant, une perturbation sur ψ conduit en général à ce que ces deux espaces ne se superposent pas. Le formalisme présenté dans la suite reste valable pour leur intersection. En pratique, tous les tests de convergence présentés ont été effectués sur $\omega^h \cap \omega$.*

4.1.2 Récapitulatif des résultats déjà obtenus

On considère les problèmes de Poisson exacts et approchés suivants. Pour $f \in H^{s-2}(\omega)$ et $G \in H^s(\Omega)$, le problème de Poisson exact est donné par

$$\begin{aligned} -\Delta u &= f \quad \text{dans } \omega, & u &= 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \cap \partial\omega, \\ u &= G|_{\Gamma} \quad (\text{Dirichlet}) \quad \text{ou} \quad \partial_{\mathbf{n}} u = G|_{\Gamma} \quad (\text{Neumann}) \quad \text{sur } \Gamma. \end{aligned}$$

Le problème approché, discrétisé avec le schéma $\mathbb{L}$ et de données numériques f , G et ψ , est donné par

$$-\Delta^{\mathbb{L}} u = f \quad \text{dans } \omega^h, \quad u = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \cap \partial\omega^h,$$

$$u = G|_{\Gamma^h} \quad (\text{Dirichlet}) \quad \text{ou} \quad \nabla^{\mathbb{L}} u \cdot \frac{\nabla^h \psi}{|\nabla^h \psi|} = G|_{\Gamma^h} \quad (\text{Neumann}) \quad \text{sur } \Gamma^h.$$

Notons que pour les deux problèmes, on utilise dans les conditions au bord des données volumiques restreintes aux interfaces respectives, de manière à pouvoir, par la suite, caractériser l'erreur d'approximation $(G - G)|_{\Gamma^h}$, lorsque Γ^h n'est pas la restriction exacte de Γ à la grille, et définir la superconvergence sur Γ^h .

Au chapitre 2, nous avons obtenus les résultats suivants pour la solution numérique du problème de Laplace ($f \equiv 0$) :

- pour une condition de Dirichlet, si la donnée au bord $G|_{\Gamma^h}$ et la level set $\psi|_{\mathcal{P}^h}$ sont précises à l'ordre 1 avec un niveau de superconvergence, alors la solution $u|_{\omega^h}$ est également à l'ordre 1 avec un niveau de superconvergence,
- pour une condition de Neumann, si la donnée au bord est juste à l'ordre 1 et si la level set est à l'ordre 1 avec un niveau de superconvergence, alors la solution est à l'ordre 1 avec un niveau de superconvergence.

Au chapitre 3, on a considéré le problème de Poisson (en tenant compte de la donnée volumique f) discrétisé avec le schéma C. Les résultats obtenus sont les suivants :

- pour une condition de Dirichlet, si les données sont toutes précises à l'ordre 2, avec deux niveaux de superconvergence sur la donnée au bord et sur la level set, alors la solution est également à l'ordre 2 avec deux niveaux de superconvergence,
- pour une condition de Neumann ou de Robin, si les données sont toutes à l'ordre 2 avec juste un niveau de superconvergence sur la donnée au bord et deux niveaux de superconvergence sur la level set, alors la solution est à l'ordre 2 avec deux niveaux de superconvergence.

En conjecturant que les données du problème de Dirichlet doivent avoir les mêmes régularités et que la donnée au bord du problème de Neumann nécessite un niveau de superconvergence de moins que celle du problème de Dirichlet, on peut lister un certain nombre de situations envisageables. La table 4.1 les synthétise : elle fournit les différents cas de figure sur les données en fonction du type de condition au bord et du schéma de discrétisation $\mathbb{L}$. Précisons que la table doit être lue de la façon suivante : pour un type de condition au bord et un schéma de discrétisation donnés, si les données du problème de Poisson sont perturbées au pire avec l'ordre de convergence (CV) et le nombre de niveaux de superconvergence (SCV) indiqués, alors on obtient les propriétés de superconvergence sur la solution numérique. Notons que la perturbation sur la donnée volumique f n'est pas considérée dans cette table mais le sera par la suite.

Seuls les résultats de superconvergence observés précédemment sont donnés. Les points d'interrogation correspondent aux cas pour lesquels les tests numériques de convergence n'ont pas encore été présentés. Ces résultats manquant pourront être déduits à partir du formalisme proposé dans la section 4.2. Certains ont déjà été donnés dans la table 3.9, sans les validations numériques qui seront présentées à la section 4.3.

Notons que la superconvergence sur l'interface approchée Γ^h n'est pas clairement définie. En effet, dans la table 3.9, elle a été définie à partir des dérivées tangentielles construites avec (3.16), ce qui était possible puisque la donnée au bord était la trace d'une fonction volumique de ω^h ou $\mathcal{P}^h$. Similairement, on utilise un relèvement de la donnée au bord dans la table 4.1. Dans la section suivante, afin de formaliser les résultats, on introduit des espaces d'approximation. Pour

Problème approché		Perturbation des données				Propriétés obtenues		Ref.
Condition au bord	schéma de discrétisation	donnée au bord G		level set ψ		solution u		
		CV	SCV	CV	SCV	CV	SCV	
Dirichlet	L	1	0	1	0	?	?	ch.2
	L	1	1	1	1	1	1	
	L	2	0	2	0	?	?	
	L	exacte		exacte		?	?	
	Q	1	2	1	2	?	?	
	Q	2	1	2	1	?	?	ch.3
	Q	exacte		exacte		?	?	
	C	1	3	1	3	?	?	
	C	2	2	2	2	2	2	
C	exacte		exacte		?	?		
Neumann	L	1	0	1	1	1	1	ch.2
	L	exacte		exacte		?	?	
	Q	1	1	1	2	?	?	
	Q	2	0	2	1	?	?	
	Q	exacte		exacte		?	?	
	C	1	2	1	3	?	?	ch.3
	C	2	1	2	2	2	2	
	C	exacte		exacte		?	?	

TABLE 4.1 – Cas envisageables de perturbation sur les données et propriétés de superconvergence de la solution déjà mises en évidence.

définir la superconvergence sur I^h , on part également d'un relèvement de la donnée au bord et on introduit un opérateur numérique de trace.

4.2 Introduction d'un formalisme pour les résultats de superconvergence.

L'idée générale est d'introduire une ébauche de formalisme qui permette d'écrire de façon compacte les résultats de superconvergence sur la solution du problème de Poisson, discrétisé avec l'un des schémas $\mathbb{L}$. L'intérêt est de pouvoir anticiper sur l'ordre de convergence et le nombre de niveaux de superconvergence de la solution numérique, connaissant ceux des données du problème approché par rapport aux données exactes. En particulier, ce formalisme permettra, à la sous-section 4.4.1, d'exprimer simplement les propriétés de superconvergence de chacune des inconnues d'un problème couplé, comme celui de l'invadopodia, à chaque étape de résolution et ainsi de comprendre les mécanismes qui aboutissent à des solutions numériques plus ou moins régulières.

Le formalisme proposé présente volontairement des analogies de notation avec le cadre des espaces de Sobolev. L'ordre de convergence et le nombre de niveaux de superconvergence d'une fonction discrète sont, par abus de langage, appelées propriétés de *régularité discrète* et les formulations des résultats de superconvergence pour la solution numérique du problème de Poisson pourront être qualifiées, selon la même analogie, de *propriétés de régularité elliptiques discrètes*. L'analogie traduit le fait que la solution numérique gagne en *régularité* par rapport à l'erreur de consistance de l'opérateur et à la donnée volumique, et conserve le même niveau de superconvergence que la donnée au bord sur *une demi-derivée* supplémentaire. Rappelons toutefois qu'il ne s'agit pas ici de définir un nouveau cadre mathématique mais juste d'introduire des notations, en utilisant des analogies avec un cadre bien défini en domaine continu, afin de formuler les résultats de superconvergence observés, qui restent pour la plupart des problèmes ouverts.

Il s'agit donc de déterminer dans quel espace discret vit la solution approchée du problème

de Poisson, en fonction du schéma de discretisation des opérateurs et de la *régularité* de l'erreur sur les données numériques. Afin de formaliser le gain en *régularité* de cette solution, constaté numériquement, il est nécessaire de commencer par introduire des espaces *ad hoc*.

4.2.1 Espaces d'approximation

Les espaces introduits ci-après sont les espaces d'approximation ou de *régularité* des données et de la solution du problème approché. On distingue deux types d'espaces. Les espaces notés $\mathbb{E}$ sont utilisés pour caractériser la donnée volumique f . Ils donnent son ordre de convergence vers la donnée exacte f en fonction des points du domaine discret considéré. Les espaces notés $\mathbb{W}$, pour la donnée au bord G , la level set ψ et pour la solution numérique u , donnent l'ordre de convergence et le nombre de niveaux de superconvergence de la fonction discrète considérée, par rapport à la fonction exacte qu'elle approche.

La spécificité de ces espaces, par rapport à des espaces de régularité en domaine continu, est de dépendre du schéma de discrétisation des dérivées. On introduit donc d'abord la notation suivante.

Notation 29 (Dérivées numériques d'ordre l). *On note $\partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}}^{(l)}$ la dérivée numérique $l^{\text{ième}}$, au sens de l dérivations successives selon la direction α , qui représente l'une ou l'autre des directions cartésiennes : $\alpha \in \{x, y\}$. Rappelons que la notation $\partial_{\alpha}^{\mathbb{L}}$ a été définie au chapitre 3 par (3.24), définition que l'on étend à $\mathbb{L} \in \{\mathbb{L}, \mathbb{Q}, \mathbb{C}\}$. Alors pour $n_{\mathbb{L}} \in \{2, 3, 4\}$, pour tout $l = 0, \dots, n_{\mathbb{L}} - 1$, et pour toute fonction e de $\omega^h \rightarrow \mathbb{R}$, on a*

$$\begin{aligned} \forall x_i \in \omega^h, \quad \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}} e_i &= \partial_{\alpha}^{\mathbb{L}} e_i, \\ \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}}^{(l)} e_i &= \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}-l+1} \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}-l+2} \dots \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}} e_i. \end{aligned}$$

Définition 30 (Espaces d'approximation pour des fonctions volumiques). *Pour tous $k \in \{1, 2\}$, $p \in \{-2, -1, 0\}$, $m \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k\}$, on définit les espaces d'approximation suivants :*

$$\mathbb{E}^{p,k}(\omega^h) = \left\{ e : \omega^h \rightarrow \mathbb{R} \mid \|e\|_{L^{\infty}(\omega^b)} = \mathcal{O}(h^{k+p}), \|e\|_{L^{\infty}(\omega^*)} = \mathcal{O}(h^k) \right\}, \quad (4.3)$$

$$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\omega^h) = \left\{ e : \omega^h \rightarrow \mathbb{R} \mid \|\partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}}^{(l)} e\|_{L^{\infty}(\omega^h)} = \mathcal{O}(h^k), l = 0, m \right\}. \quad (4.4)$$

Si e représente l'erreur entre une fonction discrète et son approximation, l'indice k donne l'ordre de convergence de la fonction approchée. Les fonctions discrètes non constantes n'ayant pas d'intérêt, et les schémas considérés étant au mieux d'ordre 2, on limite les valeurs de k à $\{1, 2\}$. La possibilité d'étendre le formalisme et les résultats de superconvergence à des schémas d'ordres plus élevés n'est pas exclue mais elle est laissée à des études ultérieures.

L'indice $p \in \{-2, -1, 0\}$ de l'espace $\mathbb{E}^{p,k}(\omega^h)$ représente le nombre d'ordres de consistance en moins sur les points de ω^b , proches du bord, par rapport aux points intérieurs de ω^* . Pour l'espace $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\omega^h)$, l'indice m représente le nombre de niveaux de superconvergence à l'ordre k , dans ω^h .

Notons que si une donnée numérique est exactement la restriction de la donnée exacte aux points de grille, l'erreur d'approximation est nulle et appartient à chacun des espaces d'approximation définis ci-dessus.

Remarque 31 (Superconvergence de l'erreur d'approximation et superconvergence de la fonction approchée). *Soient $k \in \{1, 2\}$ et $m \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k\}$. Soit φ une donnée exacte sur ω et φ son*

approximation sur ω^h telles que

$$\varphi - \varphi \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\omega^h).$$

L'erreur d'approximation $\varphi - \varphi$ superconverge sur m niveaux à l'ordre k . On peut en déduire que la fonction φ est elle-même superconvergente sur m niveaux à l'ordre k vers φ , puisque les dérivées numériques $l^{\text{ièmes}}$ ont été construites pour avoir une erreur de troncature d'ordre k . On peut en effet montrer que

$$\forall l \in \{1, \dots, m\}, \quad \|\partial_{\alpha}^{(l)} \varphi - \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}}^{(l)} \varphi\|_{L^{\infty}(\omega^h)} = \mathcal{O}(h^{\min(2, n_{\mathbb{L}} - l)}). \quad (4.5)$$

La démonstration, très calculatoire du fait des extrapolations des valeurs ghost à chaque dérivation et de leur dépendance en la distance normalisée θ n'est pas fournie ici. Elle est toutefois facile à établir pour les valeurs particulières $\theta = 0$ et $\theta = 1$.

On en déduit que,

$$\|\partial_{\alpha}^{(l)} \varphi - \partial_{\alpha, n_{\mathbb{L}}}^{(l)} \varphi\|_{L^{\infty}(\omega^h)} = \mathcal{O}(h^{\min(2, n_{\mathbb{L}} - m)}),$$

et la conclusion est alors immédiate puisque $k \leq n_{\mathbb{L}} - m$.

Pour définir la notion de superconvergence sur Γ^h , on introduit un opérateur numérique de trace, à partir des fonctions d'extrapolation définies par (3.4) au chapitre précédent et généralisées à $\mathbb{L} \in \{\mathbb{L}, \mathbb{Q}, \mathbb{C}\}$, puis un espace d'approximation des traces.

Définition 32 (Opérateur numérique de trace). *Pour tout $n \in \{2, 3, 4\}$, il existe un opérateur numérique de trace défini de façon unique par*

$$\forall \varphi : \omega^h \rightarrow \mathbb{R},$$

$$T^n(\varphi) = \varphi|_{\Gamma^h} : x^{\Gamma} \mapsto \begin{cases} \mathbb{L}(\varphi_{i,j}, \dots, \varphi_{i \pm n, j}; \theta), & \text{si } x^{\Gamma} \in [x_{i,j}, x_{i \pm 1, j}] \\ \mathbb{L}(\varphi_{i,j}, \dots, \varphi_{i, j \pm n}; \theta), & \text{si } x^{\Gamma} \in [x_{i,j}, x_{i, j \pm 1}] \end{cases}, \quad n_{\mathbb{L}} = n. \quad (4.6)$$

Définition 33 (Espace d'approximation des traces). *Pour tout $k \in \{1, 2\}$, $m \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k\}$,*

$$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m - \frac{1}{2}, k}(\Gamma^h) = \left\{ e : \Gamma^h \rightarrow \mathbb{R} \mid \exists E \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m, k}(\omega^h), e = T^{m+k}(E) + \mathcal{O}(h^{m+k}) \right\}. \quad (4.7)$$

Notons que par construction, l'opérateur de trace est défini de $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m, k}(\omega^h)$ dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m - \frac{1}{2}, k}(\Gamma^h)$. Les analogies de notations avec le cadre des espaces de Sobolev n'ont pour fonction que d'exprimer le lien étroit entre régularité et convergence ou superconvergence.

Propriétés 34 (Inclusions des espaces d'approximation). *Pour tout $n_{\mathbb{L}} \in \{2, 3, 4\}$ et pour tous $k, k' \in \{1, 2\}$ tels que $k \leq k'$, on a*

$$\forall p \in \{-2, \dots, k - k'\}, \quad \mathbb{E}^{p, k'}(\omega^h) \subset \mathbb{E}^{p+k'-k, k}(\omega^h),$$

et

$$\forall m \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k'\}, \quad \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m, k'}(\omega^h) \subset \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m+k'-k, k}(\omega^h) \subset \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m, k}(\omega^h).$$

Ces relations d'inclusion découlent directement de la définition de la relation d'ordre $\mathcal{O}(\cdot)$ et du fait qu'une dérivation numérique implique au pire la perte d'un ordre de consistance. Notons que la deuxième relation d'inclusion signifie qu'une fonction discrète superconvergente sur m niveaux à l'ordre k' peut être vue comme superconvergente sur $m + k' - k$ niveaux à l'ordre $k \leq k'$.

4.2.2 Résultats de superconvergence pour le problème de Poisson perturbé

Les résultats suivants permettent d'anticiper sur les propriétés de superconvergence de la solution approchée du problème de Poisson, connaissant les propriétés sur les données.

Conjecture 35 (Superconvergence de la solution numérique du problème de Poisson approché).

Soient $k_1, k_2, k_3 \in \{1, 2\}$.

Pour le **problème de Dirichlet**, soient

$$\begin{aligned} f - f &\in \mathbb{E}^{p-2, k_1}(\omega^h), & \forall p \in \{0, 1, 2\}, \\ (G - G)|_{\Gamma^h} &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{q-\frac{1}{2}, k_2}(\Gamma^h), & \forall q \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k_2\}, \\ \psi - \psi &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{r, k_3}(\mathcal{P}^h), & \forall r \in \{0, \dots, n_{\mathbb{L}} - k_3\}, \\ k &= \min(k_1, k_2, k_3). \end{aligned}$$

Pour le **problème de Neumann**, soient

$$\begin{aligned} f - f &\in \mathbb{E}^{p-2, k_1}(\omega^h), & \forall p \in \{0, 1, 2\}, \\ (G - G)|_{\Gamma^h} &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{q-\frac{3}{2}, k_2}(\Gamma^h), & \forall q \in \{1, \dots, n_{\mathbb{L}} - k_2\}, \\ \psi - \psi &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{r, k_3}(\mathcal{P}^h), & \forall r \in \{1, \dots, n_{\mathbb{L}} - k_3\}, \\ k &= \min(k_1, k_2, k_3, n_{\mathbb{L}} - 1). \end{aligned}$$

Alors, pour les deux problèmes, on pose

$$m = \min(p + k_1 - k, q + k_2 - k, r + k_3 - k, n_{\mathbb{L}} - k),$$

et on a

$$u - u \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m, k}(\omega^h). \quad (4.8)$$

Remarque 36 (Erreur sur la donnée au bord). Lorsque ψ est perturbée par rapport à ψ , Γ^h n'est pas la restriction exacte de Γ à la grille et on est obligé d'utiliser le relèvement continu G de la donnée au bord exacte afin d'évaluer l'erreur d'approximation $(G - G)|_{\Gamma^h}$. Or ce relèvement n'étant pas unique, la solution numérique associée ne l'est pas non plus. Cependant, le choix du relèvement n'affecte les propriétés de convergence et de superconvergence de l'erreur sur la solution du problème qu'à travers l'erreur $(G - G)|_{\Gamma^h}$, contrôlée par les hypothèses de la conjecture. En effet, on a

$$\forall (\mathbf{x}_{\Gamma}, \mathbf{x}_{\Gamma^h}) \in \Gamma \times \Gamma^h, \quad G(\mathbf{x}_{\Gamma}) = G(\mathbf{x}_{\Gamma^h}) + (\mathbf{x}_{\Gamma} - \mathbf{x}_{\Gamma^h}) \cdot \nabla G(\mathbf{x}_{\Gamma^h}) + \mathcal{O}(|\mathbf{x}_{\Gamma} - \mathbf{x}_{\Gamma^h}|^2). \quad (4.9)$$

Comme $|\mathbf{x}_{\Gamma} - \mathbf{x}_{\Gamma^h}| = \mathcal{O}((\psi - \psi)(\mathbf{x}_{\Gamma^h}))$, la soustraction des conditions au bord des problèmes exact et approché, pour le problème de Dirichlet, donne

$$u|_{\Gamma} - u|_{\Gamma^h} = G|_{\Gamma} - G|_{\Gamma^h} = (G - G)|_{\Gamma^h} + \mathcal{O}((\psi - \psi)|_{\Gamma^h}),$$

qui est la condition au bord du problème équivalent pour l'erreur sur la solution. Il en va de même pour la condition de Neumann, qui n'est pas détaillée ici. Notons toutefois que le gradient du relèvement choisi, contenu dans le terme $\mathcal{O}((\psi - \psi)|_{\Gamma^h})$, influe évidemment sur la précision absolue de la solution approchée.

4.2.3 Quelques conséquences des résultats de superconvergence

Spécificités de la solution du problème de Neumann approché

D'après la conjecture 35, le problème de Poisson avec condition au bord de Neumann présente au moins deux spécificités, par rapport au problème avec condition de Dirichlet. En premier lieu, la majoration $k \leq n_{\mathbb{L}} - 1$ conduit nécessairement à une précision à l'ordre 1 de la solution, pour un problème de Neumann discrétisé avec le schéma $\mathbb{L}$, comme c'est le cas au chapitre 2. De plus, cette relation s'écrit aussi $n_{\mathbb{L}} - k \geq 1$, pour toute discrétisation $\mathbb{L}$. Or comme les termes $q + k_2 - k$ et $r + k_3 - k$ sont supérieurs à 1, on déduit la propriété suivante.

Propriété 37 (Superconvergence de la solution du problème de Neumann approché). *Si dans les hypothèses de la conjecture 35 pour le problème de Neumann, la donnée f est telle que*

$$f - f \in \mathbb{E}^{p-2, k_1}(\omega^h), \quad \text{avec } p + k_1 - k \geq 1,$$

alors la solution numérique du problème de Poisson approché avec condition de Neumann a au moins un niveau de superconvergence, quel que soit le schéma de discrétisation $\mathbb{L}$.

Résultat de superconvergence ou de régularité elliptique discrète

L'idée générale des résultats de la conjecture 35 est l'affirmation que la solution numérique gagne en *régularité* par rapport aux données du problème approché. Si on définit un *niveau de régularité* comme un ordre de consistance ou un niveau de superconvergence, alors, selon la discrétisation $\mathbb{L}$ choisie et la précision sur les données, l'erreur sur la solution numérique peut en effet gagner jusqu'à deux niveaux de *régularité* par rapport à l'erreur volumique $f - f$ et une *demi-derivée* pour le problème de Dirichlet (ou *trois demi-derivées* pour le problème de Neumann), par rapport à l'erreur au bord $(G - G)|_{\Gamma^h}$. Ainsi, les résultats de superconvergence de la conjecture 35, formalisés par analogie avec le cadre des espaces de Sobolev, peuvent être apparentés à un résultat de *régularité elliptique discrète*, selon la même analogie, pour la solution du problème de Poisson discrétisé avec l'un des schémas $\mathbb{L}$.

Transmission des propriétés de superconvergence

Le couplage de deux problèmes statiques approchés –le problème extérieur, dans $\mathcal{O}^{e,h}$, fournissant par exemple la donnée au bord du problème intérieur, dans $\mathcal{O}^{i,h}$ – conduit à la *transmission des propriétés de superconvergence*, de la solution approchée extérieure à la solution approchée intérieure. Cet aspect, déjà mentionné au chapitre précédent, est non trivial. On peut le voir désormais sous l'éclairage du résultat de *régularité elliptique discrète*. Si l'erreur sur la solution extérieure est dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\mathcal{O}^{e,h})$, alors sa trace sur Γ^h perd une *demi-derivée*, dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-\frac{1}{2},k}(\Gamma^h)$, qui est ensuite regagnée par régularité elliptique discrète (si les autres données sont suffisamment régulières) : l'erreur sur la solution intérieure est à son tour dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\mathcal{O}^{i,h})$, validant ainsi la notion de transmission des propriétés de superconvergence, du champ extérieur à la solution intérieure.

Conjecture et données exactes

Dans le cas où les données numériques ne sont pas perturbées et sont les restrictions exactes des données du problème continu, les hypothèses de la conjecture 35 sont dominées par l'impact du schéma de discrétisation. Pour caractériser les données numériques exactes à partir du

formalisme, on peut par exemple poser

$$k_1 = k_2 = k_3 = 2, \quad \text{et} \quad p = q = r = n_{\mathbb{L}} - k.$$

Alors la solution du problème approché est telle que :

$$u - u \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2,2}(\omega^h), \quad \text{pour le problème de Dirichlet,} \quad (4.10)$$

$$u - u \in \begin{cases} \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1,1}(\omega^h), & \text{si } \mathbb{L} = \mathbb{L} \\ \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2,2}(\omega^h), & \text{sinon} \end{cases}, \quad \text{pour le problème de Neumann.} \quad (4.11)$$

Conjecture et démonstrations existantes

Il est important de positionner cette conjecture par rapport aux résultats de superconvergence démontrés dans la littérature et mentionnés dans le chapitre 3. Ils concernent les deux méthodes numériques d'ordre 2 avec condition de Dirichlet, l'une de type $\mathbb{L}$ proposée par Gibou *et al.* dans [49], et l'autre de type $\mathbb{Q}$ proposée par Shortley et Weller dans [113]. Ces méthodes peuvent être caractérisées par les indices

$$(n_{\mathbb{L}}, k) = \begin{cases} (2, 2), & \text{pour la méthode de Gibou } et al., \\ (3, 2), & \text{pour la méthode de Shortley et Weller.} \end{cases}$$

Les démonstrations, déclinées uniquement pour des données exactes –voir par exemple [27] et [133, 125]– donnent la solution de la première méthode à l'ordre 2 et celle de la seconde méthode superconvergente sur un niveau à l'ordre 2, en cohérence avec le résultat (4.10) prévu par la conjecture.

Ces démonstrations ne couvrent que deux cas particuliers de la conjecture qui reste essentiellement un problème ouvert. A défaut de démonstration plus générale, nous donnons, dans la section suivante, une série de tests et applications numériques pour valider et illustrer les résultats conjecturés.

4.3 Validations numériques complémentaires

Les résultats de superconvergence pour le problème de Poisson ont été conjecturés à partir de nombreux tests numériques, dont ceux des chapitres 2 et 3. Nous donnons dans cette section un aperçu complémentaire des tests effectués, dont les résultats numériques sont en accord avec la conjecture 35. D'autres applications et extensions sont également proposées, ainsi qu'un retour sur les résultats numériques des problèmes d'invadopodia et du cancer du sein, à la lumière du formalisme proposé.

4.3.1 Superconvergence pour les schémas linéaires, quadratiques et cubiques

Les tests numériques proposés ci-après concernent tous la résolution à l'ordre 2 du problème de Poisson avec condition de Dirichlet ou Neumann. Le domaine entier est toujours $\Omega = [-0.5, 0.5]^2$. En reprenant les mêmes notations que dans la section précédente, on considèrera les discrétisations d'indice $n_{\mathbb{L}} \in \{2, 3, 4\}$ pour un ordre de convergence $k = 2$, avec des données numériques f , G et ψ exactes ou perturbées, en précisant à chaque fois les valeurs de p , q et r . Notons que

les résultats relatifs au comportement du schéma numérique C ($n_{\mathbb{L}} = 4$) ont déjà été proposés au chapitre 3. Ils sont répétés ici, à travers des cas-tests différents, pour la comparaison avec les comportements des schémas L et Q.

En premier lieu, un résultat de superconvergence partielle est présenté, qui dépasse le cadre de la conjecture 35, mais dont l'intérêt est non seulement d'avoir, dans certains cas, un impact sur la solution d'un problème dynamique de type invadopodia (voir au chapitre suivant, au sujet des configurations pathologiques), mais surtout de constituer une piste potentielle dans la démonstration des résultats de superconvergence de cette conjecture.

On donne ensuite les résultats de superconvergence pour les problèmes approchés –on considèrera un problème de Dirichlet puis un problème de Robin– avec données exactes, puis perturbées, en accord avec les résultats conjecturés.

Problème de Dirichlet exact ou perturbé

On considère le problème exact dont la solution est donnée par

$$u = x^2 \cos(\pi(4x + y)), \quad \text{dans } \omega,$$

où ω est la région à l'intérieur de Γ , le cercle de centre $(0, 0)$ et de rayon 0.25. Les données sont exactement connues à partir de u .

Dans un premier temps, on étudie la convergence de la solution approchée dans le cas où le Laplacien est discrétisé à partir du schéma L ($n_{\mathbb{L}} = 2$) et les données f , G et ψ , non perturbées, sont les restrictions exactes de f , G et ψ aux points de grille. Comme attendu, la table 4.2 indique que la solution numérique u est précise d'ordre 2 sur ω^h et que son gradient est à l'ordre 1, en norme infinie. Cependant, on peut noter que ce dernier est précis d'ordre 2 en norme L^1 , indiquant que la perte de consistance n'arrive que sur un nombre de points négligeable pour cette norme. En restreignant l'étude de convergence au domaine délimité par le cercle de centre $(0, 0)$ et de

Number of points	L^1 -error		u		L^∞ -error		$\nabla^1 u$		L^∞ -error	
	order		order		order		order		order	
64	1.112×10^{-5}	-	2.066×10^{-4}	-	8.532×10^{-4}	-	6.598×10^{-2}	-		
96	4.765×10^{-6}	2.09	9.662×10^{-5}	1.87	3.966×10^{-4}	1.89	4.360×10^{-2}	1.02		
144	2.140×10^{-6}	2.03	4.430×10^{-5}	1.90	1.821×10^{-4}	1.90	2.934×10^{-2}	1.00		
216	9.567×10^{-7}	2.02	2.016×10^{-5}	1.91	8.345×10^{-5}	1.91	2.000×10^{-2}	0.98		

TABLE 4.2 – Test de convergence pour le schéma L, pour le problème de Dirichlet, sur le disque de rayon 0.25.

rayon 0.21, on constate un phénomène de superconvergence partielle, puisque le gradient ainsi que sa divergence, calculés à partir de stencils centrés dans la région restreinte, sont à l'ordre 2 en norme infinie (table 4.3). Ce résultat indique que les pertes de consistance ont lieu à proximité de l'interface, autour des points où l'erreur de troncature du Laplacien est la plus faible, du fait des extrapolations linéaires des valeurs ghost. Ce constat a en particulier motivé la construction des schémas Q et C, à partir d'extrapolations d'ordres plus élevées, afin d'étendre les propriétés de superconvergence à tout ω^h .

Les résultats des tests de convergence pour les schémas Q ($n_{\mathbb{Q}} = 3$) et C ($n_{\mathbb{C}} = 4$), pour le même problème, sont rapportés dans la table 4.4, et indiquent un et deux niveaux de superconvergence sur ω^h , respectivement. On peut noter aussi des erreurs absolues plus faibles avec le schéma C qu'avec le schéma Q. Pour ne pas alourdir, on ne fournit pas les résultats concer-

Number of points	$\nabla^h u$				$\nabla^h \cdot \nabla^h u$			
	L^1 -error	order	L^∞ -error	order	L^1 -error	order	L^∞ -error	order
64	1.925×10^{-4}	-	3.811×10^{-3}	-	1.303×10^{-2}	-	1.873×10^{-1}	-
96	8.903×10^{-5}	1.90	1.771×10^{-3}	1.89	5.930×10^{-3}	1.94	8.356×10^{-2}	1.99
144	3.939×10^{-5}	1.96	7.812×10^{-4}	1.95	2.634×10^{-3}	1.97	3.727×10^{-2}	1.99
216	1.742×10^{-5}	1.98	3.466×10^{-4}	1.97	1.169×10^{-3}	1.98	1.659×10^{-2}	1.99

TABLE 4.3 – Superconvergence partielle sur le disque de rayon 0.21.

Number of points	$\nabla^L u$				$\nabla^{L'} \cdot \nabla^L u$			
	L^1 -error	order	L^∞ -error	order	L^1 -error	order	L^∞ -error	order
64	5.692×10^{-4}	-	2.149×10^{-2}	-	5.079×10^{-2}	-	2.718×10^0	-
96	2.312×10^{-4}	2.22	9.814×10^{-3}	1.93	2.355×10^{-2}	1.90	1.831×10^0	0.97
144	9.730×10^{-5}	2.18	4.421×10^{-3}	1.95	1.087×10^{-2}	1.90	1.229×10^0	0.98
216	4.180×10^{-5}	2.15	1.977×10^{-3}	1.96	4.931×10^{-3}	1.92	8.229×10^{-1}	0.98
64	4.211×10^{-4}	-	6.206×10^{-3}	-	2.149×10^{-2}	-	5.927×10^{-1}	-
96	1.870×10^{-4}	2.00	2.816×10^{-3}	1.95	9.135×10^{-3}	2.11	2.700×10^{-1}	1.94
144	8.406×10^{-5}	1.99	1.272×10^{-3}	1.95	3.991×10^{-3}	2.08	1.187×10^{-1}	1.98
216	3.787×10^{-5}	1.98	5.709×10^{-4}	1.96	1.759×10^{-3}	2.06	5.314×10^{-2}	1.98

TABLE 4.4 – Tests de convergence pour les schémas Q (en haut) et C (en bas) pour le problème de Dirichlet sur le disque de rayon 0.25.

nant les dérivées croisées, qui permettent d'aboutir aux mêmes conclusions. Comme prévu par la relation (4.10), on a donc obtenu pour f , G et ψ exactes :

$$u - u \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2,2}(\omega^h).$$

On perturbe maintenant les données en utilisant des coefficients de perturbation oscillants pour G et ψ , dans le même esprit qu'au chapitre 3. Le second membre f est perturbé à l'ordre 2 dans $\omega^\star$ et à l'ordre $n_{\mathbb{L}} - 2$ dans ω^b :

$$f = \begin{cases} f + 10 \sin(x) h^2, & \text{dans } \omega^\star, \\ f + \cos(x) h^{n_{\mathbb{L}}-2}, & \text{dans } \omega^b, \end{cases} \quad (4.12)$$

$$G = G + \cos(x) \sin(y) h^2 + \cos\left(\frac{x}{h}\right) \sin\left(\frac{y}{h}\right) h^{2+q}, \quad \text{dans } \mathcal{P}^h, \quad (4.13)$$

$$\psi = \psi + \sin(x + 0.5) h^2 + \sin\left(\frac{x + 0.5}{h}\right) h^{2+r}, \quad \text{dans } \mathcal{P}^h. \quad (4.14)$$

On a donc construit les données telles que

$$\begin{aligned} f - f &\in \mathbb{E}^{n_{\mathbb{L}}-4,2}(\omega^h), \\ (G - G)|_{\Gamma^h} &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{q-\frac{1}{2},2}(\Gamma^h), \\ \psi - \psi &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{r,2}(\mathcal{P}^h), \end{aligned}$$

où $p = n_{\mathbb{L}} - 2$. Pour $n_{\mathbb{L}} \in \{2, 3, 4\}$, on fixe $q = r = p = n_{\mathbb{L}} - 2$. Les résultats des tests de convergence sont fournis dans la table 4.5 et indiquent que l'on a toujours $u - u \in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2,2}(\omega^h)$. Les perturbations affectent évidemment les erreurs absolues mais n'ont pas d'impact sur la superconvergence, en accord avec la conjecture 35. En fixant des valeurs plus basses pour p , q ou r , on perd les propriétés de superconvergence. Par exemple, les courbes de régression de la figure 4.2 représentent les résultats des tests numériques pour les cas $(n_{\mathbb{L}}, p, q, r) \in \{(3, 0, 1, 1), (4, 1, 2, 2), (4, 0, 2, 2)\}$ obtenus en enlevant un ordre de consistance à la donnée f pour le schéma Q, puis un et deux ordres pour le schéma C. Il apparaît, toujours en cohérence avec les résultats conjoncturés, que les erreurs sur les solutions sont respectivement dans $\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{0,2}(\omega^h)$, $\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{1,2}(\omega^h)$ et $\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{0,2}(\omega^h)$.

Number of points	u		$\nabla^L u$		$\nabla^{L'} \cdot \nabla^L u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	3.494×10^{-4}	-	7.061×10^{-2}	-	6.167×10^0	-
96	1.238×10^{-4}	2.56	4.468×10^{-2}	1.13	5.552×10^0	0.26
144	5.582×10^{-5}	2.26	3.018×10^{-2}	1.05	5.191×10^0	0.21
216	3.141×10^{-5}	1.98	2.129×10^{-2}	0.99	5.275×10^0	0.13
64	1.594×10^{-4}	-	2.153×10^{-2}	-	2.721×10^0	-
96	7.407×10^{-5}	1.89	9.817×10^{-3}	1.94	1.832×10^0	0.97
144	3.384×10^{-5}	1.91	4.424×10^{-3}	1.95	1.229×10^0	0.98
216	1.533×10^{-5}	1.92	1.978×10^{-3}	1.96	8.231×10^{-1}	0.98
64	1.794×10^{-4}	-	6.270×10^{-3}	-	5.942×10^{-1}	-
96	8.015×10^{-5}	1.99	2.822×10^{-3}	1.97	2.707×10^{-1}	1.94
144	3.573×10^{-5}	1.99	1.274×10^{-3}	1.97	1.187×10^{-1}	1.99
216	1.589×10^{-5}	1.99	5.720×10^{-4}	1.97	5.342×10^{-2}	1.98

TABLE 4.5 – Tests de convergence pour les schémas L (en haut), Q (au milieu) et C (en bas) avec des données perturbées.

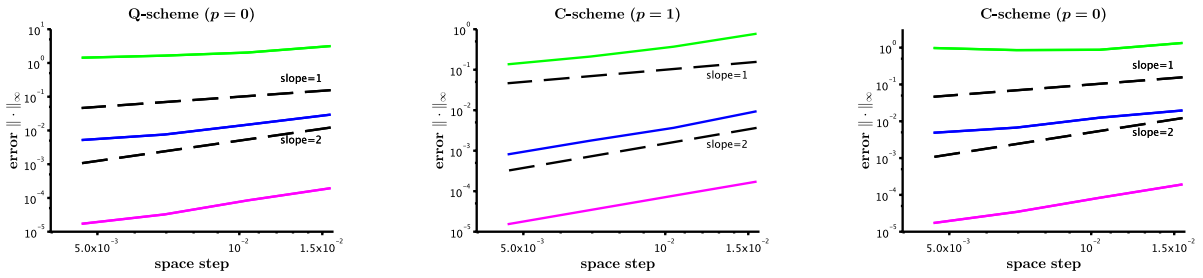


FIGURE 4.2 – Perte de superconvergence pour la solution du schéma Q avec $p = 0$ (à gauche), du schéma C avec $p = 1$ (au milieu) ou avec $p = 0$ (à droite).

Problème de Robin perturbé

La condition de Robin, donnée par

$$\partial_n u + \rho u = G|_\Gamma, \quad \text{sur } \Gamma$$

peut être discrétisée en définissant la fonction ρ comme la restriction d'un relèvement de ρ à Γ^h , et en l'introduisant dans la relation 3.18 du chapitre 3. En reprenant les mêmes notations, on obtient

$$u_{i,j+\theta_y}^\Gamma = \frac{2h g_{i,j+\theta_y}^\Gamma - n_x^\Gamma \sum_{i,j} a_{i,j} u_{i,j} - n_y^\Gamma \sum_{i,j} b_{i,j} u_{i,j}}{\alpha n_x^\Gamma + \beta n_y^\Gamma + 2h \rho_{i,j+\theta_y}}. \quad (4.15)$$

Notons que tout semble indiquer que la conjecture reste valable pour une perturbation sur ρ similaire à celle sur G . Les tests ont toutefois été réalisés qu'avec ρ restriction exacte du relèvement de ρ sur l'interface perturbée Γ^h .

Dans le cas-test suivant, ω^h est cette fois la région extérieure au cercle Γ de centre $(0,0)$ et de rayon 0.25. La solution exacte et le coefficient de Robin sont donnés par

$$\begin{aligned} u(r \cos \theta, r \sin \theta) &= r^2 (1 + \cos \theta), & \text{dans } \omega \\ \rho(x, y) &= 4xy & \text{sur } \Gamma. \end{aligned}$$

A nouveau, les données f et G , ainsi que la condition de Dirichlet sur $\partial\Omega$ sont connues exactement à partir de la solution u . Les données numériques f , G et ψ sont respectivement des perturbations de f , G et ψ définies par les relations (4.12)-(4.14). En posant $p = q + 1 = r = n_\mathbb{L} - 2$, on a

$$k = \min(2, n_\mathbb{L} - 1),$$

$$\begin{aligned}
f - f &\in \mathbb{E}^{n_{\mathbb{L}}-4,2}(\omega^h) \subset \mathbb{E}^{n_{\mathbb{L}}-k-2,k}(\omega^h), \\
(G - G)|_{\Gamma^h} &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1-\frac{3}{2},1}(\Gamma^h) = \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{3}{2},k}(\Gamma^h), \quad \text{si } n_{\mathbb{L}} = 2, \\
(G - G)|_{\Gamma^h} &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2-\frac{3}{2},2}(\Gamma^h) \subset \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{3}{2},k}(\Gamma^h), \quad \text{si } n_{\mathbb{L}} > 2, \\
\psi - \psi &\in \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-2,2}(\mathcal{P}^h) \subset \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{P}^h).
\end{aligned}$$

La conjecture prévoit donc que les solutions sont dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\omega^h)$, en cohérence avec les résultats des tests numériques reportés dans la table 4.6.

Number of points	u		$\nabla^{\mathbb{L}} u$		$\nabla^{\mathbb{L}'} \cdot \nabla^{\mathbb{L}} u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
96	3.443×10^{-3}	-	2.443×10^{-2}	-	3.756×10^0	-
144	2.244×10^{-3}	1.06	1.665×10^{-2}	0.95	3.820×10^0	-0.04
216	1.373×10^{-3}	1.13	1.206×10^{-2}	0.87	3.693×10^0	0.02
324	9.003×10^{-4}	1.10	8.478×10^{-3}	0.87	3.756×10^0	-0.00
96	1.372×10^{-5}	-	6.038×10^{-4}	-	9.556×10^{-2}	-
144	5.962×10^{-6}	2.05	2.980×10^{-4}	1.74	6.639×10^{-2}	0.90
216	1.939×10^{-6}	2.41	1.311×10^{-4}	1.88	4.500×10^{-2}	0.93
324	9.152×10^{-7}	2.23	6.023×10^{-5}	1.89	3.094×10^{-2}	0.93
96	4.532×10^{-6}	-	1.762×10^{-4}	-	4.330×10^{-3}	-
144	1.819×10^{-6}	2.25	7.803×10^{-5}	2.01	2.013×10^{-3}	1.89
216	8.028×10^{-7}	2.13	3.470×10^{-5}	2.00	1.359×10^{-3}	1.43
324	4.018×10^{-7}	1.99	1.534×10^{-5}	2.01	5.360×10^{-4}	1.72

TABLE 4.6 – Tests de convergence pour les schémas L ($p = q + 1 = r = 0$, en haut), Q ($p = q + 1 = r = 1$, au milieu) et C ($p = q + 1 = r = 2$, en bas) pour le problème perturbé de Robin.

4.3.2 Trois niveaux de superconvergence

Les tests précédents ne fournissent que des solutions convergentes –voire superconvergentes– à l’ordre 2. On propose dans cette sous-section l’étude d’une convergence à l’ordre 1. Comme l’objectif n’est pas de présenter de façon exhaustive tous les cas couverts par la conjecture 35, on se concentre sur un cas un peu particulier, suggéré par la relation (4.8), qui permet d’obtenir 3 niveaux de superconvergence. En posant par exemple

$$n_{\mathbb{L}} = 4, \quad k = k_2 = k_3 = 1, \quad k_1 = 2, \quad p = 2, \quad q = r = 3, \quad (4.16)$$

pour le problème de Dirichlet, on obtient $m = n_{\mathbb{L}} - k = 3$ et la conjecture prévoit donc l’erreur de la solution dans $\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{3,1}(\omega^h)$.

Rappelons que la propriété 34 suggère qu’une solution superconvergente sur deux niveaux à l’ordre 2 peut aussi être vue comme superconvergente sur trois niveaux à l’ordre 1. Il ne s’agit pas ici de ce cas de figure mais d’une solution superconvergente au sens strict : elle est dans $\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{3,1}(\omega^h)$, comme prévu par la conjecture, mais pas dans $\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{0,2}(\omega^h)$.

Les conditions (4.16) imposent que les données soient au minimum telles que

$$f - f \in \mathbb{E}^{0,2}(\omega^h), \quad (G - G)|_{\Gamma^h} \in \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{\frac{5}{2},1}(\Gamma^h), \quad \psi - \psi \in \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{3,1}(\mathcal{P}^h).$$

De plus pour être sûr que $u - u \notin \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{0,2}(\omega^h)$, on choisit

$$(G - G)|_{\Gamma^h} \in \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{\frac{5}{2},1}(\Gamma^h) \setminus \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{-\frac{1}{2},2}(\Gamma^h), \quad \psi - \psi \in \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{3,1}(\mathcal{P}^h) \setminus \mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{0,2}(\mathcal{P}^h).$$

On considère Γ , le cercle de centre $(0,0)$ et de rayon 0.3, défini par ψ , et des données exactes définies par

$$\begin{aligned} f &= x^2, & \text{dans } \omega, \\ G &= \sin^2(\pi(x+y)), & \text{dans } \Omega. \end{aligned}$$

Pour obtenir les perturbations désirées sur les données, on génère des champs scalaires aléatoires $\mathcal{R}_f$, $\mathcal{R}_G$ et $\mathcal{R}_\psi$, dont les valeurs en chaque point de l'espace considéré sont dans $[-5, 5]$. On pose alors

$$f = f + \mathcal{R}_f h^2, \quad \text{dans } \omega^h, \quad (4.17)$$

$$G = G + \cos\left(\frac{\pi}{2}x\right)h + \mathcal{R}_G h^4, \quad \text{dans } \mathcal{P}^h, \quad (4.18)$$

$$\psi = \psi + \sin(\pi xy)h + \mathcal{R}_\psi h^4, \quad \text{dans } \mathcal{P}^h. \quad (4.19)$$

Les ordres de convergence sont calculés par régression linéaire, en comparant avec une simulation de référence effectuée sur une grille 1000×1000 . Par soucis de concision, les résultats des tests de convergence sont donnés dans la table 4.7 uniquement pour la solution numérique u et pour les dérivées $\nabla^C u$, $\nabla^Q \cdot \nabla^C u$ et $\nabla^L (\nabla^Q \cdot \nabla^C u)$. Ces résultats montrent, comme attendu, les trois niveaux de superconvergence à l'ordre 1. Notons que les autres dérivées secondes et troisièmes suivent le même comportement que leurs homologues.

Number of points	u		$\nabla^C u$		$\nabla^Q \cdot \nabla^C u$		$\nabla^L (\nabla^Q \cdot \nabla^C u)$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
96	1.617×10^{-2}	-	4.613×10^{-2}	-	3.941×10^{-2}	-	7.846×10^0	-
144	1.092×10^{-2}	0.97	3.126×10^{-2}	0.96	1.759×10^{-2}	1.99	5.580×10^0	0.84
216	7.245×10^{-3}	0.99	2.068×10^{-2}	0.99	7.665×10^{-3}	2.02	3.494×10^0	1.00
324	4.844×10^{-3}	0.99	1.377×10^{-2}	0.99	3.345×10^{-3}	2.03	2.194×10^0	1.05
486	3.236×10^{-3}	0.99	9.161×10^{-3}	1.00	1.319×10^{-3}	2.09	1.322×10^0	1.10

TABLE 4.7 – Tests de convergence pour la méthode à trois niveaux de superconvergence à l'ordre 1.

Notons aussi que la divergence du gradient numérique est même à l'ordre 2, ce qui semble être aussi le cas pour d'autres tests effectués. Ce résultat, non prévu par la conjecture 35, pourrait être lié à l'ordre 2 de l'erreur de troncature et de la donnée volumique f sur ω^h entier, qui est imposé par le cas-test. Mais ce phénomène n'a pas été étudié davantage.

Le résultat de superconvergence stricte à l'ordre 1 sur trois niveaux a des implications intéressantes pour les problèmes d'interface de type Hele-Shaw ou invadopodia, où au moins un problème de Poisson est couplé avec une dynamique. En effet, si la vitesse de transport dérive de la solution σ d'un problème de Poisson, alors elle superconverge sur deux niveaux : les dérivées premières et secondes de chacune de ses composantes sont aussi à l'ordre 1. On a vu au chapitre 3 que la précision sur la position de l'interface, après extension de la vitesse et transport de la level set ψ , dépend de la précision de la vitesse étendue. On a également vu que grâce à la méthode d'extension spécifique de la vitesse, utilisée pour le problème d'invadopodia, la précision du vecteur normal ne dépend elle-aussi que de celle de la vitesse et, par conséquent, que la précision sur la courbure ne dépend que de celle des dérivées premières de chacune des composantes de la vitesse. Ainsi de suite, cette chaîne de dépendance se poursuit à chaque dérivation. Autrement dit, un troisième niveau de superconvergence à l'ordre 1 sur le signal σ permet d'envisager aussi la préservation de trois niveaux de superconvergence à l'ordre 1 sur la fonction level set puisque

la précision sur les dérivées de la courbure dépend de celle sur les dérivées secondes de la vitesse, elles-mêmes à l'ordre 1. En retour, ces trois niveaux de superconvergence sur la fonction level set permettent de conserver les trois niveaux de superconvergence sur la solution du problème de Poisson. Ce gain de régularité pourrait en particulier constituer une piste d'étude pour la résolution d'un problème du même type, où la vitesse dépend aussi de la courbure afin de prendre en compte la tension de surface, problème souvent étudié dans la littérature [118, 61]. Cependant, cet aspect qui pourra faire l'objet d'une étude ultérieure, n'a pas encore été exploré.

4.4 Application aux problèmes d’invadopodia et de la pression

4.4.1 Retour sur le problème d’invadopodia : différentes compositions de méthodes numériques

Les méthodes numériques superconvergentes ont spécifiquement été construites afin de résoudre le problème d’invadopodia dont on rappelle la formulation exacte :

$$\begin{aligned}
\Delta c^* &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \mathcal{O}_t^e, \\
c^*|_{\partial\Omega} &= 0, & -\partial_{\mathbf{n}} c^*|_{\Gamma_t} = G|_{\Gamma_t}, \\
\Delta \sigma &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \mathcal{O}_t^i, \\
\sigma|_{\Gamma_t} &= c^*|_{\Gamma_t}, \\
\partial_t \psi + \mathbf{v} \cdot \nabla \psi &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \Omega, \\
(\nabla \psi \cdot \nabla) \mathbf{v} &= 0, & \text{avec } \mathbf{v}|_{\{\psi(t,x)=0\}} = \nabla \sigma|_{\{\psi(t,x)=0\}}, \quad \forall (t, x) \in [0, T] \times \Omega.
\end{aligned}$$

Nous revenons ici sur la résolution de ce problème en utilisant le formalisme proposé plus haut, et en explorant les différentes possibilités de combinaisons de schémas numériques possibles et leurs conséquences sur les solutions du problème.

Pour résumer, les difficultés posées par la résolution du problème d’invadopodia reposent essentiellement sur deux dérivations qui *a priori* conduisent à la perte de deux ordres de consistance à chaque itération : le calcul de la vitesse de transport qui dérive de la solution du problème de Dirichlet intérieur et le calcul du vecteur normal qui dérive de la fonction level set de localisation de l’interface. Deux principes, communs à tous les couplages de méthodes numériques testés, ont été mis en œuvre pour surmonter ces deux problèmes :

- le calcul de la vitesse n’entraîne pas de perte de consistance grâce à l’utilisation des propriétés de superconvergence inhérentes à la résolution du problème de Neumann et préservées par le problème de Dirichlet,
- l’extension spécifique de la vitesse implique la superconvergence de la fonction level set, prévenant ainsi la perte d’un ordre de consistance lors du calcul du vecteur normal.

Après avoir précisé les opérateurs liés à la dynamique –opérateurs d’extension de vitesse et de transport– en utilisant le formalisme des espaces d’approximation, on présente pas à pas les propriétés des différentes quantités significatives du problème, au cours d’une boucle en temps de la résolution numérique. On distingue trois choix de discrétisation différents : les couplages L – L (extrapolations linéaires) et C – C (extrapolations cubiques) sont ceux utilisés dans les articles des chapitres 2 et 3, respectivement. Le couplage intermédiaire Q – Q (extrapolations quadratiques) est également proposé. Les étapes de résolution sont présentées dans le tableau 4.8. On propose enfin une extension des propriétés et résultats de superconvergence à un problème voisin, le problème à deux phases de type Hele-Shaw.

Superconvergence et dynamique

Les équations de transport et d’extension de la vitesse utilisées pour la résolution numériques sont données au chapitre 3 par les équations (3.3a) et (3.3b). La spécificité et l’intérêt majeurs de l’opérateur d’extension, couplé à l’équation de transport, et discrétisé comme au chapitre 2 ou 3, est de permettre le gain d’un niveau de superconvergence sur la fonction level set ψ . En effet, la position de l’interface et le vecteur normal, après extension de la vitesse et advection,

gardent tous deux le même ordre de convergence que la vitesse étendue. On pourra se référer à la section 3.2.3 du chapitre 3 pour la justification, et à la section 3.3.3 du même chapitre pour une validation numérique. Cet aspect est une des clés de la méthode numérique, que l'on peut formaliser de la façon suivante.

Soit $\mathcal{P}_t^\star$ l'ensemble des points de grille $\mathcal{P}^h$, auquel on a éventuellement soustrait des points, loin de l'interface, situés sur ou proche d'une zone singulière –ou crête– de la fonction level set ψ au temps t . Cet aspect, jusqu'ici passé sous silence, est introduit pour définir rigoureusement les opérateurs numériques d'extension et de transport et sera précisé dans le chapitre suivant. On suppose qu'à un temps t_n , les erreurs d'approximation $(\psi - \psi)|_{\mathcal{P}^h}$ et $(\sigma - \sigma)|_{\omega^h}$ du problème d'invasion discrétisé avec le schéma $\mathbb{L} \in \{\mathbb{L}, \mathbb{Q}, \mathbb{C}\}$ sont dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\omega^h)$ et $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\mathcal{P}^h)$, avec $m = n_{\mathbb{L}} - k$. D'après la conjecture 35, on a nécessairement $k = \min(n_{\mathbb{L}} - 1, 2)$ puisque σ est au même ordre que la solution $c^\star$ du problème de Neumann extérieur. On a donc

$$m = n_{\mathbb{L}} - k = n_{\mathbb{L}} - \min(n_{\mathbb{L}} - 1, 2) = \max(1, n_{\mathbb{L}} - 2) \geq 1.$$

Alors σ superconverge sur au moins un niveau à l'ordre k et les composantes de son gradient, qui donne la vitesse, sont également à l'ordre k avec au moins $m - 1$ niveaux de superconvergence. Autrement dit, en reprenant les notations de la section 3.3.1, on a

$$\nabla^{\mathbb{L}}(\sigma - \sigma) \in \left(\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-1,k}(\omega^h) \right)^2.$$

Par construction des dérivées à l'interface à partir des stencils (3.11) et (3.13) et du schéma $\mathbb{L}$ pour extrapoler les valeurs *ghost*, on déduit que ce gradient est un relèvement du gradient à l'interface $\nabla^{\mathbb{L},\Gamma}(\sigma - \sigma)$. On a donc

$$\nabla^{\mathbb{L},\Gamma}(\sigma - \sigma) \in \left(\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-\frac{3}{2},k}(\Gamma^h) \right)^2.$$

En désignant par $\mathcal{E}_{t_n}^{\mathbb{L}}$ et $\mathcal{T}_{t_n}^{\mathbb{L}}$ les opérateurs numériques d'extension et de transport au temps t_n , on a

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_{t_n}^{\mathbb{L}} : \left(\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-\frac{3}{2},k}(\Gamma_{t_n}^h) \right)^2 &\longrightarrow \left(\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-1,k}(\mathcal{P}_{t_n}^\star) \right)^2, \\ \nabla^{\mathbb{L},\Gamma}(\sigma - \sigma)^{t_n} &\longmapsto (\mathbf{v} - v)^{t_n}, \end{aligned} \quad (4.21)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_{t_n}^{\mathbb{L}} : \left(\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m-1,k}(\mathcal{P}_{t_n}^\star) \right)^2 \times \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\mathcal{P}_{t_n}^\star) &\longrightarrow \mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{m,k}(\mathcal{P}_{t_{n+1}}^\star), \\ ((\mathbf{v} - v)^{t_n}, (\psi - \psi)^{t_n}) &\longmapsto (\psi - \psi)^{t_{n+1}}. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Ainsi, ψ conserve ses propriétés de superconvergence, d'un pas de temps à l'autre. Pour chaque discrétisation $\mathbb{L}$ choisie, les opérateurs numériques $\mathcal{E}_t^{\mathbb{L}}$ et $\mathcal{T}_t^{\mathbb{L}}$ sont donc discrétisés de façon spécifique, pour que la level set et sa normale ne cumulent qu'une erreur supplémentaire d'ordre $k + 1$ à chaque itération. Pour $\mathbb{L} = \mathbb{L}$, les opérateurs doivent juste préserver l'ordre 1 de la vitesse d'interface et assurer le transport à l'ordre 1. L'opérateur d'extension est donc discrétisé avec une méthode upwind d'ordre 1, décrite au chapitre 2 et l'opérateur de transport est construit avec une méthode upwind d'ordre 1 pour le flux et la méthode d'Euler explicite pour le schéma en temps. Pour $\mathbb{L} = \mathbb{C}$, ils doivent préserver le niveau de superconvergence à l'ordre 2 de la vitesse d'interface et transporter la level set à l'ordre 2, ce qui requiert la discrétisation upwind d'ordre 2

décrite au chapitre 3 pour l'opérateur d'extension et un schéma RK2-LUD pour le transport. Enfin, pour la discrétisation intermédiaire $\mathbb{L} = \mathbb{Q}$, l'ordre 2 de la vitesse d'interface doit être préservé (sans propriété de superconvergence) et le transport effectué à l'ordre 2 : l'opérateur d'extension peut être discrétisé en mixant un schéma upwind d'ordre 2 pour les points loin de l'interface, comme pour le cas cubique, et un schéma upwind d'ordre 1 pour les points proches de l'interface, comme pour le cas linéaire. Le transport est également réalisé avec la méthode RK2-LUD. Pour ce dernier couplage ($\mathbb{L} = \mathbb{Q}$), les tests numériques ne sont pas fournis mais confirment les résultats rapportés dans la colonne $\mathbb{Q} - \mathbb{Q}$ du tableau 4.8 au paragraphe suivant.

Résolution pas à pas du problème d'invadopodia

La description pas à pas des méthodes numériques pour la résolution du problème d'invadopodia est donnée dans le tableau 4.8 pour les trois choix de couplage $\mathbb{L} - \mathbb{L}$, $\mathbb{Q} - \mathbb{Q}$ et $\mathbb{C} - \mathbb{C}$, avec une généralisation $\mathbb{L} - \mathbb{L}$. La description est réalisée sur une boucle en temps, selon les étapes algorithmiques de résolution, et donne à chaque étape l'espace d'appartenance des grandeurs significatives du problème. Notons que comme les seconds membres des équations de Poisson sont exacts (et nuls), ils n'influencent pas sur la régularité des solutions approchées. Pour la donnée au bord du problème de Neumann, on considère un relèvement G perturbé selon les conditions minimales. L'erreur $(G - G)|_{\Gamma_t^h}$ est donc dans $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{3}{2},k}(\Gamma_t^h)$ à chaque temps t . La level set ψ à l'instant initial doit au moins appartenir à $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{P}_{t_0}^*)$. Enfin, précisons que dire que la méthode numérique converge revient à dire qu'à chaque fin de boucle n , l'erreur de la level set ψ au temps t_{n+1} appartient toujours à $\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$.

schémas Neumann-Dirichlet		$\mathbb{L} - \mathbb{L}$	$\mathbb{Q} - \mathbb{Q}$	$\mathbb{C} - \mathbb{C}$	$\mathbb{L} - \mathbb{L}$
indice de discrétisation	$n_{\mathbb{L}}$	2	3	4	$n_{\mathbb{L}}$
ordre du schéma	k	1	2	2	$\min(n_{\mathbb{L}} - 1, 2)$
niveaux de superconvergence	$\mathbb{k}$	1	1	2	$n_{\mathbb{L}} - k$
donnée de Neumann ($\forall t$)	G	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{-\frac{1}{2},1}(\Gamma_t^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{-\frac{1}{2},2}(\Gamma_t^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{\frac{1}{2},2}(\Gamma_t^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{3}{2},k}(\Gamma_t^h)$
boucle n					
level set à t_n (superconvergence)	$\psi _{\mathcal{P}_{t_n}^*}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1,1}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{1,2}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{2,2}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$
problème de Neumann (superconvergence de c^*)	$c^* _{\mathcal{O}_{t_n}^{e,h}}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1,1}(\mathcal{O}_{t_n}^{e,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{1,2}(\mathcal{O}_{t_n}^{e,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{2,2}(\mathcal{O}_{t_n}^{e,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{O}_{t_n}^{e,h})$
donnée de Dirichlet (trace de c^*)	$c^* _{\Gamma_{t_n}^h}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{\frac{1}{2},1}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{\frac{1}{2},2}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{\frac{3}{2},2}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{1}{2},k}(\Gamma_{t_n}^h)$
problème de Dirichlet (transmission superconvergence)	$\sigma _{\mathcal{O}_{t_n}^{i,h}}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1,1}(\mathcal{O}_{t_n}^{i,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{1,2}(\mathcal{O}_{t_n}^{i,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{2,2}(\mathcal{O}_{t_n}^{i,h})$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{O}_{t_n}^{i,h})$
vitesse d'interface (dérivation à l'interface)	$\nabla^{L,\Gamma}\sigma _{\Gamma_{t_n}^h}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{-\frac{1}{2},1}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{-\frac{1}{2},2}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{\frac{1}{2},2}(\Gamma_{t_n}^h)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-\frac{3}{2},k}(\Gamma_{t_n}^h)$
extension de vitesse (préserve les propriétés de $\nabla^{L,\Gamma}\sigma$)	$\mathbf{v} _{\mathcal{P}_{t_n}^*}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{0,1}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{0,2}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{1,2}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k-1,k}(\mathcal{P}_{t_n}^*)$
transport (superconvergence de ψ à t_{n+1})	$\psi _{\mathcal{P}_{t_{n+1}}^*}$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{1,1}(\mathcal{P}_{t_{n+1}}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{Q}}^{1,2}(\mathcal{P}_{t_{n+1}}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{C}}^{2,2}(\mathcal{P}_{t_{n+1}}^*)$	$\mathbb{W}_{\mathbb{L}}^{n_{\mathbb{L}}-k,k}(\mathcal{P}_{t_{n+1}}^*)$

TABLE 4.8 – Description pas à pas de la résolution numérique du problème d'invadopodia, pour les discrétisations $\mathbb{L}$, $\mathbb{Q}$ et $\mathbb{C}$. Les espaces d'approximation indiqués sont les espaces d'appartenance de l'erreur d'approximation de la fonction discrète donnée en début de ligne.

Ainsi, le tableau 4.8 confirme et fournit une meilleure compréhension des résultats obtenus aux chapitres 2 (discrétisation $\mathbb{L}$) et 3 (discrétisation $\mathbb{C}$). Il permet aussi d'adapter la discrétisation au type de problème et à l'ordre de précision recherché sur les solutions et leurs dérivées.

Résolution numérique d'un problème de type Hele-Shaw

En guise d'exemple d'application supplémentaire, on propose ici la résolution numérique d'un problème quasi-statique à deux phases de type Hele-Shaw [19]. Il s'agit d'un problème à frontière libre, voisin du modèle d'invadopodia. Il est génériquement donné par les équations suivante :

$$\begin{aligned}
\Delta c^* &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \mathcal{O}_t^e, \\
\Delta \sigma &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \mathcal{O}_t^i, \\
c^*|_{\Gamma_t} &= \sigma|_{\Gamma_t} = G|_{\Gamma_t}, & c^*|_{\partial\Omega} = 0, \\
\partial_t \psi + \mathbf{v} \cdot \nabla \psi &= 0, & \forall (t, x) \in [0, T] \times \Omega, \\
(\nabla \psi \cdot \nabla) \mathbf{v} &= 0, & \text{avec } \mathbf{v}|_{\{\psi(t,x)=0\}} = \nabla(c^* - \sigma)|_{\{\psi(t,x)=0\}}, \quad \forall (t, x) \in [0, T] \times \Omega.
\end{aligned}$$

On utilise une discrétisation de type cubique (schéma C). On peut remarquer qu'en l'absence de condition de Neumann, une meilleure régularité est requise sur la donnée de bord approchée $G|_{\Gamma^h}$. Elle doit avoir au moins un niveau de superconvergence de plus que pour le problème d'invadopodia et donc appartenir au minimum à $\mathbb{W}_C^{\frac{3}{2},2}(\Gamma_t^h)$. En revanche, le problème numérique est moins complexe à résoudre en l'absence de condition de Neumann, au sens où la matrice de discrétisation est plus simple à inverser. De plus, c^* et σ ne sont pas directement couplées, il n'y a donc pas de transmission des propriétés de superconvergence à assurer entre ces deux inconnues. On rappelle enfin que dans le cadre d'une déformation d'interface qui reste proche du cercle, le problème est bien posé sous la condition de signe donnée par (58), dans l'annexe A du chapitre 2. On considère Γ , le cercle de centre $(0,0)$ et de rayon 0.3 et Γ^h sa restriction à la grille, non perturbée. On définit la donnée au bord $G|_{\Gamma^h}$, de façon exacte, à partir de

$$G(r \cos \theta, r \sin \theta) = -0.01 r^2 \left(\cos^2(\theta + \frac{\pi}{4}) + 10 \sin^2(\theta + \frac{\pi}{4}) \right), \quad \text{dans } \Omega.$$

On montre facilement que $G|_{\Gamma}$ respecte la condition de signe (à l'approximation près de la forme carrée de $\partial\Omega$ au lieu du cercle de rayon R_0).

Comme précédemment, on utilise une fonction level set pour définir implicitement γ et résoudre le transport en description eulérienne. La simulation est effectuée jusqu'au temps final $T = 0.5$. Les résultats des tests numériques donnés dans la table 4.9 portent sur la convergence de cette level set, de la normale et de la courbure, dans un voisinage de l'interface. Les résultats indiquent

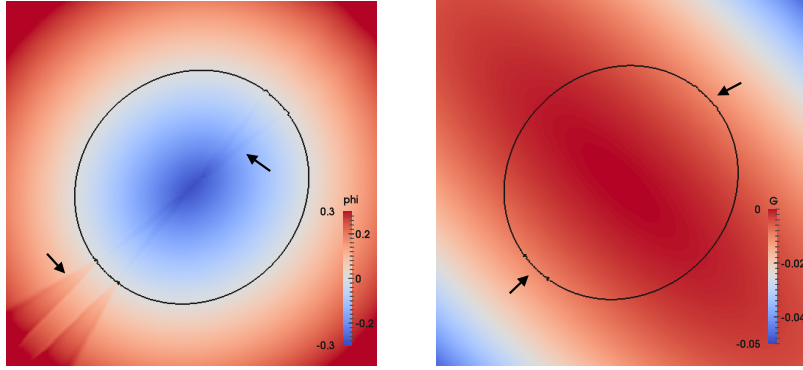
Number of points	ψ		n		κ	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	6.226×10^{-5}	-	1.065×10^{-3}	-	4.764×10^{-2}	-
96	2.093×10^{-5}	2.69	3.623×10^{-4}	2.66	1.502×10^{-2}	2.85
144	7.343×10^{-6}	2.64	1.221×10^{-4}	2.67	5.584×10^{-3}	2.64
216	2.477×10^{-6}	2.65	3.935×10^{-5}	2.71	2.091×10^{-3}	2.57
324	7.146×10^{-7}	2.75	1.251×10^{-5}	2.74	1.148×10^{-3}	2.30

TABLE 4.9 – Tests de convergence pour un problème de type Muskat.

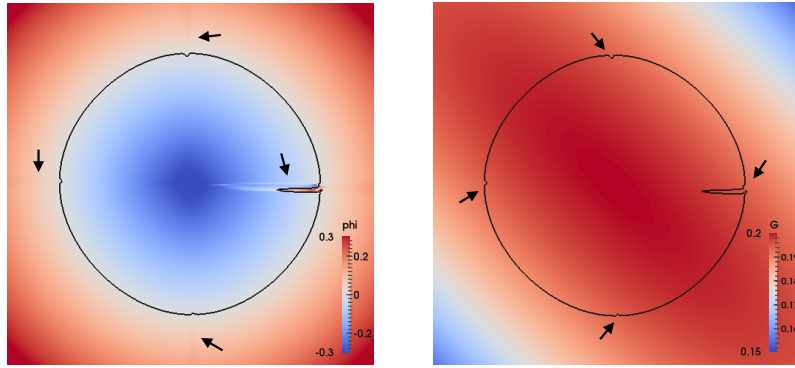
une convergence à l'ordre 2 sur les trois quantités, en cohérence avec les résultats obtenus pour le problème d'invadopodia, avec le même type de discrétisation. On peut tout de même noter que les ordres de convergence semblent meilleurs que 2, traduisant probablement la complexité moindre du problème numérique.

En remplaçant tour à tour G par $-G$ puis par $G + 0.2$ dans le cas-test, on peut vérifier que leurs restrictions à Γ ne respectent pas la condition de signe (58). Les simulations correspondantes

donnent les figures 4.3, représentant le tracé de l'interface perturbé par des instabilités. Pour chaque cas, on peut vérifier que ces instabilités apparaissent dans les zones où la condition est *la plus fausse*. Ce dernier résultat est une illustration numérique du caractère mal posé du problème



(a) la donnée au bord est remplacée par $-G$, $t = 0.2$.



(b) la donnée au bord est remplacée par $G + 0.2$, $t = 0.03$.

FIGURE 4.3 – Instabilités sur la position de l'interface si la donnée au bord ne respecte pas la condition de signe, pour le problème de Hele-Shaw. Le tracé de l'interface est représenté en noir. En fond sont données les valeurs de ψ (à gauche) et de G (à droite). Les flèches noires indiquent les instabilités.

si la condition sur la donnée au bord n'est pas respectée.

4.4.2 Extension au traitement numérique de conditions de saut à l'interface

Les résultats de superconvergence peuvent être étendus à un problème de Poisson sur l'union des deux sous-domaines $\omega = \mathcal{O}^i \cup \mathcal{O}^e$, avec coefficient de diffusion variable (éventuellement discontinu à l'interface) et assorti de conditions de transmission, données par les sauts de la solution et de sa dérivée normale sur l'interface. Plus précisément, le problème de transmission considéré ici est donné par

$$\nabla \cdot (K \nabla u) = f \quad \text{dans } \omega, \quad (4.23)$$

$$[K \partial_n u] = G_1|_\Gamma \quad \text{sur } \Gamma, \quad (4.24)$$

$$[u] = G_2|_\Gamma \quad \text{sur } \Gamma, \quad (4.25)$$

$$u|_{\partial\Omega} = 0, \quad (4.26)$$

où le coefficient de diffusion K est strictement positif et borné sur Ω et où les doubles crochets représentent le saut entre la valeur sur l'interface du côté intérieur (sur Γ^-) et la valeur sur l'interface du côté extérieur (sur Γ^+). Dans la suite, la level set ψ restreinte aux points de

grille $\mathcal{P}^h$ est donnée par ψ qui, dans toute cette partie, n'est pas perturbée. On a donc

$$\omega^h = \omega \cap \mathcal{P}^h \quad \text{et} \quad \Gamma^h = \Gamma \cap \mathcal{G}^h.$$

On désigne par K , f , G_1 et G_2 les données numériques perturbées par rapport à K , f , G_1 et G_2 . Quelle que soit sa perturbation, K est lui aussi supposé strictement positif sur $\mathcal{P}^h$. Notons que pour prendre en compte le coefficient de diffusion, la discrétisation de l'opérateur de dérivée seconde donnée par 3.6, devient

$$\partial_{xx}^h u_i = \frac{K_{i+\frac{1}{2}}(u_{i+1} - u_i) + K_{i-\frac{1}{2}}(u_{i-1} - u_i)}{h^2},$$

où l'inverse de $K_{i\pm\frac{1}{2}}$ est calculé à l'ordre 2 comme la moyenne des inverses des valeurs aux deux points voisins :

$$\frac{1}{K_{i\pm\frac{1}{2}}} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{K_i} + \frac{1}{K_{i\pm 1}} \right).$$

Si le point voisin $x_{i\pm 1}$ est de l'autre côté de l'interface, dans l'autre sous-domaine, la valeur $K_{i\pm 1}$ est considérée comme une valeur *ghost* et est extrapolée à l'ordre 2 depuis les valeurs aux points situés du bon côté de l'interface.

Ce problème, traité par exemple dans [29] avec une méthode de type différences finies qui nécessite l'ajout de degrés de liberté sur l'interface, constitue aussi la base du problème de la pression pour le modèle de croissance du cancer du sein présenté au chapitre 1. Dans ce problème, les conditions de saut sont de type Kedem-Katchalsky. La différence avec le problème générique (4.23)-(4.26) est que le saut de la solution est explicitement lié à la valeur de la dérivée normale à l'interface, qui remplace alors le terme $G_2|_\Gamma$, compliquant légèrement le traitement de la condition de bord. L'intérêt est ici de montrer que les résultats de superconvergence sont toujours valides et qu'ils peuvent donc s'appliquer pour le problème de croissance du cancer du sein. On attache également une attention particulière à la régularité requise sur le coefficient de diffusion K qui, dans le cas du problème du cancer du sein, dépend de la donnée volumique f . Cette dépendance ajoute une contrainte supplémentaire de régularité qui peut être satisfaite en obtenant deux niveaux de superconvergence sur la pression.

L'enjeu de cette partie est donc d'abord de décrire le traitement des conditions de saut génériques, données par (4.24)-(4.25), puis des conditions de saut de type Kedem-Katchalsky. Ensuite, on montre numériquement que le comportement de la méthode numérique est similaire au comportement de son homologue, présentée plus haut, pour le problème de Neumann : les solutions obtenues ont les mêmes propriétés de superconvergence que précédemment, moyennant une régularité sur les données en parfaite cohérence avec les hypothèses de la conjecture 35. Ces résultats permettent ainsi une extension de la conjecture à ce type de problème avec conditions de saut à l'interface. Enfin, les résultats des tests de convergence pour le problème spécifique de la pression, avec deux niveaux de superconvergence à l'ordre 1 sont présentés, levant ainsi la principale difficulté numérique du problème de croissance du cancer du sein.

Tous les cas-tests suivants sont résolus numériquement avec des schémas de type quadratique (Q), et les régressions linéaires sont effectuées en comparant les solutions obtenues avec une solution de référence calculée sur un maillage 500×500 .

Problème de Poisson avec conditions de saut génériques

Les conditions au bord (4.24) et (4.25) sont traitées dans le même esprit que les conditions de Neumann et Dirichlet (voir chapitre 3). Pour (4.24), on reprend les notations de la relation (3.17),

qui définit la dérivée normale à l'interface, et on leur ajoute l'exposant $\pm$ pour distinguer les valeurs sur Γ^+ et sur Γ^- . On pose

$$\begin{aligned} A^\pm &= \frac{1}{2h} K^\pm n_x^\Gamma \sum_{i,j} a_{ij}^\pm u_{ij}^\pm, \\ B^\pm &= \frac{1}{2h} K^\pm n_y^\Gamma \sum_{i,j} b_{ij}^\pm u_{ij}^\pm, \\ C^\pm &= \frac{1}{2h} K^\pm (\alpha^\pm n_x^\Gamma + \beta^\pm n_y^\Gamma). \end{aligned}$$

De façon intéressante, on a les propriétés suivantes :

$$C^+ < 0 \quad \text{et} \quad C^- > 0, \quad (4.27)$$

et donc

$$C^+ - C^- < 0 \quad \text{et} \quad C^- C^+ < 0. \quad (4.28)$$

En effet, par définition des schémas numériques de dérivation, $\alpha^\pm$ et $\beta^\pm$ sont nécessairement non nuls et on a, en tout point de l'interface,

$$\begin{aligned} n_x^\Gamma \alpha^+ &< 0, \\ n_y^\Gamma \beta^+ &< 0, \\ n_x^\Gamma \alpha^- &> 0, \\ n_y^\Gamma \beta^- &> 0. \end{aligned}$$

Comme $K^\pm > 0$, on obtient

$$C^+ < 0 \quad \text{et} \quad C^- > 0.$$

En utilisant la condition (4.25) pour exprimer u^{Γ^-} en fonction de u^{Γ^+} et $G_2|_{\Gamma^h}$, puis u^{Γ^+} en fonction de u^{Γ^-} et $G_2|_{\Gamma^h}$, la condition (4.24) donne les deux relations suivantes

$$\begin{aligned} (C^+ - C^-) u^{\Gamma^+} + G_2|_{\Gamma^h} C^- + (A^+ + B^+) - (A^- + B^-) &= G_1|_{\Gamma^h}, \\ (C^+ - C^-) u^{\Gamma^-} + G_2|_{\Gamma^h} C^+ + (A^+ + B^+) - (A^- + B^-) &= G_1|_{\Gamma^h}, \end{aligned}$$

dont on déduit, grâce à la propriété (4.28), les valeurs d'interface sur Γ^+ et sur Γ^- :

$$u^{\Gamma^+} = \frac{G_1|_{\Gamma^h} - G_2|_{\Gamma^h} C^- - (A^+ + B^+) + (A^- + B^-)}{C^+ - C^-}, \quad (4.29)$$

$$u^{\Gamma^-} = \frac{G_1|_{\Gamma^h} - G_2|_{\Gamma^h} C^+ - (A^+ + B^+) + (A^- + B^-)}{C^+ - C^-}. \quad (4.30)$$

Ces formules pour les conditions de saut sont les équivalents de la formule (3.18) pour la condition de Neumann. Remarquons au passage que la propriété (4.27) assure que les termes de dénominateur des relations (4.29) et (4.30) – ainsi que de la relation (3.18) – sont non nuls.

Les tests de convergence suivants sont réalisés pour une discrétisation $\mathbf{Q}$ du problème, dont les données exactes sont définies dans Ω par

$$\begin{aligned} K &= 2 + \cos(xy), \\ f &= \left(x + \frac{1}{2}\right)^2 - 1, \\ G_1 &= \frac{3}{2} + \sin(\pi x), \end{aligned}$$

$$G_2 = 3x - 2y^2.$$

L'interface Γ^h est l'intersection entre le cercle Γ de centre $(0,0)$ et de rayon 0.3 et la grille $\mathcal{G}^h$. On ne donne pas le détail des perturbations sur les données qui sont construites dans le même esprit que précédemment de sorte que l'on ait

$$f - f \in \mathbb{E}^{0,2}(\omega^h), \quad K - K \in \mathbb{W}_Q^{1,2}(\omega^h), \quad G_1 - G_1 \in \mathbb{W}_Q^{-\frac{1}{2},2}(\Gamma^h), \quad G_2 - G_2 \in \mathbb{W}_Q^{\frac{1}{2},2}(\Gamma^h).$$

Les résultats sont donnés dans la table 4.10. Ils indiquent un niveau de superconvergence à l'ordre 2 pour la solution u , dont l'erreur appartient à $\mathbb{W}_Q^{1,2}(\omega^h)$. En fait, en observant également

Number of points	u		$\nabla^Q u$		$\nabla^L \cdot \nabla^Q u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	2.691×10^{-4}	-	1.402×10^{-2}	-	1.236×10^{-1}	-
96	1.409×10^{-4}	1.60	6.107×10^{-3}	2.05	1.020×10^{-1}	0.47
144	6.209×10^{-5}	1.81	2.930×10^{-3}	1.93	5.193×10^{-2}	1.07
216	2.588×10^{-5}	1.93	1.254×10^{-3}	1.98	3.905×10^{-2}	0.95
324	9.133×10^{-6}	2.09	5.763×10^{-4}	1.97	2.166×10^{-2}	1.07

TABLE 4.10 – Tests de convergence pour un problème de Poisson avec conditions de saut.

les résultats pour les discrétisations L (un niveau de superconvergence à l'ordre 1) et C (deux niveaux de superconvergence à l'ordre 2) qui ne sont pas reproduits ici, on peut conjecturer que, sous les hypothèses adéquates de régularité sur les données, la solution de ce problème a un comportement superconvergent similaire à celui de la solution du problème de Neumann. Ces résultats permettent de généraliser la conjecture 35 au problème avec conditions de saut. Notons toutefois que tous les tests numériques ont été effectués sans perturbation sur ψ , restriction exacte de ψ à la grille.

Traitement des conditions de Kedem-Katchalsky

Les conditions de transmission de type Kedem-Katchalsky [72, 102] sont des conditions de saut similaires à (4.24)-(4.25), à ceci près que $G_2|_\Gamma$ dépend de la solution, et plus précisément de la dérivée normale de la solution. Les conditions (4.24)-(4.25) deviennent donc

$$[[K \partial_n u]] = G_1|_\Gamma \quad \text{sur } \Gamma, \quad (4.31)$$

$$\kappa[[u]] = (K \partial_n u)|_{\Gamma^+} \quad \text{sur } \Gamma, \quad (4.32)$$

où κ est un champ scalaire positif de Γ qui désigne la perméabilité membranaire. Sa restriction sur Γ^h , éventuellement perturbée, est notée κ . Comme $G_2|_{\Gamma^h}$ dépend désormais de la solution, les relations (4.29) et (4.30) ne sont plus valides et doivent être remplacées par

$$u^{\Gamma^+} = \frac{\kappa G_1|_{\Gamma^h} - (\kappa + C^-)(A^+ + B^+) + \kappa(A^- + B^-)}{\kappa(C^+ - C^-) + C^- C^+}, \quad (4.33)$$

$$u^{\Gamma^-} = \frac{(\kappa - C^+) G_1|_{\Gamma^h} - \kappa(A^+ + B^+) + (\kappa - C^+)(A^- + B^-)}{\kappa(C^+ - C^-) + C^- C^+}. \quad (4.34)$$

qui sont obtenues de façon similaire. Remarquons une fois de plus que la propriété (4.28) implique que le terme au dénominateur est non nul, pour toute valeur positive de κ .

Le test suivant est réalisé pour la discrétisation $\mathbf{Q}$. Les données exactes f et K sont les mêmes que dans le cas-test précédent, G_1 est nulle (et non perturbée) et on pose

$$\kappa = \frac{1}{10} \cos^2(\pi x) (1 - \sin(\pi y)), \quad \text{sur } \Gamma.$$

Les données f , K et κ sont perturbées de sorte que l'on ait

$$f - f \in \mathbb{E}^{0,2}(\omega^h), \quad K - K \in \mathbb{W}_Q^{1,2}(\omega^h), \quad \kappa - \kappa \in \mathbb{W}_Q^{\frac{1}{2},2}(\Gamma^h).$$

Les résultats de la table 4.11 montrent que la solution est encore dans $\mathbb{W}_Q^{1,2}(\omega^h)$.

Number of points	u		$\nabla^Q u$		$\nabla^L \cdot \nabla^Q u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	2.691×10^{-4}	-	1.402×10^{-2}	-	1.236×10^{-1}	-
96	1.409×10^{-4}	1.60	6.107×10^{-3}	2.05	1.020×10^{-1}	0.47
144	6.209×10^{-5}	1.81	2.930×10^{-3}	1.93	5.193×10^{-2}	1.07
216	2.588×10^{-5}	1.93	1.254×10^{-3}	1.98	3.905×10^{-2}	0.95
324	9.133×10^{-6}	2.09	5.763×10^{-4}	1.97	2.166×10^{-2}	1.07

TABLE 4.11 – Tests de convergence pour un problème de Poisson avec conditions de Kedem-Katchalsky.

Résolution numérique du problème de croissance du cancer du sein

Pour ce problème, très proche du précédent, on conserve les conditions de Kedem-Katchalsky, données par (4.31)-(4.32) et on remplace l'équation (4.23) par

$$\nabla \cdot (K(f) \nabla u) + \mathbf{a} u = f \quad \text{dans } \omega. \quad (4.35)$$

On a vu au chapitre 1 que pour le problème de croissance d'un cancer du sein, la vitesse est donnée partout par le gradient de pression u , selon la loi de Darcy pour les milieux poreux, et qu'elle transporte les concentrations des espèces cellulaires, dont l'une, présente dans la donnée volumique de l'équation de la pression, en détermine la régularité.

La résolution numérique soulève essentiellement deux problèmes. Premièrement, si les espèces cellulaires, et donc la donnée volumique approchée f et le coefficient de diffusion K , sont à l'ordre k en tout point de ω^h , alors la pression u sera aussi à l'ordre k . Par conséquent, pour que f reste à l'ordre k après transport des espèces cellulaires, un niveau de superconvergence est requis sur la pression u .

Par ailleurs se pose la question du coefficient de diffusion K , ici homogène à la perméabilité du milieu cellulaire, qui est supposé dépendre linéairement des concentrations en espèces cellulaires, et donc de la donnée volumique f . Si la pertinence biologique et l'impact de cette hypothèse n'ont pas été mis en évidence dans les simulations, le traitement de cette dépendance est intéressant du point de vue de la résolution numérique, dans la mesure où il oblige à tirer partie pleinement des propriétés de superconvergence étudiées jusqu'ici.

En effet, la dépendance de K en f signifie qu'ils ont le même ordre de précision. De plus, comme précédemment, le gradient de K doit également être au même ordre que f pour ne pas perdre d'ordre de consistance dans la discrétisation de l'opérateur. Cela signifie que K doit avoir un niveau de superconvergence ce qui suppose que la donnée f elle-même ait un niveau de superconvergence. Il en va donc de même pour les espèces cellulaires advectées, ce qui est possible uniquement si la vitesse est superconvergente. Ainsi, le problème du cancer du sein est consistant à condition que la solution u ait deux niveaux de superconvergence.

On propose donc un test numérique pour mettre en évidence que le problème de la pression peut être résolu à l'ordre 1 et produire une solution superconvergente sur deux niveaux, en tenant compte de la nouvelle contrainte sur K . Rappelons que le terme $\mathbf{a}u$ dans l'équation (4.35) traduit la dépendance du taux de prolifération vis-à-vis de la pression. Ce terme, à côté d'un opérateur d'ordre 2, a un impact négligeable sur la convergence de la solution.

On utilise toujours le schéma Q et les données exactes f et κ restent les mêmes que pour le cas-test précédent. On définit K et $\mathbf{a}$ par

$$K = -\frac{1}{2}f + \frac{1}{5}(1+f), \quad \text{dans } \Omega,$$

$$\mathbf{a} = \cos(\pi x), \quad \text{dans } \omega.$$

Les perturbations sont construites pour avoir

$$f - f \in \mathbb{W}_Q^{1,1}(\omega^h) \subset \mathbb{E}^{0,1}(\omega^h) \quad \text{et} \quad \kappa - \kappa \in \mathbb{W}_Q^{\frac{3}{2},1}(\Gamma^h).$$

La perturbation sur f donne donc automatiquement la perturbation sur K :

$$K - K \in \mathbb{W}_Q^{1,1}(\omega^h).$$

Enfin, la restriction du coefficient $\mathbf{a}$ à ω^h n'est pas perturbée. Les résultats des tests de convergence sont donnés dans la table 4.12. On obtient ainsi une pression u dans $\mathbb{W}_Q^{2,1}(\omega^h)$, qui permet

Number of points	u		$\nabla^Q u$		$\nabla^L \cdot \nabla^Q u$	
	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order	L^∞ -error	order
64	1.861×10^{-3}	-	9.934×10^{-3}	-	6.571×10^{-2}	-
96	1.162×10^{-3}	1.16	7.186×10^{-3}	0.80	4.448×10^{-2}	0.96
144	7.501×10^{-4}	1.12	5.044×10^{-3}	0.84	3.001×10^{-2}	0.97
216	4.842×10^{-4}	1.11	3.474×10^{-3}	0.86	1.953×10^{-2}	1.00
324	3.151×10^{-4}	1.09	2.366×10^{-3}	0.88	1.224×10^{-2}	1.04

TABLE 4.12 – Tests de convergence pour le problème de la pression du modèle de croissance d'un cancer du sein.

d'avoir une vitesse superconvergente. Par conséquent, en couplant le problème statique de la pression avec les advections cellulaires dont les équations sont discrétisées avec un schéma à l'ordre 1 de type Euler-Upwind1, les concentrations cellulaires héritent d'un niveau de superconvergence à l'ordre 1. On récupère donc, au pas de temps suivant, une donnée volumique f et une perméabilité K qui restent superconvergentes à l'ordre 1, ce qui permet finalement de conserver une solution qui est consistante à tous les temps.

Les tests de convergence sont réalisés pour une résolution du problème de la pression en deux dimensions. Mais on est confiants dans le fait que ces résultats puissent être étendus à trois dimensions. Les simulations numériques du chapitre 1, elles, sont en trois dimensions, mais avec un traitement 2D des conditions de transmission, puisque le ductule est un cylindre de révolution fixe autour de l'axe z , ce qui permet de diminuer de manière significative le temps de calcul.

Enfin, il est important de souligner que pour une résolution du problème à partir d'éventuelles données cliniques, ou pour tester des hypothèses biologiques, l'ordre 1 est amplement suffisant. Cependant, du point de vue de ce que permet la méthode numérique, il est intéressant de noter que le même problème peut également être résolu à l'ordre 2. En effet, en utilisant une discrétisation de type C (schéma cubique) pour les opérateurs, et en partant de données avec les mêmes niveaux de superconvergence que dans le cas-test précédent, mais à l'ordre 2, on obtient

une pression dont l'erreur est dans $\mathbb{W}_C^{2,2}(\omega^h)$. En couplant cette méthode avec un schéma de transport des espèces cellulaires de type RK2-LUD, la méthode globale de résolution est alors consistante d'ordre 2.

Chapitre 5

Discussion autour des problématiques de dynamique

Il est indispensable de terminer notre étude des méthodes numériques de résolution de modèles couplés, en particulier pour l’invadopodia, par une discussion, non exhaustive, concernant les principaux problèmes posés. Autant les résultats de superconvergence, issus de discrétisations spécifiques du Laplacien –avec sans doute des extensions possibles aux opérateurs elliptiques en général– constituent un apport important et riche en perspectives pour la résolution des parties statiques de ces modèles, autant la dynamique pose d’innombrables problèmes. Les difficultés rencontrées concernent essentiellement des phénomènes d’instabilités dues à l’apparition de singularités liées à l’approche eulérienne et à l’utilisation d’une fonction level set, ou encore les inconsistances locales dues au choix de discrétiser les opérateurs sur grille cartésienne uniforme. Dans ce court chapitre, ces problèmes de dynamique, certes déjà bien connus, sont traités du point de vue de l’impact spécifique qu’ils ont sur la résolution du problème d’invadopodia. L’intérêt est de donner les pistes envisagées au cours de ces travaux de thèse pour surmonter ces difficultés, mais aussi de discuter des limites de la discrétisation sur grille fixe et uniforme.

Plus précisément, ce chapitre traite dans un premier temps des questions de l’extension de vitesse et des chocs générés à la fois par l’extension de vitesse et par le transport, inhérents à la méthode level set, et leur impact sur la dynamique en général et sur la mesure des ordres de convergence en particulier. Puis dans un deuxième temps est abordée la question des configurations pathologiques, fréquentes et cruciales pour les problèmes qui conduisent à la formation de structures fines comme les invadopodes, pouvant entraîner des pertes locales de consistance.

5.1 Level set, transport, chocs et redistanciation

L’approche eulérienne, choisie pour sa facilité de mise en œuvre par l’utilisation d’une fonction level set qui définit implicitement l’interface, requiert de transporter cette fonction de façon continue, à partir d’une vitesse qui existe en tous les points d’un voisinage de l’interface à déplacer.

La spécificité des problèmes considérés est que la vitesse, qui dérive des solutions d’un ou plusieurs problèmes de diffusion, dans des domaines délimités par l’interface, n’existe que d’un côté de cette interface (problème d’invadopodia), voire que sur l’interface (problème de Hele-Shaw). La vitesse doit donc être continument étendue sur chaque sous-domaine, depuis l’interface, pour éviter l’apparition de forts gradients et de discontinuités sur la level set, à proximité de son

isoligne zéro.

Or, la fonction level set présente en général des singularités qui engendrent des discontinuités dans la vitesse étendue et qui sont propagées par le transport. Le but de cette section est d'essayer d'en évaluer l'impact sur la validité des simulations et des tests de convergence, et de préciser certains aspects et limites des méthodes numériques présentées et non encore abordés.

Singularités de la level set et transport

La level set, souvent initialisée comme une fonction distance signée, présente des singularités –ou crêtes– aux points qui sont à égale distance de deux points distincts de l'interface (voir l'exemple de la figure 5.1(a)). La courbure de l'interface est directement liée à la formation de ces singularités (figure 5.1(b)). Elle est positive dans les zones protrusives et négative dans les zones concaves (vues depuis le domaine extérieur), de part et d'autre de la base d'une protrusion par exemple. Quand la courbure est fortement positive, une crête est proche de l'interface, du côté intérieur. Quand elle est fortement négative, la crête est du côté extérieur. En ces points de crête, la fonction level set n'est pas dérivable, ce qui engendre des discontinuités sur sa normale (figure 5.1(c)) et affecte de manière significative le transport. Si la crête de la level set est dans le

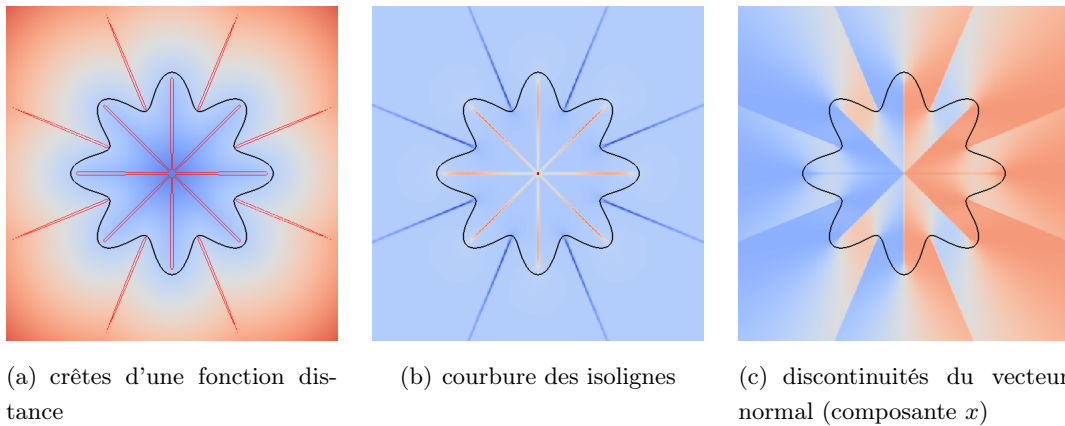


FIGURE 5.1 – Exemple de singularités d'une fonction distance dans les zones de forte courbure et discontinuités de son vecteur normal

domaine extérieur, on est dans une concavité et, en général, la vitesse d'interface est rentrante. Dans le cas du problème d'invadopodia, la norme de la vitesse est alors faible, ce qui réduit les problèmes dus au transport. Mais si au contraire la crête de la level set est du côté intérieur du domaine, alors on est dans une zone protrusive où la vitesse est sortante et de norme plus forte, et le transport d'autant plus affecté. En effet, les gradients de la level set, qui interviennent dans le calcul des flux pour l'advection sont *upwind*. Autrement dit, le calcul de ces gradients se fait à partir de points qui se situent du côté de la crête, voire sur des points de crête. La conséquence est que non seulement la singularité est transportée mais aussi que les erreurs se propagent, par diffusion numérique en direction de la zone protrusive de l'interface, et d'autant plus vite que la vitesse est forte.

Une spécificité des méthodes numériques superconvergentes est qu'elles sont extrêmement sensibles à la moindre propagation d'erreurs non maîtrisées, qui ne sont pas issues de la discrétisation des opérateurs ou des perturbations contrôlées sur les données. En particulier, la consistance des dérivées d'ordre élevé, comme la courbure, est rapidement détériorée par ce type

d'erreur exogène.

Dans le problème d'invadopodia, comme dans d'autres problèmes à interface mobile, la zone d'intérêt est le voisinage proche de l'interface. En effet, à partir des valeurs de la level set dans une bande de quelques mailles autour de l'interface, on peut calculer la position, la normale et la courbure de l'interface, ainsi que les flux pour son transport. Ce qui se passe plus loin n'a pas d'intérêt tant que ça n'a pas d'impact sur ce voisinage. Autrement dit, les zones de singularités ne posent *a priori* pas de problèmes, à condition qu'elles restent suffisamment loin de l'interface. Tout l'enjeu, pour pouvoir effectuer des simulations en temps suffisamment long, est donc de retarder, quand c'est possible, l'approche de ces zones de singularités du voisinage de l'interface. Une piste, sur laquelle on revient dans le paragraphe suivant, est d'utiliser une level set plus régulière que la fonction distance à proximité de l'interface, afin de limiter la diffusion numérique due au transport.

Problématiques de l'extension de vitesse

Plusieurs méthodes d'extension de la vitesse sont disponibles dans la littérature. On peut par exemple mentionner l'extension par méthode *fast marching*, introduite par Adalsteinsson *et al.* dans [2], ou encore par une approche dite *narrow band*, avec redistanciation de la level set à chaque pas de temps, comme dans [85]. La méthode utilisée ici, pour la résolution du problème d'invadopodia, est construite à partir de la même équation utilisée par les méthodes *fast marching* (voir équation (2.42)), qui permet d'étendre la vitesse de façon constante le long des directions normales à l'interface.

Ce choix de résoudre l'équation (2.42) pour étendre la vitesse est en particulier justifié par le gain d'un niveau de superconvergence sur la level set qu'elle implique, même si les arguments plaidant en ce sens (voir chapitre 3) doivent être davantage étayés. On utilise une méthode numérique de résolution directe, avec discrétisation des opérateurs, assemblage de la matrice de discrétisation et inversion. Élément essentiel, cette méthode numérique permet de préserver la superconvergence de la vitesse. Les méthodes *fast marching*, d'ordre 1 et 2, réputées plus rapides, n'ont pas été testées. Elles font parties des améliorations envisageables de la méthode numérique, à condition qu'elles préservent également la superconvergence.

Un autre des points à explorer concerne les propriétés de la matrice de discrétisation. Si la méthode d'extension utilisée semble fonctionner numériquement, la question de l'inversibilité de la matrice n'a pas été approfondie. Construite à partir de gradients *upwind*, elle est triangulaire par blocs en 1D, mais plus complexe à analyser en dimensions supérieures. La question reste une perspective de travail nécessaire pour s'assurer que la méthode n'introduit pas d'instabilités supplémentaires qui seraient dues à de mauvaises propriétés de la matrice.

Enfin, le problème majeur de l'extension de vitesse, par résolution directe ou méthode *fast marching*, est de mettre en jeu les dérivées premières de la fonction level set. Si celle-ci est initialisée comme une fonction distance signée, comme dans les figures 5.1(a) ou 5.2(a), alors les discontinuités de sa normale se transmettent automatiquement à la vitesse étendue (figure 5.2(b)). Mais si la level set est une fonction plus régulière que la fonction distance, alors les isolignes ne sont plus parallèles entre elles et ont tendance à éloigner de l'interface les zones de choc entre les directions normales (figure 5.2(c)). La conséquence en est une meilleure régularité de la vitesse étendue et des chocs plus lointains sur cette vitesse. Ce constat souligne l'avantage de la méthode de ne pas utiliser de technique de redistanciation.

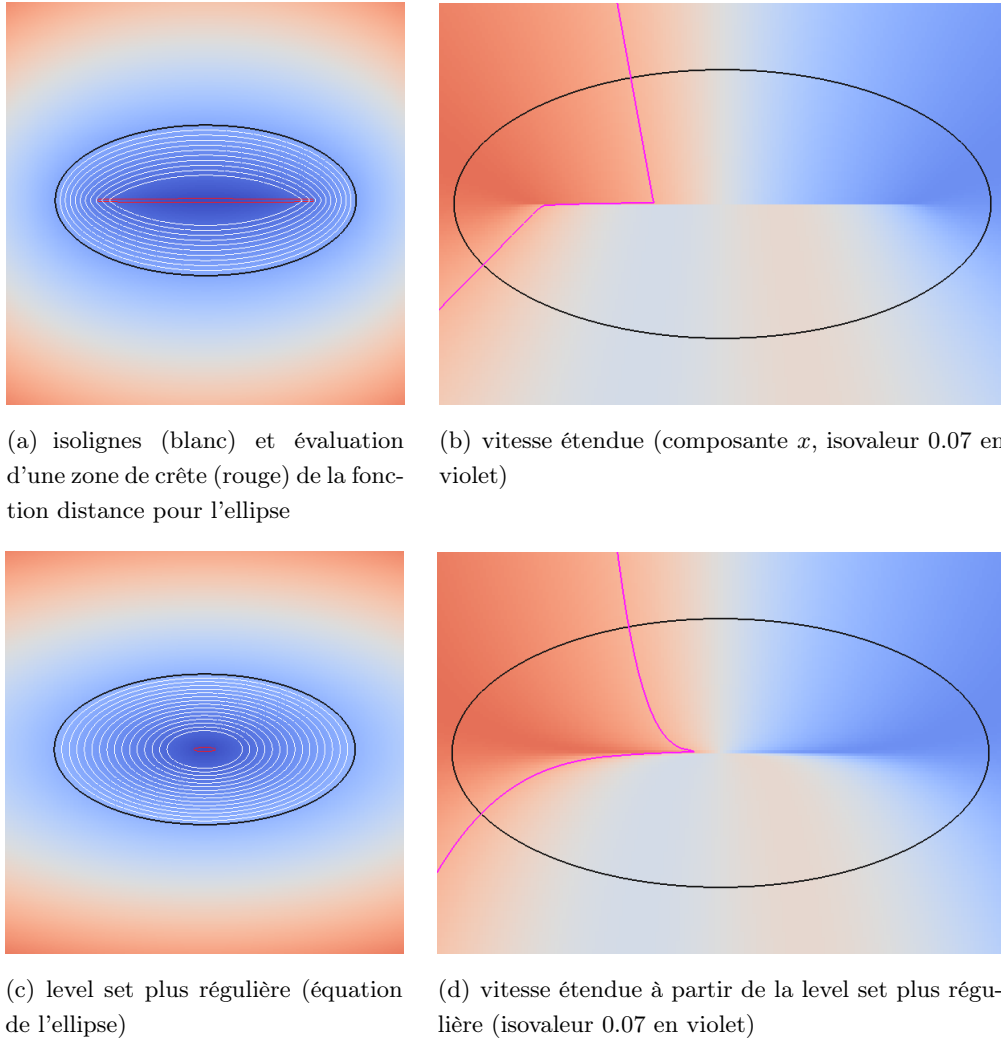


FIGURE 5.2 – Impact de la régularité de la level set sur les chocs générés par l'extension de la vitesse d'interface

Cependant, le gain en régularité, s'il est clair, peut ne pas être bien capté par des maillages trop grossiers. De plus, on ne fait que retarder la problème, puisque les chocs, s'ils sont plus lointains, se rapprochent inexorablement de l'interface avec la croissance de la courbure. Face à cet inconvénient majeur, il n'y a, à partir d'un certain temps de simulation, pas d'autre choix que de raffiner davantage la grille, au prix d'un temps de calcul beaucoup plus important, ou de stopper la simulation avant qu'une courbure trop forte n'apparaisse.

Impact des chocs sur les tests de convergence

Une répercussion directe de ces problèmes liés aux chocs, est la difficulté à mesurer des ordres de convergence des solutions numériques, et en particulier de leurs dérivées, étape indispensable pour valider la consistance de la méthode et les résultats de superconvergence. La convergence de la courbure, notamment, est particulièrement compliquée à mesurer dès lors qu'une crête de la level set se rapproche. En effet, la régression linéaire, effectuée à partir de plusieurs maillages, donne souvent des ordres de convergence qui semblent être inférieurs à ce qui est attendu, sur les premiers maillages. On est alors conduit à utiliser des maillages très fins, et très coûteux en temps de calcul, pour voir émerger l'ordre de convergence réel. La cause est précisément l'influence des

crêtes et la propagation des erreurs qu'elles engendrent sur les maillages les plus grossiers.

Afin d'utiliser des grilles raisonnables et de pouvoir mener des simulations en temps plus long, une idée est donc d'exclure, dans une certaine limite, des zones estimées d'influence de ces crêtes, pour le calcul des erreurs. C'est pourquoi, dans certains des tests de convergence présentés dans cette thèse, les erreurs sur la level set et ses dérivées sont calculées sur une zone tubulaire autour de l'interface. De plus on exclut également des zones d'influence des crêtes qui pénètrent dans cette zone tubulaire. En définissant ces zones comme l'ensemble des points où la courbure de l'isoligne de la level set passant par ce point est plus forte que celle du cercle de rayon R , tangent à cette isoligne, on peut en définir la fonction indicatrice par

$$\Theta = \begin{cases} \mathbb{1}_{(\kappa - \frac{1}{R})} \mathbb{1}_{(-\psi)} & \text{si } \kappa \geq 0, \quad (\text{zone protrusive ou convexes}), \\ \mathbb{1}_{(-\kappa - \frac{1}{R})} \mathbb{1}_{\psi} & \text{si } \kappa \leq 0 \quad (\text{zones concaves}), \end{cases} \quad (5.1)$$

où $\mathbb{1}_{\varphi}$ est la fonction indicatrice d'une fonction φ . La zone à exclure est alors définie par

$$Z = \{(x, y) \in \Omega \mid \Theta(x, y) = 1\}.$$

Ainsi, si la courbure en un point donné d'une isoligne est plus forte que celle du cercle de rayon R , alors son centre est à égale distance d'au moins deux points de l'isoligne. Il est donc sur une crête de la level set. L'évaluation du rayon R est relativement arbitraire. En pratique, on le prend approximativement égal à une dizaine de mailles de la grille la plus grossière. Ainsi, la zone exclue est une zone d'environ une dizaine de maille, du maillage le plus grossier, autour de l'extrémité des chocs. Cela permet d'exclure à la fois les chocs et une zone arbitraire dans laquelle la diffusion numérique des erreurs est la plus forte. Pour être certain de ne pas exclure une zone qui traverse l'interface, on la limite en multipliant par les termes $\mathbb{1}_{\pm\psi}$.

Les mesures d'ordres de convergence pour la simulation de l'invadopodia, dans le chapitre 3 (voir table 3.1), sont effectués de cette manière. La figure 5.3 montre les zones de plus forte courbure et la zone exclue pour la mesure de l'erreur sur la courbure κ de ce test. On peut

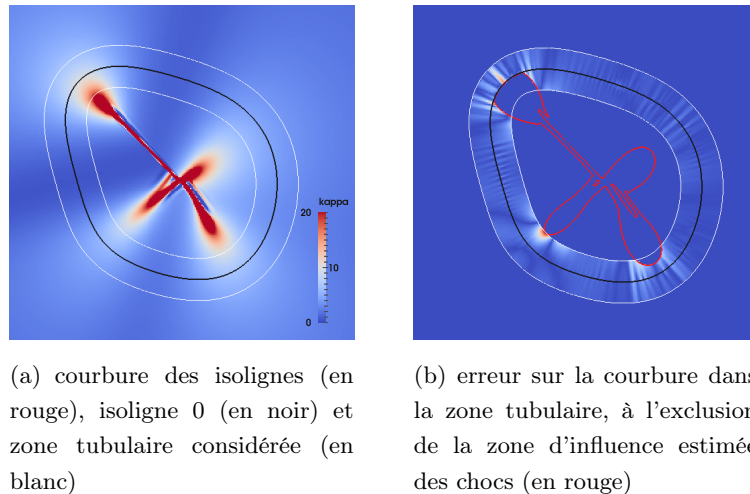


FIGURE 5.3 – Zone de plus forte courbure et zone de calcul de l'erreur sur la courbure, dans le voisinage de l'interface, pour une simulation d'invadopodia

évidemment se demander si, en excluant une zone jouxtant l'interface, les ordres de convergence obtenus sont bien significatifs. Ils le sont dans la mesure où pour chaque point d'interface, on calcule les erreurs en au moins un des deux points de grille voisins de ce point d'interface. Ainsi,

toutes les quantités à calculer en ce point d'interface (position, normale, courbure, distances aux points de grille) peuvent l'être à partir des valeurs de la level set aux points où sont calculées les erreurs et évalués les ordres de convergence. Il est donc indispensable de limiter la zone exclue à un seul côté de l'interface.

Cependant, si un choc approche trop près de l'interface, la diffusion numérique d'erreurs suffisamment grandes pour détériorer les ordres de convergence peut traverser l'interface, comme décrit plus haut. En temps suffisamment long, ces erreurs affectent d'abord la courbure qui les répercute sur les autres quantités du problème d'invadopodia, du fait du couplage. Même si on peut retarder le phénomène, la problématique reste en fin de compte toujours la même : soit raffiner davantage la grille de discrétisation pour disposer de plus de mailles entre l'interface et le choc, soit limiter le temps de simulation pour éviter la formation de courbures trop fortes. On atteint ici une limite importante de l'approche eulérienne avec utilisation de la méthode level set sur maillage cartésien.

5.2 La question cruciale des configurations pathologiques

La question des configurations pathologiques est l'une des questions les plus problématiques qui résulte du mouvement de l'interface, immergée dans une grille de discrétisation figée. Lorsque l'interface se déforme, sa géométrie et sa position par rapport aux points de grille peut compliquer certains calculs. Par exemple, le calcul de la distance d'un point à l'interface selon la direction d'un des axes de la grille (noté θ et utilisé dans toutes les extrapolations de valeurs *ghost*) est effectué par la méthode de Newton à partir des valeurs de la level set ψ , et peut être perturbé dans le cas où l'interface est quasi-parallèle à cet axe. En effet, le gradient de ψ , très proche de zéro, nuit à la convergence de la méthode et peut engendrer localement des erreurs qui se répercutent sur la consistance des solutions et de leurs dérivées. Il est aussi important de préciser que ce type d'inconsistance est aggravée dès lors que l'on raffine la grille, puisque la zone pathologique est mieux capturée et les erreurs concernent alors davantage de points. Cependant, ce genre de configuration, dans les problèmes considérés, restent relativement rares.

Des situations plus problématiques apparaissent quand, au contraire, la courbure de l'interface devient localement plus forte, ce qui est fréquent dans le problème d'invadopodia, même en temps court, particulièrement au niveau du front de l'invadopode ou de part et d'autre de sa base. Dans ces situations, il n'est pas rare qu'un point n'ait pas assez de voisins, du même côté de l'interface que lui, pour pouvoir y discrétiser les opérateurs, comme décrit jusqu'ici, avec l'erreur de troncature voulue. C'est même d'autant plus fréquent que le schéma est construit à partir d'extrapolations d'ordre plus élevé, nécessitant un plus grand nombre de points. Les configurations possibles sont multiples et les stratégies pour pouvoir contourner les pertes de consistance sont nombreuses et peu commodes à implémenter. On propose ici quelques exemples de patches mis en place, tous assez insatisfaisants, soulignant spécifiquement une autre limite du maillage cartésien pour ce type de problèmes.

Contourner les configurations pathologiques ?

Les configurations pathologiques affectent la discrétisation du Laplacien aux points de grille ainsi que la discrétisation des conditions au bord. Concernant la discrétisation du Laplacien ou de la condition au bord de type Neumann, la pire situation pouvant survenir est représentée

sur la figure 5.4, quand un point, dans une direction donnée (ici la direction selon l'axe x), n'a pas de voisins. Plusieurs solutions sont envisageables, selon le schéma $\mathbb{L}$ choisi. Pour le schéma $\mathbb{L}$, qui nécessite en principe deux points de grille, l'un des deux peut être remplacé par un des points d'interface. Ainsi, le schéma, dans sa version continue, peut par exemple être adapté pour que chacune des deux valeurs *ghost* soit extrapolée à partir de la valeur au point d'interface le plus proche et de la valeur à l'unique point de grille à disposition. De même, le schéma $\mathbb{Q}$ qui nécessite 3 points de grille, peut être adapté en remplaçant deux de ces points par les deux points d'interface. Notons toutefois que si l'un des points d'interface –ou les deux– est très proche du point de grille, l'approche n'est plus stabilisée. On peut alors utiliser une des méthodes décrites ci-après pour le schéma $\mathbb{C}$. Le schéma $\mathbb{C}$ nécessite 4 points de grille qui ne sont ici pas disponibles,

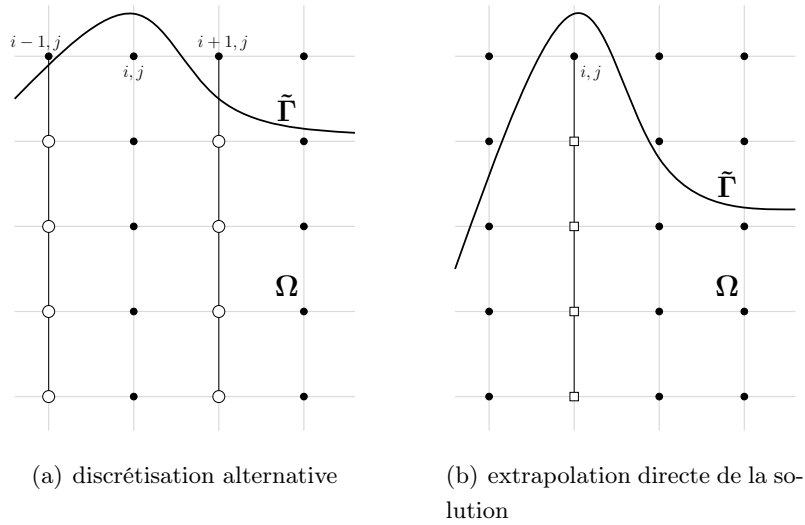


FIGURE 5.4 – Configuration à un seul point de grille.

dans la direction x . Pour éviter de perdre en consistance, on peut envisager, dans le cas de l'exemple de la figure 5.4(a), d'extrapoler à l'ordre 4 les valeurs *ghost* selon la direction de l'axe y . Cependant, on peut rencontrer des configurations pour lesquelles ce n'est pas possible, comme pour celle représentée sur la figure 5.4(b). Alors, en dernier recours, on peut enlever ce point de la résolution du problème et directement y extrapoler la valeur de la solution à l'ordre 4, à partir des valeurs calculées à l'intérieur de la protrusion.

Pour plus de clarté, les différentes options proposées –et utilisées en pratique dans les méthodes de résolution décrites– pour la discrétisation des opérateurs, dans le cas d'une configuration à un seul point de grille, sont résumées dans la table 5.1, en fonction du schéma choisi.

Ces méthodes sont bien sûr adaptables à des configurations moins pathologiques, dans lesquelles on dispose de plus d'un point. Mais il faut préciser que d'autres situations, encore plus exotiques mais aussi plus rares, peuvent également apparaître, conduisant à la multiplication de solutions spécifiques et lourdes à implémenter pour chacune d'entre elles. De plus, dans tous les cas, les options proposées ci-dessus impliquent des modifications spécifiques de la matrice de discrétisation qui restent mal maîtrisées.

Notons aussi que toutes les conditions au bord sont de plus affectées, y compris celle de Dirichlet, dès lors que l'on doit calculer la trace de la donnée au bord à partir d'un champ situé de l'autre côté de l'interface, dans une zone où il n'y a pas assez de points. Cependant, comme

Discrétisation voulue	nombre de points de grille nécessaires	points utilisés pour conserver l'ordre de consistance
L	2	1 point de grille + 1 point d'interface
Q	3	1 point de grille + 2 points d'interface
C	4	autre : voir figure 5.4

TABLE 5.1 – Méthodes utilisées en pratique pour conserver le bon ordre de consistance des opérateurs dans le cas d'une configuration pathologique à un seul point de grille.

il s'agit alors de la reconstruction à l'interface d'une donnée déjà calculée, une solution facile à implémenter consiste à extrapoler le champ extérieur aux points manquants, avec un ordre d'extrapolation adapté à la transmission des propriétés de superconvergence désirées.

S'adapter aux configurations pathologiques en profitant de la dynamique ?

Pour une discrétisation donnée, le moyen le plus simple de traiter le manque local de points reste encore de diminuer l'ordre de consistance de la discrétisation. La table 5.2 donne le meilleur schéma utilisable, à la place du schéma voulu, en fonction du nombre de points de grille disponibles (auxquels il faut ajouter les points d'interface). Le schéma U est supposé construit à partir de valeurs *ghost* évaluées à l'ordre 1 (égales aux valeurs d'interface voisines). En pratique, les

Discrétisation	1 point	2 points	3 points
L	U		
Q	U	L	
C	U	L	Q

TABLE 5.2 – Substitution de la discrétisation voulue par un schéma d'ordre moins élevé en fonction de la configuration pathologique.

configurations pathologiques à un point de grille sont traitées avec les méthodes de la table 5.1, ainsi que la configuration à deux points pour le schéma C, de manière à ne perdre au pire qu'un ordre de consistance. On ne s'intéresse donc ici qu'aux deux cas suivants : la discrétisation Q avec seulement deux points de grille au lieu de trois, qui amène à la remplacer par une discrétisation L ; et la discrétisation C, remplacée par un schéma Q lorsqu'il n'y a que trois points. L'avantage de ces substitutions réside dans la facilité d'implémentation. Mais le défaut est évidemment la perte de propriétés de superconvergence, localement en espace, qui peut se répercuter globalement en temps, par accumulation, sur la consistance en norme infinie du problème couplé.

Il se trouve que, dans de nombreux cas, la dynamique du problème d'invasion de podocytes peut pallier cette perte d'un ordre de consistance, locale en espace, en la limitant à une perte locale en temps. Il semble que cela soit possible grâce au phénomène de superconvergence partielle, mis en évidence au début de la section 4.3 du chapitre précédent. Les arguments sont les suivants.

Supposons qu'un ordre de consistance soit perdu à un temps donné et en un point donné

du maillage, proche de l'interface, du fait d'une configuration pathologique. Cet ordre de consistance en moins se répercute sur le transport de la level set. On a vu plus haut que si la vitesse est précise à l'ordre k , alors on utilise une méthode numérique d'ordre k pour le transport, qui produit à chaque itération en temps une erreur à l'ordre $k + 1$ sur la level set et le vecteur normal – ainsi que sur la courbure, si de plus la vitesse est superconvergente. La perte d'un ordre de consistance sur la discrétisation d'un opérateur statique se traduit soit par une erreur à l'ordre k sur la courbure (si la vitesse a juste perdu un niveau de superconvergence), soit par une erreur à l'ordre k sur les trois quantités (si la vitesse a perdu un ordre de consistance), à chaque pas de temps. Mais dès que l'interface s'éloigne suffisamment du point de grille considéré, les solutions des problèmes statiques y superconvergent sur deux niveaux, résultat du phénomène de superconvergence partielle lorsque le point est loin de l'interface. Alors, quelle que soit la discrétisation considérée, toutes les propriétés de superconvergence sont préservées à cette itération.

Autrement dit, si l'interface s'est éloignée du point de grille après un petit nombre de pas de temps, l'erreur due à la configuration pathologique reste à l'ordre k sur la level set et ses dérivées et les propriétés de superconvergence sont conservées. C'est ce qui se passe en général, en particulier au niveau du front de l'invadopode.

Si au contraire l'interface stagne à proximité du point de grille concerné par la configuration pathologique, alors les erreurs à l'ordre k s'accumulent (soit pour κ uniquement, soit sur ψ , n et κ), conduisant à une perte globale (en temps) d'un ordre de consistance sur toutes les inconnues du problème, en norme infinie. Il semble de plus que le phénomène se propage, probablement au moment du transport, ce qui conduit à ce que les erreurs calculées en norme L^2 soient également légèrement affectées. Cette situation particulière survient en particulier dans les zones à forte courbure, où apparaissent les configurations pathologiques, et où la vitesse d'interface est très faible, comme par exemple à la base des invadopodes.

Conclusion

Ce travail de recherche se conclut par un bilan sur les apports, les questions en suspens et les perspectives ouvertes par le travail effectué autour de la construction des modèles d'interface et des méthodes numériques superconvergentes.

Apports et perspectives relatifs aux modèles de cancer du sein et d'invadopodia

Dans un premier temps, deux modèles mathématiques continus appliqués à des phénomènes relatifs à l'invasion cancéreuse ont été proposés et explorés, l'un à l'échelle macroscopique, l'autre à l'échelle microscopique. Le premier, concernant la croissance d'un cancer du sein invasif, a permis de mettre en évidence, au moyen de simulations numériques en trois dimensions montrant des similitudes avec certaines images de biopsies, qu'un modèle continu peut décrire de façon pertinente la transition du stade *in situ* au stade invasif d'un carcinome canalaire. En particulier, il permet de reproduire des résultats obtenus à partir d'un modèle hybride sophistiqué qui met en œuvre bien plus de paramètres. La question des paramètres et de leur détermination est cruciale tant ils sont souvent compliqués à estimer en biologie. Le modèle de base proposé est de plus suffisamment flexible pour pouvoir y adjoindre des sous-modèles qui permettent de tester des hypothèses diverses. En particulier, la dynamique des MMP pourrait être affinée et le déplacement des cellules du microenvironnement pourrait être modélisé de façon plus précise et déterministe pour donner des résultats plus prédictifs.

Le second modèle est un modèle d'invadopodia, ou de pseudopodia, qui peut être vu comme la description à l'échelle microscopique de la cellule des phénomènes d'invasion et de migration modélisés de façon plus grossière dans le premier modèle. Les couplages biologiques entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule sont répercutés, certes de façon simplifiée, sur les équations. En particulier, la vitesse de protrusion de la membrane cytoplasmique, décrite par une interface, dérive de l'une des solutions des problèmes de diffusion, toutes deux couplées, et dont les régularités sont soumises à celles de l'interface déplacée et de son vecteur normal. Il en résulte une complexité particulière qui requiert des outils spécifiques tant pour l'analyse que pour la résolution numérique. Il a été montré que le problème est bien posé sous une condition de signe sur l'unique donnée au bord du problème, condition validée par les simulations numériques. De façon similaire, le problème quasi-statique à deux phases de type Hele-Shaw est bien posé sous une condition de signe impliquant la dérivée normale et la moyenne de la donnée au bord. Dans les deux cas, le non-respect de ces conditions engendre des instabilités numériques. Enfin, les simulations ont permis de mettre en évidence la capacité de ce deuxième modèle à reproduire la formation d'un invadopode, à l'origine de l'invasion tumorale, ainsi que sa stabilisation. De ce point de vue, ce modèle doit lui-aussi être considéré comme une base pour de futurs prolongements qui incluent des phénomènes biologiques plus complexes. En particulier, il permet de simuler la formation de pseudopodes, première étape de la migration mésenchymale adoptée par

les cellules tumorales invasives. Il peut ainsi servir de base à un modèle plus élaboré de migration cellulaire.

Si l'avantage de ces deux modèles est de ne nécessiter que peu de paramètres, il n'en reste pas moins qu'ils doivent être calibrés, et même validés, à partir de résultats biologiques ou cliniques. Ainsi, la poursuite des études concernant le temps de croissance et de stabilisation d'un invadopode ou l'influence du microenvironnement sur la croissance d'un cancer du sein invasif doit-elle être avant tout envisagée en confrontation avec ce type de données afin de pouvoir comparer les volumes, les formes ou les temps de croissance obtenus. Ces modèles pourraient alors permettre de vérifier ou invalider certaines hypothèses biologiques ou cliniques.

Apport de la superconvergence pour la résolution numérique

Les méthodes numériques superconvergentes ont été construites spécifiquement pour résoudre le problème d'invadopodia à l'ordre 1 ou à l'ordre 2 et éviter les pertes de consistance à chaque dérivation. Un couplage plus *naïf* de méthodes plus simples peut conduire à des solutions inconsistantes, faisant écho à la résolution du problème continu et à la preuve de son caractère bien posé. La spécificité des outils d'analyse mis en œuvre pour cette question et l'utilisation de méthodes numériques plus élaborées pour la résolution du problème approché expriment en effet le lien fort entre existence d'une solution régulière du problème continu et consistance de la solution approchée.

Les méthodes sont construites sur grille cartésienne uniforme à partir de la méthode des différences finies et de l'utilisation d'une level set pour décrire l'interface et son mouvement dans le formalisme eulérien. Les ingrédients nouveaux introduits pour pallier les pertes de consistance sont d'une part la stabilisation de la méthode *ghost fluid*, qui permet en particulier d'assurer la continuité des stencils pour la discrétisation de la condition de Neumann et du calcul des vitesses d'interface, et d'autre part les propriétés de superconvergence obtenues par l'utilisation d'extrapolations à différents ordres –extrapolations linéaires, quadratiques ou cubiques– pour le calcul des valeurs *ghost*. Ces trois méthodes, bâties à partir de ces trois types d'extrapolation, donnent des solutions aux propriétés différentes pour le problème d'invadopodia. La position de l'interface déformée, ainsi que son vecteur normal sont à l'ordre 1 grâce à la méthode linéaire et à l'ordre 2 en utilisant la méthode quadratique. La méthode cubique permet d'obtenir également la courbure à l'ordre 2.

Concernant la partie statique du problème, une ébauche de formalisme a été proposée qui, à défaut d'être générale, permet d'anticiper sur la consistance et le niveau de superconvergence de la solution d'un problème de Poisson, approché avec l'une des trois méthodes présentées, en fonction de la condition au bord et de l'ordre de précision des données. La méthode obtenue à partir des extrapolations cubiques permet en particulier d'obtenir deux niveaux de superconvergence à l'ordre 2 et même trois à l'ordre 1. De plus, la transmission des propriétés de superconvergence, entre les solutions de deux problèmes de Poisson couplés par l'intermédiaire d'une condition de Dirichlet, a été mise en évidence. Ces résultats de superconvergence restent un problème ouvert. Ils sont issus d'observations numériques effectuées à partir de nombreux tests numériques de convergence sur des cas-tests impliquant des géométries et des données variées. Ils constituent un élément essentiel pour la résolution des parties statiques des problèmes de l'invadopodia ou de type Hele-Shaw, ainsi que pour la résolution du problème de la pression dans le modèle de cancer du sein.

Le couplage des méthodes statiques avec une méthode d'extension de vitesse spécifiquement adaptée, qui transmet les propriétés de superconvergence de la vitesse d'interface à la vitesse étendue, permet de traiter la partie dynamique du problème d'invadopodia en utilisant des schémas de transport usuels. Le tout constitue la méthode numérique complète, qui permet de résoudre les problèmes quasi-statiques d'invadopodia ou de Hele-Shaw, et qui promet des extensions possibles à leurs versions dynamiques ou même à d'autres types de problèmes couplés.

Limites et perspectives

L'élaboration de ces méthodes ne s'est pas faite d'un seul coup. Elles se sont affinées à travers les observations numériques et avec le besoin de comprendre les mécanismes numériques en jeu, qui permettaient, ou non, d'obtenir des solutions plus ou moins régulières. Il est clair que ces mécanismes n'ont pas tous été compris. En premier lieu, les résultats de superconvergence pour le problème de Poisson, observés et obtenus à partir de données perturbées, nécessitent une démonstration. Les observations numériques effectuées dans cette thèse et la meilleure compréhension des liens entre la superconvergence de la solution et la consistance de l'opérateur ou la superconvergence des données au bord, par exemple, peuvent constituer un pas utile dans ce sens. De plus, le formalisme proposé, qui n'est qu'un cadre de notations pour écrire les résultats de superconvergence sous forme plus compacte, est réduit aux trois méthodes d'ordre 2 proposées. La discrétisation des gradients et du laplacien à des ordres plus élevés pourrait permettre de vérifier si les résultats de superconvergence peuvent être étendus et si le formalisme reste toujours valable ou peut être amélioré. De même, l'étude de la superconvergence s'est limitée à la résolution de problèmes en deux dimensions et doit être étendue à des simulations en 3D. Enfin, une extension à d'autres opérateurs elliptiques pourrait aussi être envisagée.

La question de l'extension de vitesse reste également un point à explorer. En particulier, comment les propriétés de superconvergence de la vitesse d'interface sont-elles transmises à la vitesse étendue ? La question du gain d'un niveau de superconvergence sur la level set grâce à la méthode d'extension utilisée, si des pistes ont été proposées, reste aussi à étudier plus en détail. D'une manière générale, la question de l'inversibilité des matrices de discrétisation, en particulier pour le Laplacien avec condition de Neumann ou pour l'extension de vitesse, restent des problèmes non résolus. Une autre question relative à la méthode numérique, non abordée jusque là, nécessite également des investigations plus approfondies : celle de la stabilité du schéma numérique qui, selon certains travaux comme ceux de Deriaz [34] par exemple, nécessite une condition de type CFL non linéaire dès lors que le schéma de discrétisation en espace est d'ordre plus élevé que le schéma de discrétisation en temps. Cet aspect pourrait par exemple expliquer certaines instabilités constatées sur des maillages très fins pour le schéma cubique qui, s'il consiste formellement en une discrétisation d'ordre 2, implique des extrapolations d'ordre 4 en espace pour un schéma en temps à l'ordre 2.

Enfin, les méthodes numériques peuvent être testées pour la résolution d'autres types de problèmes comme les problèmes dynamiques de type Hele-Shaw ou de Stefan. Une application potentiellement intéressante des propriétés de superconvergence concerne la résolution de problèmes d'interface avec prise en compte de la tension de surface, pour lesquels la courbure intervient dans le calcul de la vitesse d'interface. Toutes ces questions et applications possibles constituent autant de perspectives pour des études ultérieures.

Cependant, la suite immédiate de cette étude, afin de pouvoir utiliser les méthodes numé-

riques superconvergentes pour des problèmes réels, devrait concerner avant tout les limitations rencontrées dans la mise en œuvre de ces méthodes, liées à l'utilisation d'un maillage cartésien uniforme. Au départ de ce travail de thèse, la discrétisation sur maillage cartésien était le choix le plus naturel pour construire des méthodes numériques simples, basées sur les différences finies et la méthode *ghost fluid*, pour discrétiser des Laplaciens. Elle était également justifiée par la perspective de paralléliser plus facilement les méthodes numériques présentées, en particulier pour des schémas dont les stencils sont larges et qui nécessitent des couches de communication supplémentaires. Enfin, l'approche cartésienne a permis d'étudier les phénomènes de superconvergence dans un cadre simple, conduisant à une tentative de formalisme de ces résultats et à une meilleure compréhension des étapes de résolution du problème d'invadopodia. Mais la résolution de problèmes d'interface réels, issus de la biologie (invadopodia) ou de la physique (Hele-Shaw), pour lesquels les problèmes statiques sont couplés à une dynamique qui conduit à la formation de structures fines et à de fortes courbures, révèle les limites de la grille cartésienne uniforme. La proximité des chocs avec l'interface, le manque de points qui conduisent à des inconsistances locales ne peuvent être gérés qu'avec des solutions spécifiques à chaque situation, qui complexifient le code, voire qui rendent inenvisageable sa parallélisation, relativisant ainsi les avantages mentionnés. Ainsi, l'extension des méthodes numériques décrites à des maillages adaptatifs à structure cartésienne, de type quadtree ou octree, semble être une étape nécessaire pour conserver les acquis de l'approche cartésienne tout en surmontant les situations pathologiques liées à la dynamique. Enfin, l'implémentation parallèle de ces méthodes, en particulier de l'inversion des matrices de discrétisation, sera indispensable pour une résolution en trois dimensions de problèmes couplés issus de la biologie ou de la physique.

Bibliographie

- [1] M. Abercrombie. The croonian lecture, 1978 : the crawling movement of metazoan cells. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 207(1167) :129–147, 1980.
- [2] D. Adalsteinsson and J. Sethian. The Fast Construction of Extension Velocities in Level Set Methods. *Journal of Computational Physics*, 148(1) :2–22, 1999.
- [3] M. S. Alber, M. A. Kiskowski, J. A. Glazier, and Y. Jiang. On cellular automaton approaches to modeling biological cells. In *Mathematical Systems Theory in Biology, Communications, Computation, and Finance*, pages 1–39. Springer, 2003.
- [4] N. R. Alexander, K. Branch, A. Parekh, E. Clark, I. Iwueke, S. Guelcher, and A. Weaver. Extracellular matrix rigidity promotes invadopodia activity. *Current Biology*, 18(17) :1295 – 1299, 2008.
- [5] D. Ambrosi and L. Preziosi. On the closure of mass balance models for tumor growth. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences.*, Vol. 12, No. 5, pages 737–754, 2002.
- [6] S. Ansieau, S. Courtois-Cox, A.-P. Morel, and A. Puisieux. Failsafe program escape and emt : A deleterious partnership. *Seminars in Cancer Biology*, 21(6) :392 – 396, 2011. Cellular Senescence - A Barrier Against Tumor Development ?
- [7] R. P. Araujo and D. S. McElwain. A history of the study of solid tumour growth : the contribution of mathematical modelling. *Bulletin of mathematical biology*, 66(5) :1039–1091, 2004.
- [8] I. Babuška, U. Banerjee, and J. E. Osborn. Superconvergence in the generalized finite element method. *Numerische Mathematik*, 107(3) :353–395, 2007.
- [9] S. Benzekry, C. Lamont, A. Beheshti, A. Tracz, J. M. Ebos, L. Hlatky, and P. Hahnfeldt. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Comput Biol*, 10(8) :e1003800, 2014.
- [10] C. Bi. Superconvergence of finite volume element method for a nonlinear elliptic problem. *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 23(1) :220–233, 2007.
- [11] F. Billy, B. Ribba, O. Saut, H. Morre-Trouilhet, T. Colin, D. Bresch, J.-P. Boissel, E. Grenier, and J.-P. Flandrois. A pharmacologically based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy. *Journal of theoretical biology*, 260(4) :545–562, 2009.
- [12] M. Bissell and W. Hines. Why don’t we get more cancer ? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med.*, 17, pages 320–329, 2011.

- [13] G. Bozzuto, M. Condello, and A. Molinari. Migratory behaviour of tumour cells : a scanning electron microscopy study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 51(2) :139–147, 2015.
- [14] J. H. Bramble and B. E. Hubbard. On the formulation of finite difference analogues of the Dirichlet problem for Poisson's equation. *Numerische Mathematik*, 4(1) :313–327, 1962.
- [15] K. M. Branch, D. Hoshino, and A. M. Weaver. Adhesion rings surround invadopodia and promote maturation. *Biology Open*, page BIO20121867, June 2012.
- [16] D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut. A viscoelastic model for avascular tumor growth. *Discrete and continuous dynamical systems, supplement 2009*, pages 101–108, 2009.
- [17] D. Bresch, T. Colin, E. Grenier, B. Ribba, and O. Saut. Computational modeling of solid tumor growth : the avascular stage. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(4), pages 2321–2344, 2010.
- [18] O. Brummer, S. Athar, L. Riethdorf, T. Lönning, and H. Herbst. Matrix-metallo-proteinases 1, 2 and 3 and their tissue inhibitors 1 and 2 in benign and malignant breast lesions : an in situ hybridization study. *Virchows Arch.*, 435, pages 566–573, 1999.
- [19] G. Caginalp. Stefan and hele-shaw type models as asymptotic limits of the phase-field equations. *Physical Review A*, 39(11) :5887, 1989.
- [20] V. Calvez, R. J. Hawkins, N. Meunier, and R. Voituriez. Analysis of a nonlocal model for spontaneous cell polarization. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72(2) :594–622, 2012.
- [21] P. Carmeliet and R. K. Jain. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347) :298–307, 2011.
- [22] D. M. Carraro, E. V. Elias, and V. P. Andrade. Ductal carcinoma in situ of the breast : morphological and molecular features implicated in progression. *Bioscience Reports*, 34(1), 2014.
- [23] M. Chaplain. Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours : The mathematical modelling of the stages of tumour development. *Mathematical and computer modelling*, 23(6) :47–87, 1996.
- [24] H. Chen, C. Min, and F. Gibou. A Supra-Convergent Finite Difference Scheme for the Poisson and Heat Equations on Irregular Domains and Non-Graded Adaptive Cartesian Grids. *Journal of Scientific Computing*, 31(1–2) :19–60, 2007.
- [25] H. Chen, C. Min, and F. Gibou. A numerical scheme for the Stefan problem on adaptive Cartesian grids with supralinear convergence rate. *Journal of Computational Physics*, 228(16) :5803–5818, 2009.
- [26] S.-H. Chou and X. Ye. Superconvergence of finite volume methods for the second order elliptic problem. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 196(37–40) :3706–3712, 2007. Special Issue Honoring the 80th Birthday of Professor Ivo Babuška.
- [27] P. G. Ciarlet. Discrete maximum principle for finite-difference operators. *aequationes mathematicae*, 4(3) :338–352, 1970.
- [28] M. Cichon, A. Degnim, D. Visscher, and D. Radisky. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 15, pages 389–397, 2010.

- [29] M. Cisternino and L. Weynans. A parallel second order Cartesian method for elliptic interface problems. *Communications in Computational Physics*, 12 :1562–1587, June 2012.
- [30] R. S. Cotran, S. L. Robbins, and V. Kumar. *Basic Pathology*. W.B. Saunders Company, 6th edition, 1999.
- [31] J. Dambrine, N. Meunier, B. Maury, and A. Roudneff-Chupin. A congestion model for cell migration. *ArXiv e-prints*, Feb. 2011.
- [32] G. Danuser, J. Allard, and A. Mogilner. Mathematical modeling of eukaryotic cell migration : insights beyond experiments. *Annual review of cell and developmental biology*, 29 :501, 2013.
- [33] O. De Wever and M. Mareel. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *The Journal of pathology*, 200(4) :429–447, 2003.
- [34] E. Deriaz. Stability conditions for the numerical solution of convection-dominated problems with skew-symmetric discretizations. *SIAM J. Numer. Anal.*, 50(3) :1058–1085, 2012.
- [35] A. Diz-Muñoz, D. A. Fletcher, and O. D. Weiner. Use the force : membrane tension as an organizer of cell shape and motility. *Trends in cell biology*, 23(2) :47–53, 2013.
- [36] D. Drasdo and S. Höhme. Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors. *Mathematical and Computer Modelling*, 37(11) :1163–1175, 2003.
- [37] M. Duffy, T. Maguire, A. Hill, and E. McDermott. Metalloproteinases : role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res.*, 2, pages 252–257, 2000.
- [38] H. Enderling, N. Alexander, E. Clark, K. Branch, L. Estrada, C. Crooke, J. Jourquin, N. Lobdell, M. Zaman, S. Guelcher, A. Anderson, and A. Weaver. Dependence of invadopodia function on collagen fiber spacing and cross-linking : Computational modeling and experimental evidence. *Biophysical Journal*, 95(5) :2203–2218, 2008.
- [39] R. P. Fedkiw, T. Aslam, B. Merriman, and S. Osher. A Non-oscillatory Eulerian Approach to Interfaces in Multimaterial Flows (the Ghost Fluid Method). *Journal of Computational Physics*, 152(2) :457–492, 1999.
- [40] J. A. Ferreira and R. D. Grigorieff. On the supraconvergence of elliptic finite difference schemes. *Applied Numerical Mathematics*, 28(2–4) :275 – 292, 1998.
- [41] H. D. Foda and S. Zucker. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. *Drug discovery today*, 6(9) :478–482, 2001.
- [42] A. S. for Cell Biology. Externally applied forces can phenotypically revert malignant breast epithelial structures. In *ASCB, 2012 annual meeting abstracts*, pages 983, No.1673, Dec 17, 2012. http://www.ascb.org/files/Past-AM-Meetings/2012_Abstracts.pdf.
- [43] S. Franks, H. Byrne, J. King, J. Underwood, and C. Lewis. Modelling the early growth of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Math Biol.*, 47, pages 424–452, 2003.
- [44] P. Friedl and K. Wolf. Tumour-cell invasion and migration : diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 3(5) :362–374, 05 2003.
- [45] P. Friedl and K. Wolf. Plasticity of cell migration : a multiscale tuning model. *The Journal of Cell Biology*, 188(1) :11–19, 2010.
- [46] O. Gallinato, M. Ohta, C. Poignard, and T. Suzuki. Free boundary problem for cell protrusion formations : theoretical and numerical aspects. *Journal of Mathematical Biology*, 2016.

- [47] O. Gallinato and C. Poignard. Superconvergent second order cartesian method for solving free boundary problem for invadopodia formation. submitted, 2016.
- [48] F. Gibou and R. Fedkiw. A Fourth Order Accurate Discretization for the Laplace and Heat Equations on Arbitrary Domains, with Applications to the Stefan Problem. *J. Comput. Phys.*, 202(2) :577–601, Jan. 2005.
- [49] F. Gibou, R. Fedkiw, L. Cheng, and M. Kang. A Second-Order-Accurate Symmetric Discretization of the Poisson Equation on Irregular Domains. *Journal of Computational Physics*, 176 :205–227, 2002.
- [50] B. Gompertz. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 115 :513–583, 1825.
- [51] Y. Gong, U. D. Chippada-Venkata, and W. K. Oh. Roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. *Cancers*, 6(3) :1298–1327, 2014.
- [52] H. Greenspan. Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Studies in Applied Mathematics*, 51(4) :317–340, 1972.
- [53] G. P. Gupta and J. Massagué. Cancer metastasis : Building a framework. *Cell*, 127(4) :679–695, 2006.
- [54] A. Hamaï, J. Muret, A. Cavalcanti, S. Bonvalot, and S. Chouaïb. Le facteur de nécrose tumorale : de la biologie à la thérapie oncologique. *Hématologie*, 15(4), pages 291–304, 2009.
- [55] D. Hanahan and R. Weinberg. Hallmarks of cancer : The next generation. *Cell*, 144(5) :646 – 674, 2011.
- [56] M. Herant and M. Dembo. Form and function in cell motility : From fibroblasts to keratocytes. *Biophysical Journal*, 98(8) :1408 – 1417, 2010.
- [57] S. Hoda, A. Chiu, M. Prasad, D. Giri, and R. Hoda. Are microinvasion and micrometastasis in breast cancer mountains or molehills ? *The American Journal of Surgery*, 180, pages 305–308, 2000.
- [58] W. R. Holmes and L. Edelstein-Keshet. A comparison of computational models for eukaryotic cell shape and motility. *PLoS Comput Biol*, 8(12) :e1002793, 2012.
- [59] D. Hoshino, K. M. Branch, and A. M. Weaver. Signaling inputs to invadopodia and podosomes. *Journal of Cell Science*, 126(14) :2979–2989, 2013.
- [60] D. Hoshino, N. Koshikawa, T. Suzuki, V. Quaranta, A. M. Weaver, M. Seiki, and K. Ichikawa. Establishment and validation of computational model for mt1-mmp dependent ecm degradation and intervention strategies. *PLoS Comput Biol*, 8(4) :1–10, 04 2012.
- [61] T. Y. Hou, Z. Li, S. Osher, and H. Zhao. A hybrid method for moving interface problems with application to the hele-shaw flow. *Journal of Computational Physics*, 134(2) :236 – 252, 1997.
- [62] M. Hu and K. Polyak. Microenvironmental regulation of cancer development. *Curr Opin Genet Dev.*, 18(1), pages 27–34, 2008.
- [63] M. Hu, J. Yao, D. Carroll, S. Weremowicz, H. Chen, D. Carrasco, A. Richardson, S. Violette, T. Nikolskaya, Y. Nikolsky, E. Bauerlein, W. Hahn, R. Gelman, C. Allred, M. Bissel,

- S. Schnitt, and K. Polyak. Regulation of in situ to invasive breast carcinoma transition. *Cancer Cell*, 13, pages 394–406, 2008.
- [64] A. Huttenlocher and A. R. Horwitz. Integrins in cell migration. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(9) :a005074, 2011.
- [65] T. Iguchi. On the irrotational flow of incompressible ideal fluid in a circular domain with free surface. *Publ. Res. Inst. Math. Sci.*, 34(6) :525–565, 1998.
- [66] Z. Jomaa and C. Macaskill. The Shortley-Weller embedded finite-difference method for the 3D Poisson equation with mixed boundary conditions. *Journal of Computational Physics*, 229(10) :3675–3690, 2010.
- [67] T. Kato. Nonlinear semigroups and evolution equations. *J. Math. Soc. Japan*, 19 :508–520, 1967.
- [68] K. Kellner, G. Liebsch, I. Klimant, O. S. Wolfbeis, T. Blunk, M. B. Schulz, and A. Göpferich. Determination of oxygen gradients in engineered tissue using a fluorescent sensor. *Biotechnology and bioengineering*, 80(1) :73–83, 2002.
- [69] S. Khatri and A.-K. Tornberg. An embedded boundary method for soluble surfactants with interface tracking for two-phase flows. *Journal of Computational Physics*, 256 :768 – 790, 2014.
- [70] Y. Kim and H. G. Othmer. A hybrid model of tumor–stromal interactions in breast cancer. *Bulletin of mathematical biology*, 75(8) :1304–1350, 2013.
- [71] Y. Kim, M. Stolarska, and H. Othmer. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 106, pages 353–379, 2011.
- [72] F. Kleinhans. Membrane permeability modeling : Kedem-Katchalsky vs a two-parameter formalism. *Cryobiology*, 37, pages 271–289, 1998.
- [73] A. Köhrmann, U. Kammerer, M. Kapp, J. Dietl, and J. Anacker. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines : new findings and review of the literature. *BMC Cancer*, 9 :188, 2009.
- [74] H.-O. Kreiss, N. A. Petersson, and J. Yström. Difference approximations of the neumann problem for the second order wave equation. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 42(3) :1292–1323, 2004.
- [75] D. Lannes. Well-posedness of the water-waves equations. *J. Amer. Math. Soc.*, 18(3) :605–654 (electronic), 2005.
- [76] G. Lefebvre, F. c. Cornelis, P. Cumsille, T. Colin, C. Poignard, and O. Saut. Spatial modelling of tumour drug resistance : the case of gist liver metastases. *Mathematical Medicine and Biology*, 2016.
- [77] A.-C. Lesart, B. van der Sanden, L. Hamard, F. Estève, and A. Stéphanou. On the importance of the submicrovascular network in a computational model of tumour growth. *Microvascular Research*, 84, pages 188–204, 2012.
- [78] H. Levine and W.-J. Rappel. The physics of eukaryotic chemotaxis. *Phys Today*, 66(2), 2013.
- [79] N. Levine. Superconvergent Recovery of the Gradient from Piecewise Linear Finite-element Approximations. *IMA Journal of Numerical Analysis*, 5(4) :407–427, 1985.

- [80] Z.-C. Li, H.-Y. Hu, Q. Fang, and T. Yamamoto. Superconvergence of Solution Derivatives for the Shortley-Weller Difference Approximation of Poisson’s Equation. II. Singularity Problems. *Numerical Functional Analysis and Optimization*, 24(3-4) :195–221, 2003.
- [81] Z.-C. Li, H.-Y. Hu, S. Wang, and Q. Fang. Superconvergence of solution derivatives of the Shortley-Weller difference approximation to Poisson’s equation with singularities on polygonal domains. *Applied Numerical Mathematics*, 58(5) :689–704, 2008.
- [82] Z.-C. Li, T. Yamamoto, and Q. Fang. Superconvergence of solution derivatives for the Shortley-Weller difference approximation of Poisson’s equation. part I : smoothness problems. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 151(2) :307–333, 2003.
- [83] L. L. Lohmer, M. R. Clay, K. M. Naegeli, Q. Chi, J. W. Ziel, E. J. Hagedorn, J. E. Park, R. Jayadev, and D. R. Sherwood. A sensitized screen for genes promoting invadopodia function in vivo : Cdc-42 and rab gdi-1 direct distinct aspects of invadopodia formation. *PLoS Genet*, 12(1) :1–29, 01 2016.
- [84] P. Macklin, M. Edgerton, A. Thompson, and V. Cristini. Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ (DCIS) : from microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression. *J Theor Biol.*, 301, pages 122–140, 2012.
- [85] P. Macklin and J. Lowengrub. Evolving interfaces via gradients of geometry-dependent interior Poisson problems : application to tumor growth. *Journal of Computational Physics*, 203(1) :191–220, 2005.
- [86] A. F. M. Marée, V. A. Grieneisen, and L. Edelstein-Keshet. How cells integrate complex stimuli : The effect of feedback from phosphoinositides and cell shape on cell polarization and motility. *PLoS Comput Biol*, 8(3) :1–20, 03 2012.
- [87] A. F. M. Marée, A. Jilkine, A. Dawes, V. A. Grieneisen, and L. Edelstein-Keshet. Polarization and movement of keratocytes : A multiscale modelling approach. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68(5) :1169–1211, 2006.
- [88] N. Matsunaga and T. Yamamoto. Superconvergence of the Shortley-Weller approximation for Dirichlet problems. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 116(2) :263–273, 2000.
- [89] C. Min, F. Gibou, and H. D. Ceniceros. A supra-convergent finite difference scheme for the variable coefficient Poisson equation on non-graded grids. *Journal of Computational Physics*, 218(1) :123–140, 2006.
- [90] A. Mogilner. On the edge : modeling protrusion. *Current Opinion in Cell Biology*, 18(1) :32–39, 2006. Cell structure and dynamics.
- [91] V. I. Nalimov. The Cauchy-Poisson problem. *Dinamika Splošn. Sredy, Vyp. 18 Dinamika Zidkost. so Svobod. Granicami* :104–210, 254, 1974.
- [92] K. Norton, M. Wininger, G. Bhanot, S. Ganesan, N. Barnard, and T. Shinbrot. A 2D mechanistic model of breast ductal carcinoma in situ (DCIS) morphology and progression. *J Theor Biol.*, 263, pages 393–406, 2010.
- [93] L. Norton. A gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer research*, 48(24 Part 1) :7067–7071, 1988.
- [94] S. Osher and R. Fedkiw. Level set methods and dynamic implicit surfaces, volume 153 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, New York, 2003.

- [95] S. Osher and J. Sethian. Fronts Propagating with Curvature Dependent Speed : Algorithms Based on Hamilton-Jacobi Formulations. *Journal of Computational Physics*, 79(1) :12–49, 1988.
- [96] C. Overall and C. López-Otín. Strategies for MMP inhibition in cancer : innovations for the post-trial era. *Nat Rev Cancer*, Vol. 2, pages 657–672, 2002.
- [97] J. Papac, F. Gibou, and C. Ratsch. Efficient symmetric discretization for the Poisson, heat and Stefan-type problems with Robin boundary conditions. *Journal of Computational Physics*, 229(3) :875–889, 2010.
- [98] A. Pathak and S. Kumar. Biophysical regulation of tumor cell invasion : moving beyond matrix stiffness. *Integr. Biol.*, 3 :267–278, 2011.
- [99] R. Perrussel and C. Poinard. Asymptotic expansion of steady-state potential in a high contrast medium with a thin resistive layer. *Applied Mathematics and Computation*, pages 48–65, 2013.
- [100] R. J. Petrie, A. D. Doyle, and K. M. Yamada. Random versus directionally persistent cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(8), 2009.
- [101] R. Poincloux, F. Lizárraga, and P. Chavrier. Matrix invasion by tumour cells : a focus on mt1-mmp trafficking to invadopodia. *Journal of Cell Science*, 122(17) :3015–3024, 2009.
- [102] D. Ramsay, J. Kent, R. Hartmann, and P. Hartmann. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.*, 206, pages 525–534, 2005.
- [103] R. Rathinam and S. K. Alahari. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(1) :223–237, 2010.
- [104] N. Reymond, B. B. d’Agua, and A. J. Ridley. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer*, 13(12) :858–870, 12 2013.
- [105] S. Rha, J. Kim, J. Roh, K. Lee, J. Min, B. Kim, and H. Chung. Sequential production and activation of matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9) with breast cancer progression. *Breast Cancer Research and Treatment*, 43, pages 175–181, 1997.
- [106] B. Ribba, O. Saut, T. Colin, D. Bresh, E. Grenier, and J.-P. Boissel. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *J Theor Biol.*, 243(4), pages 532–541, 2006.
- [107] A. J. Ridley, M. A. Schwartz, K. Burridge, R. A. Firtel, M. H. Ginsberg, G. Borisy, J. T. Parsons, and A. R. Horwitz. Cell Migration : Integrating Signals from Front to Back. *Science*, 302(5651) :1704–1709, 2003.
- [108] T. Saitou, M. Rouzaimaiti, N. Koshikawa, M. Seiki, K. Ichikawa, and T. Suzuki. Mathematical modeling of invadopodia formation. *J Theor Biol.*, 298, pages 138–146, 2012.
- [109] R. Sakr. Carcinomes canauxiaux in situ du sein : rôle potentiel de la biologie moléculaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 41, pages 45–53, 2012.
- [110] V. Sanz-Moreno and C. J. Marshall. The plasticity of cytoskeletal dynamics underlying neoplastic cell migration. *Current opinion in cell biology*, 22(5) :690–696, 2010.
- [111] P. Schoumacher, R. Goldman, D. Louvard, and D. Vignjevic. Actin, microtubules, and vimentin intermediate filament cooperate for elongation of invadopodia. *J Cell Biol.*, 189(3) :541–556, 2010.

- [112] J. A. Sethian. Fast marching methods. *SIAM review*, 41(2) :199–235, 1999.
- [113] G. H. Shortley and R. Weller. The Numerical Solution of Laplace’s Equation. *Journal of Applied Physics*, 9(5) :334, 1938.
- [114] M. Sidani, J. Wyckoff, C. Xue, J. E. Segall, and J. Condeelis. Probing the microenvironment of mammary tumors using multiphoton microscopy. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 11(2) :151–163, 2006.
- [115] C. Stock and A. Schwab. Role of the Na^+/H^+ exchanger NHE1 in cell migration. *Acta Physiologica*, 187(1–2) :149–157, 2006.
- [116] D. Strychalski, W. an Adalsteinsson and T. Elston. Simulating biochemical signaling networks in complex moving geometries. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 32(5) :3039–3070, 2010.
- [117] B. Stuhmann, F. Huber, and J. Käs. Robust organizational principles of protrusive biopolymer networks in migrating living cells. *PLoS ONE*, 6(1) :1–16, 01 2011.
- [118] M. Sussman, P. Smereka, and S. Osher. A level set approach for computing solutions to incompressible two-phase flow. *Journal of Computational physics*, 114(1) :146–159, 1994.
- [119] K. R. Swanson, E. Alvord, and J. Murray. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell proliferation*, 33(5) :317–329, 2000.
- [120] J. M. Tse, G. Cheng, J. A. Tyrrell, S. A. Wilcox-Adelman, Y. Boucher, R. K. Jain, and L. L. Munn. Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(3) :911–916, 2012.
- [121] R. F. Warming and R. M. Beam. Upwind second-order difference schemes and applications in aerodynamic flows. *AIAA Journal*, 14(9) :1241–1249, 2016/07/06 1976.
- [122] A. Waterston and M. Bower. TNF and cancer : good or bad? *Cancer Therapy*, vol 2, pages 131–148, 2004.
- [123] V. Weaver, A. Fisher, O. Peterson, and M. Bissell. The importance of the microenvironment in breast cancer progression : recapitulation of mammary tumorigenesis using a unique human mammary epithelial cell model and a three-dimensional culture assay. *Biochem Cell Biol.*, 74, pages 833–851, 1996.
- [124] R. A. Weinberg. *The Biology of Cancer*. Garland Science, 2013.
- [125] L. Weynans. A proof in the finite-difference spirit of the superconvergence of the gradient for the Shortley-Weller method. *Inria Research Report RR-8757*. <https://hal.inria.fr/hal-01176994>.
- [126] K. Wolf, Y. I. Wu, Y. Liu, J. Geiger, E. Tam, C. Overall, S. M. Stack, and P. Friedl. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol*, 9(8) :893–904, 2007.
- [127] C. Wolgemuth, J. Stajic, and A. Mogilner. Redundant mechanisms for stable cell locomotion revealed by minimal models. *Biophysical Journal*, 101(3) :545–553, 2011.
- [128] H. Yamaguchi, J. Wyckoff, and J. Condeelis. Cell migration in tumors. *Current opinion in cell biology*, 17(5) :559–564, 2005.
- [129] T. Yamamoto. *Symbolic Algebraic Methods and Verification Methods*, chapter A New Insight of the Shortley-Weller Approximation for Dirichlet Problems, pages 245–253. Springer Vienna, Vienna, 2001.

- [130] M. Yang, D. J. Kozminski, L. A. Wold, R. Modak, J. D. Calhoun, L. L. Isom, and W. J. Brackenbury. Therapeutic potential for phenytoin : targeting nav1.5 sodium channels to reduce migration and invasion in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(2) :603–615, 2012.
- [131] S. Yang. To revert breast cancer cells, give them the squeeze. UC Berkeley News Center, Dec 17, 2012. <http://newscenter.berkeley.edu/>.
- [132] G. Yoon and C. Min. A review of the supra-convergences of Shortley-Weller method for Poisson equation. *J. KSIAM*, 18(1) :51–60, 2014.
- [133] G. Yoon and C. Min. Convergence Analysis of the Standard Central Finite Difference Method for Poisson Equation. *Journal of Scientific Computing*, pages 1–16, 2015.
- [134] H. Yosihara. Gravity waves on the free surface of an incompressible perfect fluid of finite depth. *Publ. Res. Inst. Math. Sci.*, 18(1) :49–96, 1982.
- [135] T. Zhang and S. Zhang. The gradient superconvergence of the finite volume method for a nonlinear elliptic problem of nonmonotone type. *Applications of Mathematics*, 60(5) :573–596, 2015.
- [136] M. Zlámal. Superconvergence and reduced integration in the finite element method. *Mathematics of Computation*, 32(143) :663–685, 1978.