



HAL
open science

Modélisation du dialogue hôte-microbiote au voisinage de l'épithélium de l'intestin distal

Léo Darrigade

► **To cite this version:**

Léo Darrigade. Modélisation du dialogue hôte-microbiote au voisinage de l'épithélium de l'intestin distal. Probabilités [math.PR]. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASM008 . tel-03145857

HAL Id: tel-03145857

<https://theses.hal.science/tel-03145857v1>

Submitted on 18 Feb 2021

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.

Modélisation du dialogue hôte-microbiote au voisinage de l'épithélium de l'intestin distal

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 574, École Doctorale de Mathématiques
Hadamard (EDMH)

Spécialité de doctorat: mathématiques aux interfaces

Unité de recherche: Université Paris-Saclay, INRAE, MaIAGE, 78350,
Jouy-en-Josas, France

Référent: : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse présentée et soutenue à Orsay le 16 Décembre 2020 par

Léo DARRIGADE

Composition du jury:

Bertrand MAURY

Professeur, Université Paris-Saclay

Marie DOUMIC

Directrice de recherche, INRIA

Nicolas CHAMPAGNAT

Directeur de recherche, INRIA

Fabien CRAUSTE

Directeur de recherche, MAP5

Béatrice LAROCHE

Directrice de recherche, INRAE

Simon LABARTHE

Chargé de recherche, INRAE

Claire CHERBUY

Ingénieure de recherche, INRAE

Président

Rapporteuse & examinatrice

Rapporteur & examinateur

Examineur

Directrice

Co-encadrant & examinateur

Invitée



Table des matières

Remerciements	5
Introduction	7
Chapitre 1. Contexte biologique : dynamique des cryptes intestinales et interactions avec le microbiote	13
1. Introduction	13
2. Fonctionnement de l'épithélium intestinal à l'échelle de la crypte	16
2.1. Organisation de la crypte	16
2.2. La niche des cellules souches	19
2.3. Morphogènes et différenciation cellulaire	20
2.4. Adhésion et reconnaissance intercellulaire	22
2.5. Mécanique cellulaire et effet barrière de l'épithélium	23
2.6. Dynamique de la crypte intestinale : synthèse	25
3. Impact de l'épithélium sur le microbiote	25
3.1. Respirations bactériennes et pathogénicité : " <i>keeping the microbiota on a leash</i> ".	25
3.2. Régulation des flux intestinaux	27
3.3. Production et dégradation de la couche de mucus	27
3.4. Impact de l'épithélium sur le microbiote : synthèse	29
4. Impact du microbiote sur le fonctionnement de l'épithélium	29
4.1. Métabolisme du butyrate bactérien dans les cellules épithéliales.	29
4.2. Impact du butyrate dans la régulation de l'anaérobiose et la prolifération cellulaire.	30
4.3. Rôle du microbiote dans l'homéostasie de l'épithélium.	32
4.4. Le <i>Crypt Specific Core Microbiota</i> (CSCM).	33
4.5. Impact du microbiote sur le fonctionnement de l'épithélium : synthèse	34
5. Choix de modélisation	35
Chapitre 2. Etat de l'art des modèles de cryptes intestinales et des interactions hôte-microbiote	37
1. Zoologie des modèles	37
2. Les modèles cellule-centrés	39
2.1. Forme des cellules et contacts entre cellules	39
2.2. Forme de la crypte	40
2.3. Modélisation du destin cellulaire	41
2.4. Modélisation du comportement mécanique des cellules et de la membrane basale	44
2.5. Quelques expériences <i>in silico</i>	49
3. Les modèles de densité de population	54
4. Conclusion	57
Chapitre 3. Modélisation à plusieurs échelles de la crypte intestinale	59

1.	Modèle cellule-centré	59
1.1.	Espace d'état du modèle : géométrie, cellules et concentrations	59
1.2.	Interactions mécaniques entre cellules	60
1.3.	Destin cellulaire	62
1.4.	Évolution des concentrations de dioxygène et de butyrate	67
2.	Modèles de densité de population à l'échelle de la crypte	68
2.1.	Modèle limite en grande population	68
2.2.	Modèle limite de l'équation de <i>self-aggregation</i> quand le support d'interaction tend vers 0.	69
Chapitre 4. Cadre théorique et convergences des modèles de crypte . .		71
1.	Un modèle de PDMP général pour des cellules et des métabolites en interaction.	71
1.1.	Notations et définitions préalables : topologie, fonctions et mesures sur \mathcal{X}	71
1.2.	Définition et propriétés des flots déterministes : déplacement des cellules et réaction-diffusion du métabolite	73
1.3.	Description et propriétés de la partie stochastique : le destin cellulaire	81
1.4.	Caractère stable du modèle comme PDMP	83
2.	Limite déterministe du processus normalisé sous l'hypothèse de grande population	89
2.1.	Propriétés du processus normalisé	91
2.2.	Convergence vers une limite déterministe	93
2.3.	Conclusion	107
3.	Modèle limite en petite taille de cellules	107
A.	Annexes	112
A.1.	Résultats fondamentaux sur les PDMP et les mesures aléatoires	112
A.2.	Métriques sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$	115
A.3.	Démonstration du lemme 2.8 p.95	119
A.4.	Lemmes techniques	124
Chapitre 5. Simulations		127
1.	Exploration numérique du modèle individu-centré	127
1.1.	Comportement du modèle d'interactions mécaniques	127
1.2.	Ajout de la division et de l'extrusion	130
1.3.	Ajout d'un second type cellulaire	133
1.4.	Modèle de crypte sans métabolite	136
1.5.	Modèle complet	139
2.	Convergence vers les modèles limites	142
2.1.	Définition de l'exploration numérique	143
2.2.	Convergence du modèle individu-centré vers le modèle de <i>self-aggregation</i> en grande population	144
2.3.	Convergence du modèle de <i>self-aggregation</i> vers le modèle des milieux poreux	146
3.	Implémentation numérique et schémas de résolution	149
3.1.	Implémentation numérique du modèle individu-centré	151
3.2.	Equation de <i>self-aggregation</i>	154
3.3.	Equation des milieux poreux	155
A.	Annexes	158
A.1.	Paramètres d'intérêt de la physiologie des cryptes intestinales	158

Conclusion 163

Bibliographie 167

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mes encadrants Béatrice Laroche et Simon Labarthe. Grâce à vous, j'ai eu la chance de faire une thèse qui m'a beaucoup intéressé, à la fois sur les questions biologiques et sur les questions mathématiques. Vous m'avez accordé une grande liberté, tout en étant toujours disponibles et amicaux, et j'ai beaucoup appris de votre large culture en mathématiques appliquées, en modélisation et en informatique. Je remercie également Claire Cherbuy qui m'a aidé à voir plus clair dans la jungle des interactions hôte-microbiote.

Je remercie Nicolas Champagnat et Marie Doumic qui ont rapporté ma thèse avec beaucoup d'attention, et dont les remarques m'ont permis d'améliorer la qualité de mes résultats. Je remercie également Bertrand Maury et Fabien Crauste pour leur participation à ma soutenance de thèse et les nombreuses questions qu'ils ont soulevé lors de la discussion.

J'ai passé trois années très agréable dans l'unité MaIAGE, et j'adresse ma gratitude à tous mes collègues, dont certains sont devenus des amis. La marche le long de la Bièvre pour rejoindre le laboratoire, les parties de ping-pong ensoleillées, le parc sous la neige, notre magnifique potager, ou les discussions au coin café ont donné à mon quotidien une douceur que j'ai beaucoup aimée. Je remercie également chaleureusement les amis qui m'ont accompagné : Charles, Pete, Victor, et bien sûr Ajmal et Emile.

Enfin, je remercie tout particulièrement ma famille pour leur amour et leur soutien, grâce auxquels j'ai pu accomplir ce chemin.

Introduction

Contexte scientifique

Microbiote intestinal et interactions hôte-microbiote

La physiologie et la santé de l'homme dépendent des activités des cellules humaines, mais aussi de celles de communautés de micro-organismes qui lui sont associées, appelées microbiotes, et de leurs interactions constantes et mutuelles. Ainsi, les fonctions du tube digestif que sont la digestion ou la protection contre des pathogènes sont assurées de façon indissociable par les cellules humaines et par le microbiote intestinal. Certains pathogènes (salmonelles, *Escherichia coli* enterohémorragique, *Shigella*) doivent perturber la symbiose entre l'hôte et le microbiote pour pouvoir coloniser l'hôte, entraînant des infections graves. L'état du microbiote intestinal peut même altérer l'état psychique de l'hôte. C'est dans la partie distale de l'intestin (le côlon) que ce microbiote, principalement composé de bactéries chez l'homme, est le plus important. Du côté de l'hôte, la muqueuse intestinale est composée notamment de cellules immunitaires et épithéliales.

Un épithélium est un fin tissu constitué de cellules étroitement juxtaposées qui couvrent la surface externe ou les cavités internes de nombreux organes (par exemple, l'épiderme de la peau ou l'épithélium respiratoire qui tapisse les voies aériennes). L'épithélium intestinal est la première couche de cellules qui séparent le microbiote et le reste du corps. Chez les Mammifères, sa surface est structurée en un nombre extrêmement élevé d'invaginations appelées cryptes (cryptes coliques lorsqu'il s'agit du colon). La population de cellules épithéliales est spatialement structurée dans les cryptes et englobe différentes sous-populations. La compréhension des interactions hôte-microbiote, liées tout à la fois à la composition et la diversité en termes d'espèces de micro-organismes (de l'ordre du millier chez l'homme), l'activité métabolique du microbiote et à la physiologie de l'hôte, est un enjeu important en santé humaine et animale. Par exemple, les maladies inflammatoires de l'intestin sont associées à un état de déséquilibre du microbiote appelée dysbiose qui n'ont pas encore de traitements efficaces.

La composition du microbiote est le résultat d'un processus complexe de sélection par l'hôte. Par la concentration de nutriments dans le tube digestif, la vitesse du transit intestinal, l'anaérobiose ou l'action du système immunitaire, l'hôte régule la croissance du microbiote et définit une niche écologique que seules certaines espèces de micro-organismes pourront occuper. Ce processus de sélection est par exemple à l'oeuvre lors de l'établissement d'un microbiote adulte dans les premières années de la vie humaine.

L'étude des interactions hôte-microbiotes repose sur différents modèles biologiques : des animaux dont on manipule la flore intestinale (animaux conventionnels, axéniques ou gnotobiotiques, de diverses espèces), et plus récemment des modèles *in vitro* (organoïdes

intestinaux). La description du microbiote passe par l'acquisition de données omiques ; l'état de la muqueuse intestinale peut être analysée par microscopie ou via des données omiques (voir des données *single cell*) ; et un grand nombre de variables peuvent encore être mesurées à l'échelle de l'hôte (concentration sanguine d'une hormone, données comportementales). Ces études produisent donc des données très variées, pour plusieurs échelles spatiales (de la cellule, de la crypte, du côlon) et temporelles.

Organisation de la crypte colique

La crypte intestinale est l'unité la plus simple du dialogue hôte-microbiote. C'est le siège de mécanismes cruciaux pour la physiologie de l'hôte comme l'absorption de nutriments, la détection de bactéries pathogènes et certains mécanismes de la réponse immunitaire innée. Indépendamment du microbiote, la crypte intestinale est également très étudiée en tant que tissu épithélial, qui sont des systèmes de choix dans l'étude des tissus biologiques.

L'épithélium de la crypte colique est constitué de plusieurs types cellulaires : cellules souches, progénitrices, cellules en gobelet et entérocytes pour les principaux. Les cellules épithéliales migrent de la base vers le sommet de la crypte où elles sont extrudées. Les cellules souches et progénitrices situées à la base de la crypte se divisent constamment et alimentent ce flux de cellules. L'épithélium du colon humain se renouvelle ainsi en une dizaine de jours. Durant leur migration, les cellules épithéliales se différencient pour assurer les fonctions d'absorption (entérocytes) et de protection (cellules en gobelet) de l'hôte. La régulation de l'identité cellulaire est donc essentielle pour le fonctionnement de la crypte. Cette régulation repose sur des interactions locales entre cellules voisines (inhibition latérale de la voie Notch) et des signaux dont l'intensité varie à l'échelle de la crypte (concentration en Wnt ou en dioxygène).

Interactions hôte-microbiote dans la crypte colique

L'activité des cellules épithéliales est essentielle dans la constitution de la niche écologique du microbiote. Par exemple, la consommation du dioxygène par le métabolisme des cellules épithéliales permet de maintenir l'anaérobiose dans la lumière du côlon et donc empêche la croissance de certains micro-organismes. Les cellules épithéliales produisent des peptides antimicrobiens qui ciblent spécifiquement certaines espèces et servent de sentinelles de la réponse immunitaire pour garder le microbiote sous contrôle. Enfin, la couche de mucus sécrétée par les cellules en gobelet agit à la fois comme barrière physique en empêchant le contact entre les bactéries pathogènes et l'épithélium, et comme niche écologique en favorisant la croissance de certaines espèces bactériennes capables de consommer le mucus. A l'inverse, l'activité du microbiote modifie l'expression génétique et le métabolisme des cellules épithéliales, ce qui se répercute dans les proportions des différents types de cellules épithéliales et la morphologie des cryptes. L'action du butyrate est un exemple de couplage fort entre l'épithélium et le microbiote. Le butyrate est produit par des micro-organismes anaérobies et métabolisé par les cellules épithéliales en consommant du dioxygène, ce qui favorise la croissance des micro-organismes anaérobies et clôt la boucle de rétroaction. L'étude du dialogue hôte-microbiote a véritablement explosé durant la dernière décennie et des mécanismes d'interaction entre cellules épithéliales et microbiote restent encore à découvrir.

Modélisation de la crypte intestinale et des interactions hôte-microbiote

Plusieurs modèles de crypte intestinale ont déjà été formulés. Les modèles les plus réalistes (et les plus récents) sont des modèles individus-centrés des cellules épithéliales de la crypte de l'intestin grêle ou d'organoïdes intestinaux. Ces modèles sont construits pour réaliser des simulations numériques et ne possèdent pas de cadre mathématique rigoureux, ce qui en limite l'utilisation. Il existe également des modèles continus dans lesquels la représentation des phénomènes biologiques est simpliste. La dérivation d'un modèle macroscopique à partir d'un modèle individu-centré a été réalisée dans quelques études mais pas de manière rigoureuse et à partir de modèles individu-centrés très simples. De plus, ces modèles de crypte sont appliqués à la cancérologie et ne modélisent pas l'action du microbiote. Par ailleurs, il existe des modèles macroscopiques décrivant la dynamique du microbiote dans la lumière intestinale, mais l'action de l'épithélium intestinal y est très sommairement représentée.

Environnement scientifique

Cette thèse à l'interface des mathématiques et de la biologie s'est déroulée sur le site INRAE de Jouy en Josas, en collaboration entre le laboratoire de mathématiques appliquées MaIAGE et l'équipe ProbiHôte de l'institut MICALIS. L'équipe ProbiHôte est spécialiste de l'étude des interactions entre l'hôte et le microbiote intestinal et le laboratoire MaIAGE regroupe de nombreux modélisateurs et possède une expérience dans la modélisation du microbiote.

Problématique de la thèse et principales réalisations

La compréhension des interactions hôte-microbiote nécessite de confronter des observations variées, portant sur plusieurs compartiments (l'épithélium intestinal, le système immunitaire, le microbiote) qui sont chacun d'une grande complexité. Ces observations sont en outre difficiles et coûteuses à acquérir, lorsqu'il s'agit par exemple de manipuler la flore intestinale d'animaux. Or les dimensions de la crypte (quelques centaines de cellules) et les nombreuses connaissances accumulées sur son fonctionnement incitent à entreprendre une modélisation détaillée de son fonctionnement. L'utilisation de modèles devrait permettre de mettre rigoureusement en relation des observations de nature diverse, de tester qualitativement certaines hypothèses de travail, et même d'en proposer de nouvelles. L'utilisation pour les modèles d'un formalisme rigoureux permet de plus de contrôler les erreurs de modélisation, d'approximation, et d'envisager l'inférence de paramètres. Or un tel modèle des interactions entre l'hôte et le microbiote à l'échelle de la crypte intestinale n'existe pas. Cette thèse consiste donc à 1) proposer une première approche de modélisation pour mieux représenter et comprendre les processus de dialogue, d'équilibre ou de déséquilibre entre les cellules épithéliales et le microbiote dans les cryptes intestinales du côlon, 2) formaliser un cadre rigoureux de modélisation pour pouvoir mettre en oeuvre des méthodes mathématiques d'analyse asymptotique et de simplification de modèle, afin de dériver des modèles limites sous l'effet d'un petit paramètre.

Durant cette thèse, nous avons construit un modèle individu-centré des cellules épithéliales interagissant avec des métabolites qui diffusent, sous la forme d'un processus markovien déterministe par morceaux (PDMP). La convergence du modèle individu-centré stochastique vers un modèle déterministe sous l'hypothèse d'une grande population est démontrée. Un second modèle limite est dérivé formellement lorsqu'en plus la taille des cellules épithéliales tend vers 0. La recherche de ces modèles alternatifs est motivée par la possibilité de réaliser des simulations beaucoup plus rapides, afin d'éclairer le fonctionnement du modèle individu-centré ou de le coupler à un modèle du côlon. Ces trois modèles sont implémentés, la convergence des modèles est illustrée numériquement, et les simulations du modèle individu-centré sont confrontées aux connaissances biologiques.

Construction d'un modèle individu-centré de cellules épithéliales en interaction avec des métabolites issues de l'activité du microbiote

On modélise la population de cellules comme un processus à valeur de mesure ponctuelle sur l'espace des positions dans la crypte et des types cellulaires. Les cellules migrent dans la crypte du fait des interactions mécaniques locales. Les événements de division, différenciation et mort cellulaire sont modélisés par des événements aléatoires de sauts. La forme des taux de sauts repose sur les hypothèses biologiques de régulation de ces phénomènes. L'action du microbiote est modélisée par la présence d'espèces chimiques (métabolites produits par les micro-organismes) diffusant dans la crypte et qui influencent l'activité des cellules. Les cellules sont capables de dégrader ces métabolites. Les conditions de bords des équations de réaction-diffusion des métabolites reflètent les concentrations dans la lumière du tube digestif ou dans le milieu intérieur et modélisent donc respectivement l'action du microbiote et de l'hôte. L'écriture du modèle se veut générale et il pourrait être adapté à d'autres contextes biologiques.

Obtention de modèles limites et illustration numérique de la convergence

On prouve la convergence en loi du modèle individu-centré renormalisé vers un modèle déterministe de densité de cellules de type *self-aggregation* lorsque l'on fait tendre la taille de la population vers l'infini et que les termes d'interactions entre cellules sont renormalisés par le même paramètre. On fait tendre dans un second temps la taille des cellules vers 0 dans le modèle de *self-aggregation* et on montre formellement l'obtention d'un second modèle pour l'évolution de la densité de cellules, du type de l'équation des milieux poreux.

Implémentation numérique

Ces trois modèles sont implémentés numériquement, en faisant appel à des méthodes numériques adaptées à chaque modèle : le PDMP est résolu en mettant en oeuvre une méthode de Gillespie, le modèle de *self-aggregation* est résolu comme une équation de transport non linéaire, avec un schéma différence fini décentré-amont. Le modèle des milieux poreux est résolu comme une équation de diffusion non linéaire, en reportant la non linéarité sur la dérivée temporelle. Les deux convergences sont illustrées numériquement. Diverses expériences numériques sont réalisées avec le modèle individu-centré pour appréhender son comportement et le confronter à la réalité biologique.

Plan de la thèse

Le chapitre 1 est une revue bibliographique du fonctionnement de l'épithélium de la crypte intestinale et de ses interactions avec le microbiote. Le chapitre 2 fait l'état de l'art des modèles de crypte intestinale et des modèles d'interaction hôte-microbiote. Le chapitre 3 présente notre modèle de crypte intestinale en interaction avec des espèces chimiques, ainsi que les deux modèles limites étudiés pendant la thèse. Le chapitre 4 formule le modèle du chapitre précédent dans le cadre des PDMPs, et présente l'obtention des deux modèles limites : rigoureusement pour le modèle de *self-aggregation*, et formellement pour le modèle des milieux poreux. Enfin, dans le chapitre 5, on réalise une exploration numérique du modèle individu-centré et on illustre la convergence vers les modèles limites.

Contexte biologique : dynamique des cryptes intestinales et interactions avec le microbiote

Nous allons présenter le contexte biologique de ce travail de modélisation sur les interactions hôte-microbiote dans le côlon. Dans la partie 1, nous introduirons les protagonistes et quelques termes de vocabulaire, dans la partie 2, nous présenterons le fonctionnement de la crypte intestinale, puis nous verrons partie 4 le rôle du microbiote dans le fonctionnement des cryptes et, réciproquement, comment les cryptes influencent le microbiote dans la partie 3. La recherche sur les interactions hôte-microbiote est un domaine florissant, la littérature sur le sujet est pléthorique et nous ne visons pas ici à l'exhaustivité. Nous nous sommes concentrés sur les interactions qui peuvent se décrire, côté hôte, à l'échelle de la crypte intestinale sans recourir à une simplification excessive. Par exemple nous avons volontairement ignoré le système immunitaire de l'hôte qui joue pourtant un rôle crucial dans ces interactions. Tous les phénomènes présentés ici ne seront pas nécessairement repris dans le modèle mais cela pourrait être l'objectif de travaux ultérieurs.

1. Introduction

Le côlon est le lieu principal des interactions hôte-microbiote dans le corps humain. Ces interactions sont liées aux différents types cellulaires des tissus intestinaux, et sont principalement localisées dans une structure propre à l'intestin : la crypte intestinale. Différents modèles expérimentaux permettent l'étude de ces interactions.

Structure et fonction du côlon. Le côlon est la partie terminale de l'appareil digestif chez les mammifères. La plupart des données expérimentales chez les mammifères viennent de la souris, du rat et de l'homme et, dans cette synthèse, nous ne nous restreignons pas à l'un ou l'autre de ces organismes. Chez l'homme, le côlon mesure environ 1,5 m de long, et 4 cm de diamètre. Dans la lumière du côlon transite le chyme alimentaire formé du mélange des restes de nourriture partiellement digérés, d'eau et de sécrétions de l'appareil digestif. Dans le chyme prospère également de nombreux micro-organismes (archées, bactéries, champignons et virus) dont l'ensemble constitue le microbiote intestinal du côlon, que nous désignerons simplement par microbiote, ou flore intestinale. Le côlon est la portion du système digestif qui abrite le plus grand nombre de micro-organismes, avec des densités de bactéries atteignant 10^{11} bactéries par gramme de contenu dans la partie distale (terminale) du côlon. Lorsque le chyme atteint le côlon, l'essentiel des nutriments et de l'eau a déjà été absorbé. Le côlon ne sécrète pas d'enzymes digestives, son rôle est d'absorber l'eau restante et des produits issus de l'activité du microbiote. En effet, le microbiote dégrade pour sa propre croissance les nutriments restants dans le chyme, et certains des produits de cette dégradation sont absorbés par l'hôte, ce qui constitue l'un des rôles bénéfiques de la présence du microbiote pour l'hôte. Par exemple des vitamines sont produites en quantité non-négligeable par le microbiote. Dans cette thèse,

nous nous intéresserons en particulier aux acides gras à chaîne courte (ou SCFAs pour *Short Chain Fatty Acids*) : acétate, lactate, propionate et butyrate. Ces acides gras sont majoritairement issus de la fermentation par les micro-organismes de fibres alimentaires que l'hôte ne peut autrement pas digérer. Ils sont récupérés par l'hôte et constituent un apport calorique important.

Organisation en couches de la paroi intestinale. La paroi du tube digestif est formée de plusieurs couches de tissus, notamment de tissu conjonctif qui assure l'intégrité de la structure, abrite les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et de tissu musculaire (muscles lisses) qui assure le transit intestinal. La couche la plus interne de la paroi est la muqueuse intestinale. On distingue encore trois couches dans la muqueuse intestinale. De la plus externe à la plus interne, on trouve la lamina propria, la membrane basale et enfin l'épithélium. L'épithélium intestinal est une monocouche de cellules qui tapisse continûment l'intérieur du tube digestif. Les cellules épithéliales reposent sur la membrane basale qui est une fine couche dense de fibres de la matrice extracellulaire (collagène, intégrines, etc). Enfin, la lamina propria (ou stroma) est une couche de tissu conjonctif peu dense formée de fibres de la matrice extracellulaire ayant un rôle mécanique, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et d'une variété de cellules, notamment immunitaires.

La crypte intestinale : unité de base des interactions hôte-microbiote. L'épithélium intestinal et la membrane basale du côlon sont repliés sur eux-mêmes de manière périodique et très dense. Le plus petit motif dans ce repliement est la crypte intestinale. Une crypte intestinale est un repliement de l'épithélium et de la membrane basale ayant approximativement la forme d'un tube à essai ouvert sur la lumière intestinale ; le vide au centre de ce tube à essai est appelé lumière de la crypte. Le sommet des cryptes est évasé et l'épithélium et la membrane basale de chaque crypte se joignent au sommet des cryptes. Il y a donc bien une couche continue de cellules épithéliales associées à la membrane basale séparant le milieu extérieur du milieu intérieur de l'hôte. L'ensemble des cryptes est pris dans la lamina propria. Dans le côlon d'une souris adulte, on compte autour de 250 cryptes/ mm^2 de paroi intestinale [84], et la profondeur d'une crypte est d'environ 200 μm de profondeur [88]. On trouve également des cryptes intestinales à la structure proche dans la muqueuse de l'intestin grêle, qui est la portion de tube digestif située en amont du côlon. Les cryptes de l'intestin grêle sont mieux connues que celles du côlon, et de nombreux mécanismes sont d'abord découverts dans l'intestin grêle puis retrouvés dans le côlon. Dans cette synthèse, nous traiterons donc parfois des cryptes de l'intestin grêle. Dans l'intestin grêle, la muqueuse intestinale présente de plus des protrusions appelées villosité. Ce sont des sortes de cryptes inversées, qui s'étendent dans la lumière intestinale. Chaque villosité est entourée en moyenne par 8 cryptes, et a une hauteur de 600 μm (200 μm) dans l'intestin grêle proximal (distal) d'une souris adulte [92]. Les figures 1 et 2 présentent des images d'épithélium obtenues par microscopie. La figure 4 p.26 donne une représentation schématique de l'organisation de la crypte.

Des modèles animaux pour l'étude des interactions hôte-microbiote. Pour l'étude des interactions hôte-microbiote, de nombreuses expériences reposent sur la manipulation de la flore intestinale de l'hôte. On parle alors d'un animal :

- conventionnel si sa flore intestinale n'est pas modifiée depuis la naissance ;
- axénique si sa flore intestinale a été totalement supprimée depuis la naissance ;
- gnotobiotique si sa flore intestinale est contrôlée et connue dans son entièreté. Il s'agit en général d'animaux nés axéniques et que l'on a ensuite colonisé avec des micro-organismes sélectionnés.

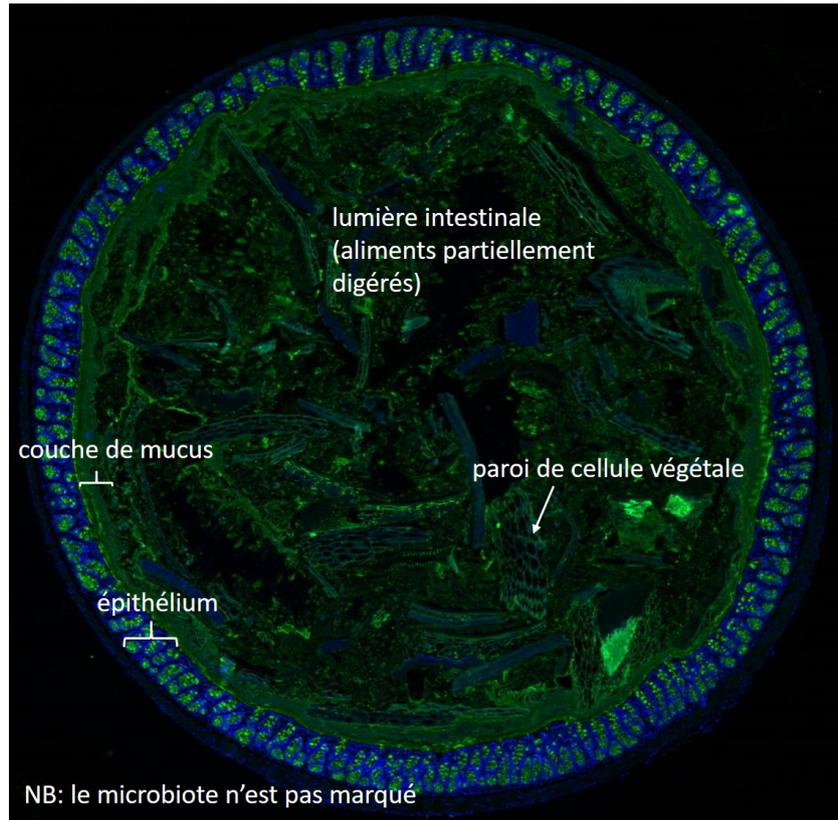


FIGURE 1. **Coupe transversale de côlon murin.** Image de Claire Cherbuy (ProbiHôte INRAE).

- *Specific-Pathogen-Free* (SPF) si sa flore est dépourvue de certains pathogènes particuliers.

L'obtention d'animaux dont les flores intestinales sont ainsi modifiées nécessite un protocole expérimental complexe et des infrastructures scientifiques importantes.

L'organoïde : modèle *in vitro* de la crypte intestinale. Enfin, un autre modèle expérimental dont nous parlerons sont les organoïdes. Il s'agit d'une technique de culture cellulaire en trois dimensions mise au point en 2008 pour des cellules du cortex cérébral, puis en 2009 pour des cellules de l'épithélium intestinal [75]. On recueille des cellules souches pluripotentes de l'organe que l'on souhaite étudier et on les met en culture dans un substrat mimant la matrice extra-cellulaire (en général du Matrigel). Dans les bonnes conditions, ces cellules souches prolifèrent, se différencient, et vont former une structure d'au plus quelques millimètres qui s'apparente à une miniature de l'organe d'origine. La figure 3 montre la structure d'un organoïde intestinal. Dans l'organoïde, différents types cellulaires de l'organe d'origine sont présents, avec une organisation spatiale correcte et certaines fonctions d'origine peuvent être reproduites (filtration, contraction, etc). Les organoïdes sont un système plus proche du *in vivo* que les méthodes de culture cellulaire traditionnelle, dans lesquelles on observe en général moins de types cellulaires différents et une organisation spatiale plus simple. De plus, l'observation de la formation des organoïdes à partir de quelques cellules souches est riche d'enseignement pour la biologie du développement.

Ainsi, la crypte intestinale peut-être considérée comme l'unité de base des interactions hôte-microbiote : elle est le lieu du renouvellement des cellules épithéliales et de

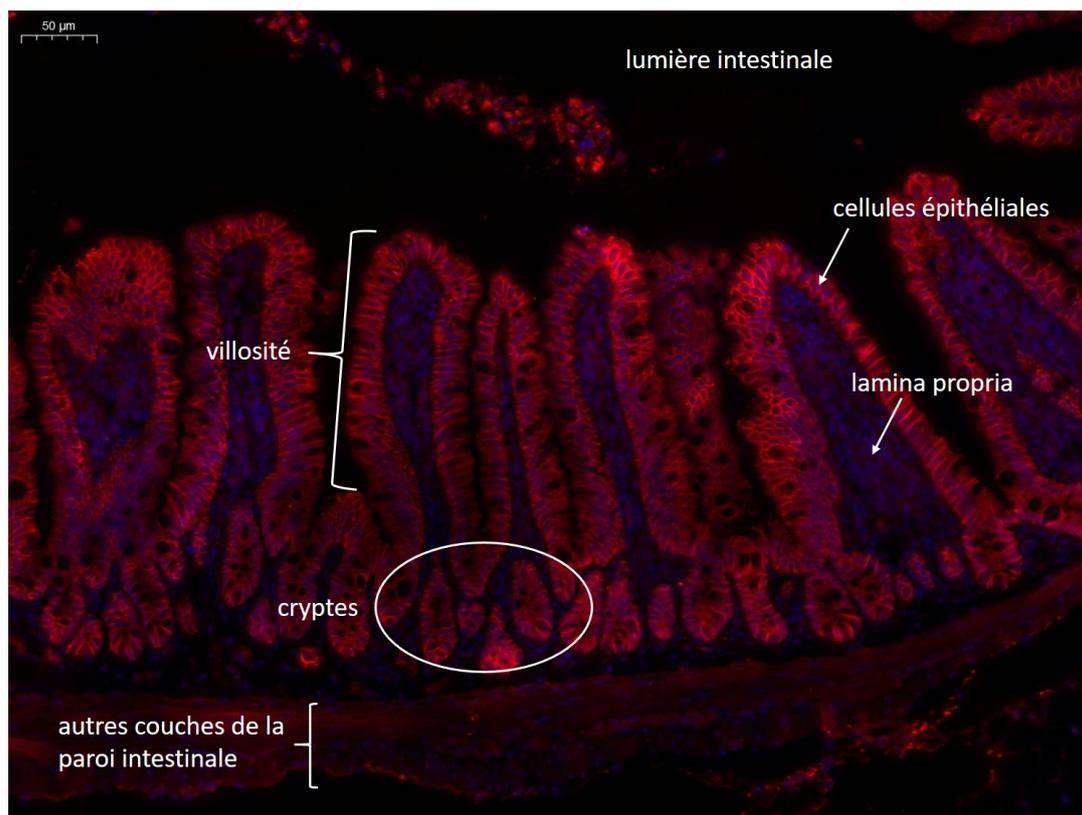


FIGURE 2. **Epithélium murin de l'intestin grêle.** Image de Claire Cherbuy (ProbiHôte INRAE).

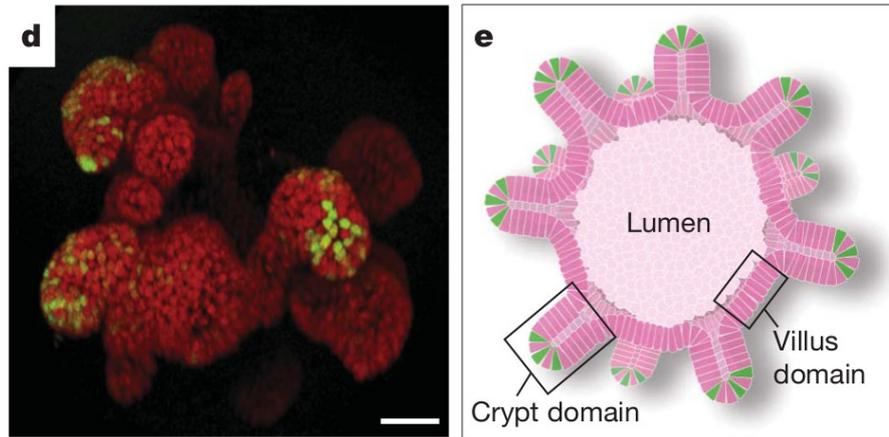
leur régulation, notamment par des métabolites bactériens. Des modèles expérimentaux permettent d'étudier finement le devenir des cellules intestinales *in vitro* (les organoïdes), alors que des modèles animaux permettent de vérifier l'impact du microbiote à l'échelle de l'hôte tout entier.

2. Fonctionnement de l'épithélium intestinal à l'échelle de la crypte

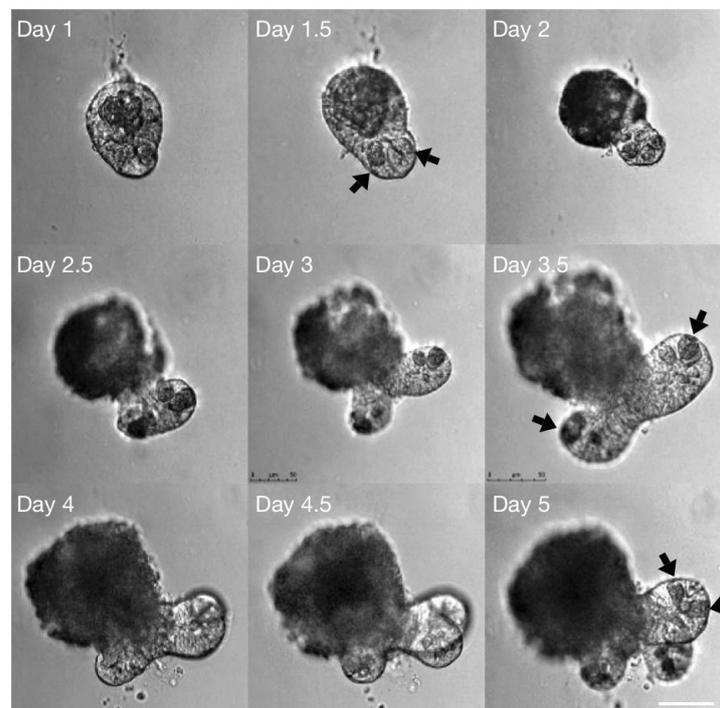
La crypte intestinale est un lieu riche en types cellulaires et en mécanismes de régulation. Une connaissance des grands principes de la dynamique des cryptes intestinales et des acteurs en présence est nécessaire pour sélectionner les mécanismes principaux devant être inclus dans le modèle. Le devenir des cellules des cryptes intestinales est intensivement étudié, notamment pour des applications en cancérologie : il s'agira pour nous de ne conserver que les mécanismes principaux de régulation, ainsi que ceux impliquant le microbiote intestinal. Le métabolisme des cellules épithéliales n'est pas discuté ici mais dans la partie 4.1.

2.1. Organisation de la crypte

Nous allons d'abord présenter les principaux types cellulaires de l'épithélium de la crypte, leur localisation, leur migration le long de la crypte, ainsi que leurs interactions (différenciation et régulation).



(A) Un organoïde intestinal de 3 semaines.



(B) Croissance d'un organoïde à partir d'une crypte isolée.

FIGURE 3. (A,*d*) : les cellules souches $Lgr5^+$ (vert) sont situées à l'extrémité de bourgeon rappelant les cryptes. D'autres types cellulaires spécifiques sont présents mais ne sont pas marqués : cellules de Paneth à l'extrémité des bourgeons, et cellules à mucus en contact avec le lumen. En rouge : noyaux cellulaires. Barre blanche : $50 \mu m$. (A,*e*) : représentation schématique d'un organoïde d'intestin grêle. La structure est similaire pour les organoïdes coliques. (B) : un petit groupe de cellules épithéliales, contenant des cellules $Lgr5^+$ est isolé et mis en culture. Les flèches désignent les cellules de Paneth. Reproduits avec permission de [111]

Biogéographie de la crypte. L'épithélium de la crypte intestinale est organisé en différentes zones comme le montre la fig.4 p.26. Les cryptes ont, à l'homéostasie, une profondeur de 200 μm (100) dans le côlon distal (proximal) murin [88]. Au total, une crypte du côlon distal murin contient de l'ordre de 700 cellules épithéliales [116]. L'organisation des cryptes de l'intestin grêle est similaire, avec une profondeur de 150 μm [17]. A la base de la crypte, c'est-à-dire dans la partie la plus éloignée de la lumière intestinale et du microbiote, se trouve la niche des cellules souches. Ces cellules souches se divisent et les cellules produites migrent vers le sommet de la crypte. Au cours de cette migration, les cellules se différencient et, une fois arrivées au sommet de la crypte, elles se détachent de l'épithélium et disparaissent dans la lumière du tube digestif. Dans l'intestin grêle, la migration s'achève au sommet des villosités où les cellules desquament également. Ce phénomène est rapide puisque l'épithélium se renouvelle ainsi, chez la souris, en 3 à 5 jours dans l'intestin grêle [8] et une semaine dans le côlon.

Niche des cellules souches. Plus précisément, la niche des cellules souches est occupée par des cellules souches $Lgr5^+$ et des cellules *Deep Crypt Secretory* (DCS, ou cellules $Reg4^+$) qui soutiennent l'activité des cellules souches. Dans l'intestin grêle, il n'y a pas de cellules $Reg4^+$ mais des cellules aux caractéristiques proches appelées cellules de Paneth [108]. Les cellules $Lgr5^+$ donnent naissance à l'ensemble des cellules de l'épithélium intestinal selon le processus de différenciation présenté fig. 4.

Zone des cellules progénitrices. En migrant hors de la niche des cellules souches, les cellules entrent dans la zone de prolifération. A ce stade, les cellules ont entamé leur différenciation et sont devenues des cellules progénitrices (ou *Transit Amplifying*, TA, ou précurseurs) spécifiées en différents types : progénitrice absorptive qui donneront les entérocytes, progénitrice sécrétoire qui donneront les cellules à mucus, ou progénitrice des cellules $Reg4^+$ [8]. Les cellules progénitrices se divisent, plus rapidement que les cellules souches, ce qui permet le renouvellement de l'épithélium. Au fur et à mesure de leur migration vers le sommet de la crypte, les cellules progénitrices acquièrent les caractéristiques terminales des entérocytes ou des cellules à mucus (appelées également cellules caliciformes ou cellules en gobelet). La différenciation des cellules précurseurs est un phénomène progressif et il semble exister des stades intermédiaires entre précurseurs et cellules différenciées. On considère qu'au-delà du tiers inférieur de la crypte, les cellules progénitrices ont entamé leur différenciation. Les progénitrices des cellules $Reg4^+$ migrent elles en sens inverse, vers la niche des cellules souches, par des mécanismes encore mal compris. Des types cellulaires plus rares comme les cellules entéroendocrines, qui sécrètent des hormones, ou les cellules tuft, ayant un rôle immunitaire, peuplent également l'épithélium mais nous ne nous ne les mentionnerons pas davantage. Des études récentes [8, 118] ont montré, dans l'intestin grêle, que la différenciation est parfois réversible. Dans ces expériences, les cellules souches $Lgr5^+$ sont éliminées spécifiquement et on assiste alors à une dédifférenciation des progéniteurs du bas de la crypte qui retournent à un état de cellules $Lgr5^+$ ce qui permet la survie de la crypte. Il s'agit d'un exemple intéressant où l'identité cellulaire n'est pas déterminée de manière intrinsèque à la cellule mais semble dépendre de variables environnementales. Ces expériences de destruction d'un type cellulaire spécifique (voir aussi [70, 127, 17]) illustrent de plus la résilience de la crypte. Il reste de nombreuses interrogations concernant la différenciation des cellules et certains types cellulaires de l'épithélium sont toujours mal caractérisés. L'arrivée du séquençage de cellule unique (*single cell*) pourrait apporter des avancées importantes sur ces questions [55, 127].

Entérocytes et cellules à mucus. Les entérocytes sont impliqués dans la nutrition. Ils absorbent les nutriments présents dans la lumière intestinale, notamment les acides gras produits par le microbiote. Ils modifient également le gradient osmotique de part et d'autre de l'épithélium en sécrétant ou absorbant des ions. De l'eau est ainsi sécrétée dans le tube digestif au niveau de l'intestin grêle pour faciliter le transit intestinal, qui est ensuite réabsorbée au niveau du côlon. Les cellules à mucus produisent et sécrètent le mucus. L'épithélium intestinale est en effet recouvert d'une couche de mucus. Le mucus est un réseau de polymères hydratés, dont le diamètre des mailles augmentent en s'éloignant de l'épithélium. Il permet la lubrification du chyme pour faciliter le transit. Il agit également comme un filet qui empêche les micro-organismes, potentiellement pathogènes, d'entrer en contact physique avec l'épithélium. La partie la plus interne de la couche de mucus du côlon, où le diamètre des mailles empêche la pénétration des bactéries, a une épaisseur de $50 \mu m$ ($200 \mu m$) chez la souris (l'humain) [12]. Enfin, la couche de mucus abrite dans sa partie externe des bactéries qui se sont spécialisées dans sa dégradation. Dans l'intestin grêle, le mucus recouvre également l'épithélium mais la taille des pores est plus importante que dans le côlon et permet théoriquement la pénétration de bactéries [12].

En résumé, les cellules souches, localisées dans une niche située à la base de la crypte, se différencient en cellule progénitrices qui prolifèrent et migrent vers la lumière intestinale. Parallèlement, les cellules progénitrices vont acquérir leur type final : soit des entérocytes, spécialisées dans l'absorption de nutriments, soit des cellules à mucus qui entretiendront la couche de mucus intestinal.

2.2. La niche des cellules souches

Les cellules souches sont à la base du cycle de renouvellement des cryptes intestinales. Elles sont maintenues dans un environnement très spécifiques, la niche des cellules souches.

Structure de la niche des cellules souches. La niche des cellules souches désigne le micro-environnement où se trouve les cellules souches, et qui est nécessaire à leur maintien. C'est un environnement finement régulé, délimité spatialement, caractérisé par les concentrations de molécules issues notamment de l'activité des cellules $Reg4^+$ (ou de Paneth) et des cellules stromales voisines. Chez la souris, on compte en moyenne dans le côlon distal 20 cellules $Lgr5^+$ et 10 $Reg4^+$ [108]; dans le grêle, 14 cellules $Lgr5^+$ et 10 cellules de Paneth [114]. Les cellules souches se divisent quotidiennement de manière symétrique [8], c'est-à-dire que les deux cellules filles produites sont identiques et que ce sont des événements postérieurs qui détermineront les choix de différenciation de chaque cellule. Le nombre de cellules souches restant à peu près constant, certaines des cellules produites sont poussées hors de la niche et se différencient alors. L'évolution des lignées cellulaires semble principalement stochastique, on parle de compétition neutre entre les cellules souches (voir sec.2.5.3 chap.3).

Régulation des cellules souches dans l'intestin grêle. Le fonctionnement de la niche des cellules souches dans l'intestin grêle, mieux connu que dans le côlon, repose en grande partie sur les cellules de Paneth [109]. Les cellules souches et de Paneth sont disposées en damier à la base de la crypte, ce qui pourrait être un moyen de maximiser la surface d'échange entre ces deux types cellulaires [109]. Les cellules de Paneth ont une durée de vie nettement plus longue que les autres cellules épithéliales, de l'ordre de 40

jours. Elles sécrètent de nombreux facteurs de transcription qui influencent l'expression génétique dans les cellules souches, comme l'*epidermal growth factor* (EGF) et TGF- α , les ligands de Notch Dll1 et Dll4 ou Wnt3 (voir sec.2.3). Les cellules de Paneth coopèrent également avec les cellules souches sur le plan métabolique (voir 4.1). De plus, elles ont des caractéristiques mécaniques différentes des cellules souches (plus grandes, plus rigides et elles adhèrent davantage à la membrane basale) ce qui semblent jouer un rôle dans la formation et le maintien de la crypte (voir sec.2.5.1 chap.2). Des observations sur des lignées de souris où les cellules de Paneth sont absentes des cryptes ont dévoilés un fonctionnement normale des cellules Lgr5⁺ chez ces animaux [70]. Dans ce cas, il semblerait que la sécrétion des facteurs de transcription est assurée par certaines cellules stromales, des cellules tuft et entéroendocrines [127]. Les cellules de Paneth sont en revanche indispensables à la croissance des organoïdes *in vitro*.

Régulation des cellules souches dans le côlon. Dans les cryptes coliques, les cellules Reg4⁺ sont présentes à la base de la crypte et forment également un damier avec les cellules souches Lgr5⁺ [108]. Ces cellules expriment en grande quantité les ligands de Notch Dll1 et Dll4, ainsi qu'EGF mais elles n'expriment pas de Wnt à la différence des Paneth. Contrairement à la situation dans l'intestin grêle, la destruction des DSC entraîne la disparition des cellules Lgr5⁺ par apoptose et différenciation, et la perte de leur localisation [108].

En résumé, les cellules souches sont maintenues à la base de la crypte, et sont principalement régulées par les ligands Notch et les protéines Wnt, exprimés par des cellules annexes impliquées dans la régulation des cellules souches : les cellules Reg4⁺ et les cellules stromales dans le côlon.

2.3. Morphogènes et différenciation cellulaire

La figure 4 présente les voies de différenciation classique des cellules épithéliales. La voie de différenciation suivie par une cellule ne semble pas être fixée à sa naissance mais dépendre des concentrations locales en facteurs de transcription qu'elle rencontre, de son environnement direct. Ainsi, dans l'intestin grêle de la souris, les cellules souches et les progéniteurs sécrétoires ou absorbifs ont des transcriptomes clairement différenciés mais l'état de leur chromatine est quasiment identique si l'on regarde l'acétylation ou la méthylation des histones [71] : une modification rapide du transcriptome est encore possible. Cela permet notamment des conversions entre voie sécrétoire et absorbive et un meilleur équilibre des différents types cellulaires. Concrètement, les cellules de la crypte intestinale peuvent change de type en fonction de leur environnement, notamment en fonction des concentrations des deux principaux facteurs de transcription dans la crypte : Notch et Wnt.

2.3.1. Notch

Inhibition latérale. L'aspect de la régulation par Notch qui nous intéresse ici est le phénomène d'inhibition latérale [107, 11]. Notch est une protéine membranaire, ses ligands sont notamment Dll1 et Dll4. Lorsqu'elle interagit en *trans* avec un de ses ligands (c'est-à-dire avec un ligand porté par la membrane d'une autre cellule), Notch active dans sa propre cellule l'expression des gènes sous son contrôle. De plus, elle inhibe dans sa propre cellule l'expression de ses ligands : c'est le mécanisme clef de l'inhibition latérale.

Ainsi une cellule dont la voie Notch est activée en *trans* exprimera peu de ligands Notch. La voie Notch des cellules voisines n'est alors pas activée, ce qui augmente l'expression des ligands de Notch dans ces cellules. Une cellule dans laquelle l'expression des gènes activés par la voie Notch est forte et l'expression des ligands de Notch est faible est dite "forte en Notch". Une cellule qui exprime peu les gènes activés par la voie Notch et beaucoup les ligands de Notch est dite "faible en Notch". Il y aurait donc une amplification des fluctuations initiales dans l'expression de Notch et de ses ligands qui conduit à un motif en damier de cellules faibles en Notch et fortes en Notch.

Cellules impliquées dans l'inhibition latérale. Dans la crypte, cette interaction a lieu entre cellules de Paneth ou cellules DCS (faibles en Notch) [108] et les cellules souches (fortes en Notch). L'activation des gènes sous le contrôle de la voie Notch empêche la différenciation des cellules souches et permet donc leur maintien. L'inhibition latérale régule également le partage entre les progéniteurs sécrétoires (Notch faibles) et absorbifs (Notch forts) [107, 123]. Les progéniteurs absorbifs continuent à se diviser ce qui explique qu'ils soient présents en plus grand nombre dans l'épithélium.

2.3.2. *Wnt*

Caractérisation des protéines Wnt. Les protéines Wnt interviennent classiquement dans la constitution de la niche des cellules souches chez les Mammifères. Ce sont des protéines sécrétées (19 formes chez la souris [45]) qui agissent sur les cellules à courte distance et sont indispensables à la prolifération cellulaire à la base de la crypte intestinale. On distingue comme mode d'action les voies canonique et non-canonique. La voie canonique passe par une augmentation de l'activité nucléaire de la β -caténine et c'est elle qui est activée à l'homéostasie dans les cellules $Lgr5^+$ [26]. La voie non-canonique peut également être activée dans le côlon, par exemple pour régénérer l'épithélium suite à une blessure [84].

Cellules productrices de Wnt dans l'intestin grêle. Les chercheurs ont pu identifier les cellules de la crypte sécrétrices de Wnt. Dans l'épithélium de l'intestin grêle de la souris, l'analyse de l'expression d'ARNs [45] montre un enrichissement de la crypte en *Wnt3* ainsi qu'en *Wnt6* et *9b* dans une moindre mesure. De ces derniers, seul *Wnt3*, exprimé par les cellules de Paneth, semble intervenir dans le maintien de la crypte. Cependant, en bloquant l'expression de *Wnt3*, le phénotype de l'intestin est inchangé. De plus, l'expression de *Wnt3* est indispensable au maintien des cellules $Lgr5^+$ dans les organoïdes. Ceci suggère une autre source de Wnt dans la crypte et un rôle pour les cellules du mésenchyme. Elles expriment *Wnt2b*, *4* et *5a* et, *in vitro*, seul *Wnt2b* permet la formation d'organoïdes lorsque l'on bloque l'expression de *Wnt3* par les cellules de Paneth. Plus précisément, ce sont les cellules du mésenchyme $Gli1^+$ qui produisent ce Wnt supplémentaire dans l'intestin grêle de la souris (elles sont également présentes dans le côlon, voir ci-dessous) [34]. Ces cellules semblent être sensibles au niveau de Wnt, car lorsque l'on bloque la sécrétion de Wnt par les cellules de Paneth, le nombre de cellules $Gli1^+$ augmente via l'action de Hedgehog [34].

Cellules productrices de Wnt dans le côlon. Dans le côlon, Wnt n'est pas sécrété par les cellules de l'épithélium, et il est notamment nécessaire de l'ajouter au milieu de culture pour la formation d'organoïdes [26]. *In vivo*, les cellules du mésenchyme $Gli1^+$ situées à la base des cryptes ont été identifiées comme la source du Wnt chez la souris [34]. En effet, en bloquant la sécrétion de Wnt par ces cellules dans le côlon, il y a disparition des

cellules souches, des cellules prolifératives et enfin de la structure même de cryptes [34]. Une expérience de séquençage d'ARNs *single cell* [34] montre que certaines des cellules Gli1⁺ expriment *Wnt2*, *Wnt2b*, *Wnt4* et *Rspo3*. L'expression de *Wnt3* n'est en revanche pas détectée [45] au niveau épithélial comme mésenchymal. Enfin, suite à un traitement au Dextran Sulfate de Sodium (DSS), on constate une augmentation du nombre de cellule Gli1⁺ et de la concentration en *Rspo3* dans l'épithélium du côlon [34] afin sans doute de stimuler la régénération de l'épithélium par la prolifération cellulaire.

Gradient de Wnt le long de la crypte. La mise en place du gradient de Wnt3 dans les cryptes sur des organoïdes d'intestin grêle est analysée par [44]. Le Wnt3 secrété par les cellules de Paneth ne diffuse pas dans le milieu mais est transféré (par un mécanisme non élucidé) aux cellules adjacentes à la cellule de Paneth, proportionnellement à la surface de contact. Le Wnt3 à la membrane d'une cellule souche est ensuite transmis aux cellules filles lors de la division et sa concentration diminue progressivement par dilution à la surface des cellules lors des divisions successives (il est aussi en partie dégradé). Les auteurs estiment un pseudo-temps de demi-vie de 24 h pour le Wnt3 membranaire.

Hétérogénéité de Wnt le long du côlon. Il existe des différences spatiales dans l'expression du Wnt dans le côlon de la souris [88]. Des données de RT-PCR indiquent que les gènes cibles de la voie canonique Wnt/ β -caténine *Axin2* et *Ccnd1* ainsi que *Wnt5a* et *Wnt 11* (non canoniques) sont davantage exprimés du côté proximal, ce qui semble indiquer une activité plus importante de Wnt dans la partie proximale, à la fois canonique et non canonique. Cependant, *Wnt8b* (canonique) est lui plus exprimé du côté proximal. Ceci est à comparer à des différences dans le fonctionnement et la structure des cryptes : la vitesse de migration des cellules le long de la crypte est plus importante dans la partie proximale mais les cryptes sont plus profondes dans la partie distale. De manière intéressante, les mesures sur des souris axéniques semblent reproduire les gradients d'expression observés (pour *Wnt5a*, *Wnt11* et *Axin2*) en présence du microbiote mais avec des niveaux d'expression moindres. De plus, les cryptes sont moins profondes chez les animaux axéniques pour une position identique dans le côlon.

En conclusion, les principaux régulateurs de la différenciation dans les cryptes intestinales, Notch et Wnt, suivent des mécanismes différents. Notch est impliqué dans de l'inhibition latérale : des cellules forte en Notch (par exemple les cellules souches) inhibent les cellules voisines Notch-faibles (par exemple les cellules Reg4⁺), ce qui maintient la distribution spatiale de ces différents types de cellule dans la crypte. A l'inverse, un gradient de concentration de Wnt est observé le long de la crypte, assurant un différentiel de régulation de la base au sommet.

2.4. Adhésion et reconnaissance intercellulaire

Un autre type de protéines membranaires est impliqué dans la spatialisation des cellules de la crypte intestinale, les protéines Ephs.

Caractérisation des protéines Ephs. Les protéines Ephs et leurs ligands ephrins sont des protéines membranaires activées lorsqu'elles se lient l'une à l'autre en étant portée par la membrane de cellules différentes. On appelle signalisation *forward* la réponse induite par l'activation d'Eph et signalisation *reverse* celle induite par l'activation d'ephrin. Ces interactions ont un impact notamment sur l'adhésion ou la migration cellulaire et

sont impliquées dans la formation de frontière entre tissus, le guidage des axones ou la cicatrisation [117]. Dans la crypte, les contacts entre Eph et ephrin sont répulsifs.

Impact des protéines Ephs sur la structure spatiale des cryptes. Dans l'intestin grêle de la souris a été mise en évidence l'importance des protéines EphB2, EphB3 et de leurs ligands ephrin-B1 et ephrin-B2 pour la spatialisation de l'axe crypte-villosité [9]. La β -caténine nucléaire, activée par la voie canonique de Wnt, augmente l'expression d'*EphB2* et *EphB3* et diminue celle d'*ephrin-B1* dans des cellules cancéreuses colorectales [126]. La protéine EphB3 est exprimée dans tout le compartiment des cellules souches (cellules de Paneth comprises) tandis qu'EphB2 est exprimé exclusivement par les cellules souches. En aval, dans le compartiment de prolifération, l'expression d'EphB2 diminue graduellement en s'approchant de la jonction crypte-villosité tandis qu'ephrin-B1 et -B2 suivent une tendance inverse. Notamment, le KO d'EphB3 induit un positionnement aléatoire des cellules de Paneth et le KO d'EphB2 altère le positionnement des cellules différenciées. La structuration spatiale de la crypte de l'intestin grêle semble donc reposer sur un tri actif des cellules en plus du mouvement passif lié à la desquamation des cellules au sommet des villosités. Il faut cependant noter qu'un double KO EphB2 et EphB3 n'empêche pas une maturation normale de l'épithélium (le gradient de β -caténine notamment n'est pas perturbé) : ces molécules stabilisent mais ne semblent pas définir l'organisation de la crypte. Comme souvent en biologie, il semble exister une redondance dans les mécanismes de régulation, qui permettrait de résister aux perturbations.

2.5. Mécanique cellulaire et effet barrière de l'épithélium

Effet barrière de l'épithélium. La forme des cellules et leur empilement sont cruciaux dans le fonctionnement d'un épithélium [129]. Dans les poumons, l'épithélium est une monocouche de cellules très fines (*squamous epithelium*) permettant ainsi une diffusion optimale des gaz ; dans la peau, les cellules sont également aplaties mais forment plusieurs couches qui résistent à l'abrasion ; dans la vessie, l'épithélium est multicouche et la forme des cellules n'est pas régulière, permettant une extension du tissu. Dans l'épithélium intestinal, les cellules forment une monocouche de cellules jointives liées entre elles par des jonction serrées. Les cellules épithéliales ont une forme de prisme ou de scutoïde dans les régions courbées [49]. L'épithélium intestinal est en même temps une zone d'absorption de l'eau et des nutriments, et une barrière infranchissable entre milieu intérieur et extérieur pour les bactéries pathogènes mais aussi pour certaines molécules (grâce aux jonctions serrées). La division et l'extrusion des cellules de l'épithélium nécessite alors d'être finement régulée pour maintenir cet effet de barrière.

La division : moteur de la migration cellulaire ? Lors d'une mitose, le noyau migre de sa position basale durant l'interphase à une position apicale. La cellule se condense dans sa partie apicale, s'arrondit et n'est plus accrochée à la membrane basale que par un *basal process* protéique. L'orientation du fuseau mitotique est majoritairement parallèle à la surface apicale dans le compartiment *transit amplifying* et majoritairement perpendiculaire à la base de la crypte [101]. A la base de la crypte, une fois la cytokinèse achevée, les cellules filles se fraient un chemin jusqu'à la membrane basale et reprennent une forme allongée. La question de l'origine du mouvement des cellules dans la crypte est discutée par les biologistes, entre phénomène passif dû à la pression mitotique et/ou migration active des cellules. D'après une étude récente [72], il semblerait qu'au sein de

la crypte, la migration est due à la pression mitotique tandis que sur les villosités de l'intestin grêle, les cellules migrent activement.

L'extrusion : mécanisme majoritaire de mort cellulaire. Au sommet de la crypte, un anneau multicellulaire d'actine se forme autour d'une cellule. Cette anneau migre vers la partie basale de la cellule et la contraction élimine la cellule, en même temps que les cellules voisines projettent des lamellipodes sous la cellule expulsée et reforment ainsi des jonctions serrées [73, 94]. La perte de contact avec la membrane basale engendre une réponse cellulaire qui aboutit à la mort de la cellule extrudée, c'est le phénomène d'anoikis. Ce mécanisme est conservé du poisson-zèbre aux Mammifères et apparaît *in vivo* dans les zones de l'épithélium où les densités cellulaires sont les plus élevées (sommet *vs* milieu de la crypte par exemple) et/ou les zones plus courbées [40]. Les mécanismes du choix de la cellule à extruder ne sont pas encore compris. A l'homéostasie, 80 % des cellules extrudées dans le côlon humain ne sont pas apoptotiques et sont encore viable lorsque mise en culture rapidement (avant une mort par anoikis) [40]. L'extrusion puis l'anoikis est donc la cause de mort majoritaire des cellules de l'épithélium à l'homéostasie. Les cellules apoptotiques déclenchent cependant également ce mécanisme d'extrusion en signalant aux cellules voisines, via la synthèse de sphingosine-1-phosphate [94]. L'extrusion des cellules, si elles intervient en trop grande quantité, peut conduire à une rupture de la barrière épithéliale qui est exploité par certains pathogènes comme *Listeria*. A l'inverse, l'extrusion de cellules infectées par des bactéries peut également être un mécanisme de défense de l'hôte et des bactéries telles que *Citrobacter*, *Shigella* ou *Salmonella* renforcent l'adhérence à la membrane basale des cellules qu'elles infectent [94]

Piezo1 : un canal calcique sensible aux contraintes mécaniques. Dans le cas de l'extrusion de cellules viables, le rôle crucial du canal calcique activé par l'étirement Piezo1 en amont de la sphingosine-1-phosphate a été mis en évidence dans la nageoire en développement du poisson-zèbre et *in vitro* sur une monocouche de cellules de rein canines [40]. Ce canal serait capable de détecter des contraintes mécaniques au sein des membranes et laisse passer les ions Ca^{2+} vers le milieu intracellulaire lorsqu'il est activé. De façon surprenante, ce même canal déclenche la prolifération cellulaire en réponse à l'étirement et via le même second messager : le calcium (toujours chez le poisson-zèbre et *in vitro* sur les cellules de rein canines) [53]. La différence de signification entre ces influx de Ca^{2+} pourraient s'expliquer par la différence de localisation de Piezo1 selon la contrainte : nucléaire et à la membrane plasmique dans un épithélium peu dense et formant de grand agrégats cytoplasmiques dans un épithélium dense. Dans le côlon humain également, les plus faibles densités coïncident avec les zones de prolifération cellulaire (base *vs* milieu de la crypte) [53] mais un rôle pour Piezo1 n'a pas encore été mis en évidence. Enfin, dans l'intestin de la drosophile (*midgut*), l'activation de Piezo et l'augmentation transitoire du calcium intracellulaire induit une prolifération des cellules souches et une augmentation de la proportion de cellules entéroendocrines, notamment en inhibant la voie Notch [58]. Cette activation peut être déclenchée artificiellement par un régime alimentaire qui induit une dilatation de l'intestin.

Ainsi, la capture des mécanismes de division et d'extrusion par le modèle sera cruciale pour reproduire correctement les régulations entretenant l'homéostasie des cryptes, et restituer la migration cellulaire et la barrière intestinale.

2.6. Dynamique de la crypte intestinale : synthèse

L'organisation spatiale de la crypte colique résulte de mécanismes complexes. Les cellules souche, situées dans la niche des cellules souches en bas de crypte, se divisent et se différencient en cellules progénitrices. Ces cellules prolifèrent, se différencient et migrent (voir figure 4). Les ligands Notch et Wnt sont impliqués dans la régulation de la différenciation et de la répartition spatiale des cellules de la crypte. Notch agit par inhibition latérale de proche en proche, alors qu'un gradient de concentration de Wnt est maintenu dans la crypte. Un mécanisme supplémentaire de spatialisation implique les protéines Ephs. La division est le moteur de la migration cellulaire alors que l'extrusion permet la régulation de la structure de la crypte. Les modèles ultérieurs devront donc se centrer sur ces mécanismes pour espérer correctement restituer les dynamiques cellulaires à l'oeuvre dans les cryptes intestinales.

3. Impact de l'épithélium sur le microbiote

Les cellules de l'épithélium entretiennent dans la lumière intestinale un environnement hypoxique : l'absence d' O_2 tend ainsi à sélectionner des micro-organismes spécialisés dans l'anaérobiose, qu'ils soient anaérobies stricts (des microbes incapables de vivre en présence d'oxygène) ou anaérobies facultatifs (des microbes capables d'alterner entre un métabolisme aérobie et anaérobie). Certaines bactéries anaérobies facultatives sont pathogènes : capables de survivre en milieu anaérobie, elles obtiennent par contre un avantage compétitif en présence d'oxygène ce qui permet leur prolifération. Pour instaurer une barrière physique entre le microbiote et les cellules épithéliales, les cellules à mucus sécrète une couche de mucus isolant les cellules de l'hôte des micro-organismes, mais autorisant la diffusion des métabolites bactériens absorbés par l'hôte.

3.1. Respirations bactériennes et pathogénicité : "*keeping the microbiota on a leash*".

Cercle vertueux de l'anaérobiose. De nombreux pathogènes du microbiote sont des anaérobies facultatifs et modifient les concentrations de dioxygène pour infecter l'hôte. Chez la souris, le pathogène *C. rodentium* se fixe à la membrane apicale des colonocytes, déclenche une hyperplasie de la crypte via l'action de T3SS (type 3 secretion system) ce qui augmente la proportion de colonocytes immatures (*transit amplifying*) dans l'épithélium [81]. Ces derniers consommant moins de dioxygène que les colonocytes matures, l'hypoxie épithéliale disparaît ce qui permet une croissance de *C. rodentium* par la respiration aérobie. Le cas d'un traitement par la streptomycine chez la souris est également intéressant [20]. Il modifie la structure du microbiote ce qui diminue les concentrations luminales de butyrate et des autres SCFAs. D'une part, les colonocytes basculent leur métabolisme de l'oxydation du butyrate vers la conversion de glucose en lactate [68]. D'autre part, l'absence de butyrate entraîne une inhibition de PPAR- γ et du nombre de cellules T_{regs} (sensibles à d'autres SCFAs) qui ont une action anti-inflammatoire. La disponibilité du nitrate et du dioxygène augmentent alors. L'hôte mammifère contrôle ainsi son microbiote par le maintien de l'anaérobiose et donc la dominance dans la flore intestinale des anaérobies obligatoires [19]. La rupture de ce cercle vertueux (par l'action des antibiotiques, une réaction immunitaire ou un mécanisme de réparation de l'épithélium

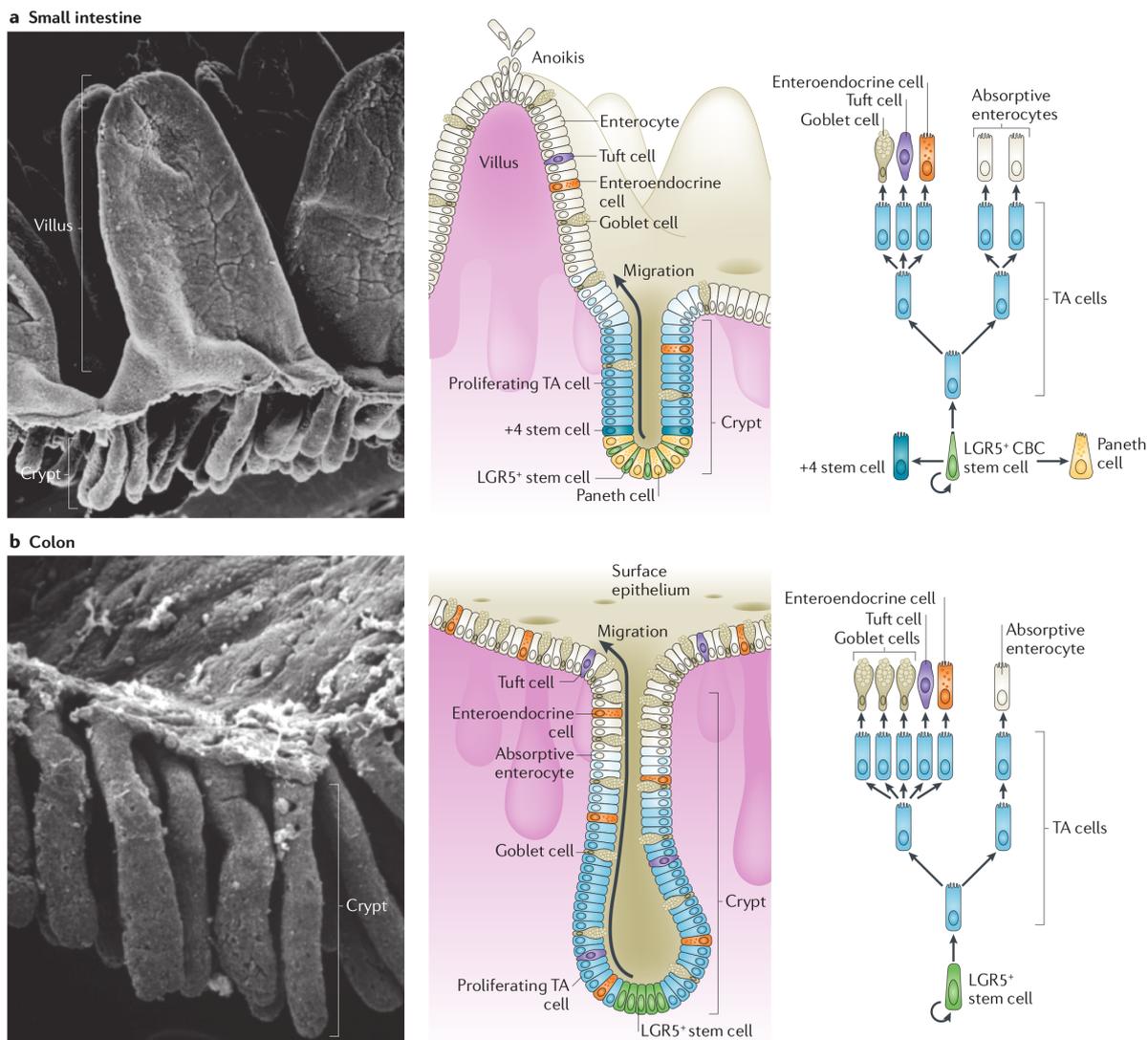


FIGURE 4. Structure et fonctionnement de l'épithélium intestinal.

Haut : grêle, *bas* : côlon. *A gauche* : structure de l'épithélium intestinal isolé de la lamina propria et du tissu conjonctif qui l'entoure normalement. Au milieu, *bas* : schéma de la crypte colique. La niche des cellules souches $Lgr5^+$ (vert) est située à la base de crypte. Au-dessus se trouve la zone des cellules progénitrices (bleu). Au sommet de la crypte, les cellules sont différenciées. La zone rose qui n'est pas détaillée correspond à la lamina propria. Ce schéma n'est plus tout à fait d'actualité : il faut rajouter à la base de la crypte la présence des cellules $Reg4^+$ découvertes récemment, qui occupent la même position que les cellules de Paneth dans le schéma de l'intestin grêle au-dessus. *A droite, bas* : voie de différenciation standard des cellules épithéliales coliques. Les cellules souches $Lgr5^+$ se différencient d'abord en cellule progénitrices. Les cellules progénitrices forment une population hétérogène de cellules à différents stades de différenciation. On distingue notamment les progénitrices absorbatives qui engendrent les entérocytes et les progénitrices sécrétoires qui engendrent entre autres les cellules à mucus (*Goblet cells*). Il faut ajouter à ce schéma les cellules $Reg4^+$, à la même position que les cellules de Paneth dans le schéma du dessus. Reproduit avec permission de [8].

comme l'hyperplasie) entre l'hôte et les anaérobies entraînent l'augmentation de la disponibilité des accepteurs d'électrons qui confère un avantage aux pathogènes anaérobies facultatifs.

Microaérobie aux abords de la paroi intestinale. Aux abords de la paroi intestinale, une concentration faible en dioxygène persiste (microaérobie) qui est exploitée par certaines bactéries. Certaines niches bactériennes dans l'intestin sont ainsi alternativement microaérobie et anaérobie et cela concerne en particulier les pathogènes. Une variation cyclique de la concentration en dioxygène s'observe normalement chez l'homme du fait de la cyclicité de la digestion. Lors de la digestion, la présence de nutriments dans le tube digestif déclenche une augmentation de l'activité métabolique de l'épithélium et donc, malgré une augmentation de l'irrigation de la paroi intestinale (c'est l'hyperémie absorbative, 75% des capillaires sanguins dans l'intestin ne sont pas perfusés autrement), une diminution de la concentration en oxygène [42]. La concentration locale en nutriments ou la formation de biofilms sont également susceptibles d'impacter la consommation et la diffusion de l'oxygène dans la lumière intestinale. Les gènes nécessaires à la respiration de l'oxygène à faible pression partielle, à la respiration du nitrate pour des concentrations variées et à celle du fumarate contribuent à la valeur sélective d'*E. coli in vivo* chez la souris [65]. De plus, les observations semblent indiquer que chacun de ces processus ne correspond pas à une niche différente occupée par différentes populations d'*E. coli* mais bien à une seule niche pour laquelle une plasticité métabolique est favorable.

3.2. Régulation des flux intestinaux

En plus du maintien de l'anaérobiose, les cellules de la crypte sont impliquées dans la régulation des flux entre milieu intérieur et lumière intestinale. L'absorption ou la sécrétion d'eau par les entérocytes joue un rôle dans la relation hôte-microbiote. Ainsi, il a été montré *in vitro* que la translocation d'*E. coli* et l'internalisation de *Salmonella typhimurium* sont divisées par 2-3 en activant artificiellement la sécrétion d'ions Cl^- . Ces ions augmentent le flux d'eau par osmolarité, suggérant un mécanisme de "chasse d'eau" au niveau de la muqueuse [69]. Un flux d'eau vers la lumière intestinale trop important est à l'origine des diarrhées du choléra, un flux trop faible est impliqué dans la mucoviscidose.

3.3. Production et dégradation de la couche de mucus

La présence de mucus est indispensable à la santé de l'hôte comme l'indique le développement spontané de colite chez des souris déficientes en MUC2 [12]. La couche de mucus, composée principalement de mucines sécrétées par les cellules à mucus, protège les cryptes du côlon du microbiote.

Composition du mucus intestinal. Le mucus intestinal est composé d'environ 50 protéines différentes mais le composant majoritaire est la glycoprotéine MUC2 (ou mucine). Les polymères de MUC2 sont densément repliés dans le milieu contrôlé des vésicules de sécrétion, de pH faible et riche en ions calcium. Une fois libérée dans la lumière, les mucines augmentent de volume par un facteur > 1000 en réponse à l'augmentation du pH et la baisse de concentration des ions Ca^{2+} [12]. Une mutation de CFTR, la protéine responsable du transport des ions bicarbonates HCO_3^- du cytoplasme des cellules épithéliales vers la lumière, est responsable de la *cystic fibrosis* chez l'homme. Ces ions agissent en chélatant le calcium ce qui permet l'expansion normale des mucines [54]. En

leur absence dans l'intestin grêle, les propriétés rhéologiques du mucus sont gravement altérées : il est 2.6 fois plus riche en glycoprotéine MUC2, impénétrable par des particules de 2 μm et il s'accumule dans les cryptes et entre les villosités.

Sécrétion continue et explosive du mucus. On distingue deux types de sécrétion du mucus, l'une est continue et l'autre est explosive (on parle de *compound exocytosis*). Dans le premier cas (sécrétion basale ou constitutive), la régulation est un phénomène complexe déterminé par divers mécanismes de l'immunité innée comme l'endocytose, l'autophagie, l'activité des inflammasomes ou la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [12]. La synthèse et la sécrétion basale du mucus est plus rapide que le taux de renouvellement des cellules et chaque cellule doit donc renouveler ses vésicules de mucus plusieurs fois [63]. Les cellules à mucus de la crypte semblent davantage stocker le mucus que celles exposées à la lumière intestinale (ce qui leur confère une forme caractéristique). La vitesse de synthèse et de sécrétion semble 2 à 3 fois plus rapide dans les cellules à mucus exposées à la lumière intestinale [63]. Au final, le temps de renouvellement de la couche interne de mucus est étonnamment rapide puisqu'il a été évalué à 1 h dans le côlon distal de la souris [63]. La *compound exocytosis* consiste en une fusion de l'ensemble des vésicules contenant des mucines et une sécrétion de cette vésicule disproportionnée. Cette réaction est notamment observée en cas d'ischémie c'est-à-dire une baisse de l'oxygénation de la muqueuse intestinale qui peut arriver lors de situation pathologique (un arrêt cardiaque, une hémorragie) ou non (un simple exercice physique).

Sécrétion explosive pour restaurer la couche de mucus en cas d'ischémie. L'ischémie, c'est à dire l'arrêt de la perfusion des cellules par la circulation sanguine et donc de l'oxygénation des tissus, déclenche une série de mécanismes très intéressants dans l'épithélium. L'absence de dioxygène dans la paroi intestinale induit une contraction rapide des fibres musculaires du mésenchyme, l'apparition d'espaces (les espaces de Gruenhagen) sous l'épithélium du sommet des cryptes ou des villosités dès 15 minutes, et le détachement des cellules épithéliales qui ont perdu le contact avec la membrane basale (et qui seront probablement les plus endommagées par l'ischémie) [52]. Si l'ischémie cesse rapidement, ce phénomène n'altère pas l'effet de barrière car la partie de l'épithélium n'étant plus en contact avec le mésenchyme se contracte à la manière d'une fermeture Éclair (accumulation de pMLC - *phosphorylated myosin light chain* - côté basal) et rétablit le contact avec le mésenchyme tandis qu'une partie de l'épithélium est expulsée dans la lumière intestinale. Il s'agit donc d'un mécanisme de prévention qui éviterait l'accumulation de cellules mourantes dans l'épithélium. L'ischémie provoque également la destruction de la couche de mucus imperméable dans le côlon du rat et de l'homme [51] dès 60 *min* (30 *min* dans le grêle) possiblement par une carence en ATP des cellules épithéliales qui entraînerait une augmentation du pH luminal (et de la perméabilité paracellulaire) [24]. Dès lors, il y a une augmentation significative des contacts entre bactéries et cellules épithéliales au sommet des cryptes et de la pénétration des bactéries dans les cryptes. Ceci déclenche une sécrétion massive de mucus par les cellules à mucus qui semble avoir un effet chasse d'eau sur les bactéries à proximité et une restauration de la couche de mucus (à condition que cela coïncide avec une reperfusion) [51].

La dégradation du mucus comme niche écologique. Les polysaccharides qui ornent les protéines MUC2 sont utilisés par certaines bactéries pour leur métabolisme [35]. La structure de ces chaînes de sucres est extrêmement variable. Leur dégradation nécessite un arsenal enzymatique très spécifique que possède par exemple *Bacteroides thetaiotaomicron*.

3.4. Impact de l'épithélium sur le microbiote : synthèse

En conclusion, l'hôte maintient un environnement hypoxique dans la lumière intestinale, ce qui sélectionne des bactéries anaérobies. Certaines bactéries pathogènes dérèglent cette hypoxie : elles perturbent les mécanismes de régulation, entraînant une micro-aérobiose près de l'épithélium dont elles profitent pour proliférer et infecter l'hôte. Le maintien de l'anaérobiose permet ainsi de maintenir le "microbiote en laisse", la rupture de l'anaérobiose entraînant une dysbiose du microbiote. La régulation des flux intestinaux (notamment l'absorption d'eau) par les entérocytes permet de maintenir des niches favorables, ou au contraire d'activer des mécanismes d'urgence de type "chasse d'eau" pour améliorer l'évacuation de pathogènes lors d'infection. Pour se protéger du microbiote, la couche de mucus est essentielle dans le maintien de la barrière intestinale : les cellules de la crypte produisent les mucines qui assurent la bonne fluidification du mucus, ce qui protège l'épithélium des bactéries du microbiote en maintenant une couche isolante entre les cellules de l'hôte et la lumière intestinale, et en restaurant cette couche dans des situations pathologiques.

4. Impact du microbiote sur le fonctionnement de l'épithélium

La production de butyrate par le microbiote est une voie majeure d'interaction métabolique entre le microbiote et les cellules de la crypte. Mais d'autres mécanismes bactériens impactent également le fonctionnement de la crypte intestinale et permettent sa régulation. Un microbiote spécifique des cryptes a pu être identifié, principalement impliqué dans ces mécanismes de régulation.

4.1. Métabolisme du butyrate bactérien dans les cellules épithéliales.

Les cellules de la crypte utilisent en grande partie comme source d'énergie les acides gras à chaîne courte (SCFAs) produits par le microbiote intestinal, notamment le butyrate qui est majoritaire. Ce métabolisme consomme une bonne part de l'oxygène transporté par la circulation sanguine jusqu'aux tissus intestinaux, ce qui est primordial pour le maintien de l'anaérobiose dans la lumière intestinale. Des hétérogénéités métaboliques sont observées dans le métabolisme des différents types cellulaires de la crypte.

Métabolisme du butyrate et des SCFAs. Ce sont l'oxydation des acides gras et les concentrations de dioxygène qui nous intéressent (et plus généralement d'accepteurs d'électrons). L' O_2 est présent en concentration décroissante de la base de la crypte à la lumière intestinale. En temps normal, les cellules épithéliales dans les parties supérieures de la crypte métabolisent le butyrate produit par le microbiote en CO_2 via la β -oxydation. Cette réaction consomme une grande quantité d'oxygène et contribue au maintien de l'anaérobiose dans la lumière intestinale [19, 20]. Les cellules épithéliales situées à la base de la crypte ne métabolisent pas le butyrate et bien qu'exposées à des concentrations supérieures en oxygène reposent davantage sur la glycolyse anaérobie du glucose en lactate (effet Warburg) [80]. Cependant, ce choix entre glycolyse et phosphorylation oxydative (OXPHOS) ne semble pas absolu et je pense que les cellules ont davantage un comportement hybride [66].

Paradoxe du butyrate pour les cellules cancéreuses. Cette utilisation différente du butyrate entre cellules souches et cellules différenciées expliquerait le paradoxe du butyrate [16] observé dans les cancers du côlon : tandis qu'une faible concentration de butyrate stimule la croissance des colonocytes normaux en fournissant une source d'énergie, elle inhibe la croissance des cellules cancéreuses. Comme les cellules souches cancéreuses utilisent en général la glycolyse pour leur production d'ATP, la métabolisation du butyrate induit la production d'acétyl-coA par la β -oxydation qui s'accumule car les gènes de la respiration ne sont pas exprimés dans les cellules cancéreuses. L'acétyl-coA est alors exporté hors de la mitochondrie, puis induit une hyperacétylation des histones et le blocage du cycle cellulaire.

Coopération métabolique dans l'intestin grêle. Dans l'intestin grêle où les concentrations en butyrate sont beaucoup plus faibles que dans le côlon, un phénomène intéressant de coopération entre cellules de Paneth et cellules souches a été découvert [104, 105]. *In vivo*, une analyse métabolomique indique que les cellules souches utilisent davantage la respiration mitochondriale que les cellules de Paneth. En utilisant des organoïdes, les auteurs montrent que la respiration mitochondriale est indispensable au bourgeonnement des cryptes via la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui active la MAP kinase p38. De plus, en analysant le taux de formation d'organoïdes, la glycolyse dans les cellules de Paneth apparaît comme indispensable pour le fonctionnement des cellules souches. En fait, les cellules de Paneth exploitent par la glycolyse le glucose et rejettent du lactate qui est absorbé par les cellules souches et métabolisé par la respiration mitochondriale, qui à son tour active p38 et la différenciation.

La disponibilité du butyrate et des autres acides gras à chaîne courte est donc primordiale pour un fonctionnement physiologique des cellules intestinales du côlon. Comme le butyrate est intégralement produit par le microbiote intestinal comme produit final du métabolisme des fibres alimentaires dans le côlon, ce métabolite est un facteur clé d'interaction entre les cellules de la crypte (l'hôte) et le microbiote.

4.2. Impact du butyrate dans la régulation de l'anaérobiose et la prolifération cellulaire.

En plus d'être la principale source d'énergie pour les cellules de l'hôte, le butyrate est également directement impliqué dans la régulation de l'hypoxie de la lumière intestinale. Il agit sur PPAR- γ , un des principaux régulateurs du métabolisme aérobie des cellules de l'hôte. De plus, le butyrate impacte la prolifération des cellules épithéliales.

Effet des SCFAs bactériens sur HIF. La consommation de butyrate par les cellules épithéliales induit un état d'hypoxie physiologique suffisant pour stabiliser le facteur de transcription Hypoxia Inducible Factor (HIF) [68]. HIF coordonne à son tour de multiples phénomènes dans la muqueuse intestinale. Par exemple, le butyrate diminue la perméabilité d'une monocouche de colonocytes cancéreux via l'activation de HIF. Le propionate semble avoir le même effet sur HIF mais pas l'acétate, alors que ce dernier diminue nettement plus les pressions partielles d'O₂ que le propionate [68], ce qui pourrait suggérer un mécanisme d'action des SCFAs sur HIF ne passant pas par la diminution des concentrations d'O₂.

Activation de PPAR- γ par le butyrate. PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ) est un récepteur nucléaire qui est exprimé lors de la différenciation des cellules

épithéliales du côlon et qui régule de nombreux processus cellulaires [80]. Il intervient notamment dans la programmation métabolique des cellules épithéliales. Le rôle de PPAR- γ dans la disponibilité des accepteurs d'électrons a été étudié chez la souris [20]. Les accepteurs d'électrons présents dans la lumière intestinale peuvent être utilisés par certains pathogènes pour leur croissance par respiration. PPAR- γ est activé par le butyrate (mais pas par les autres SCFAs) et il inhibe alors la production par l'hôte de nitrate (accepteur d'électron) [65]. De plus, il participe à l'activation de la β -oxydation du butyrate dans les colonocytes, ce qui permet de maintenir l'hypoxie. Son inhibition est nécessaire lorsqu'elle est associée à une inflammation (traitement par du DSS ou inhibition des cellules T_{regs} par exemple) pour augmenter la disponibilité du dioxygène. Enfin, PPAR- γ activerait également l'expression des protéines des jonctions serrées ce qui expliquerait l'apparition du *leaky gut* dans un modèle de colite chez le rat [80].

Action du butyrate sur les cellules souches. Il est souvent avancé que la structure de la crypte pourrait permettre l'éloignement des cellules souches du microbiote et leur protection. De manière frappante, un organisme dénué de cryptes comme le poisson-zèbre possède une flore intestinale très différente des Mammifères et notamment pas de producteurs de butyrate [66]. *In vitro*, le butyrate a été identifié [66] parmi 92 métabolites et *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) comme celui ayant le plus fort effet d'inhibition sur la prolifération des cellules souches et des progéniteurs du côlon de la souris à des concentrations physiologiques, cet effet allant même jusqu'à l'induction de l'apoptose. Étonnamment, c'est le seul SCFAs à avoir un tel effet inhibiteur. *In vivo*, l'inhibition de l'acyl-coA déshydrogénase (enzyme clef de la β -oxydation) exprimée par les colonocytes différenciés et qui permet la dégradation du butyrate, entraîne une diminution de la prolifération cellulaire. De même, l'administration de butyrate suite à une exposition des cellules souches à la lumière intestinale (traitement au DSS) diminue la prolifération cellulaire [66]. Cet effet du butyrate semble passer par l'inhibition d'histones désacétylases et l'augmentation de l'activité de Foxo3, un régulateur négatif du cycle cellulaire. L'inhibition par le butyrate de la prolifération des cellules souches pourrait permettre une meilleure reconstitution de l'épithélium suite à une agression. En effet, les cellules souches exposées à des produits mutagènes présents dans la lumière intestinale sont alors inactivées et ce sont les cryptes saines adjacentes qui prolifèrent. De plus, le butyrate stimule la différenciation des cellules coliques. Cela passe notamment par l'activation de la protéine Hsp25, qui est effectivement exprimée dans le tiers supérieur de la crypte. Les myofibroblastes péricryptiques (un type de cellule stromale), présents eux essentiellement dans le tiers inférieur de la crypte, semblent contrebalancer l'action du butyrate dans cette zone [125]. Dans le côlon de la souris, les myofibroblastes sécrètent Wnt5a qui active la translocation de la β -caténine vers le noyau et inhibe l'action de Hsp25, ce qui maintient la prolifération cellulaire.

Nous voyons donc une interaction forte entre hôte et microbiote se dessiner, médiée par le butyrate : l'hypoxie de l'intestin oriente le métabolisme bactérien vers la fermentation anaérobie des fibres, ce qui permet la production de butyrate bactérien. Le butyrate est alors capté par l'hôte, puis métabolisé par les cellules intestinales en utilisant l'oxygène sanguin. Ceci régule l'hypoxie dans la lumière intestinale, favorisant l'apport en butyrate bactérien. De plus, le butyrate est directement impliqué dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules intestinales.

4.3. Rôle du microbiote dans l'homéostasie de l'épithélium.

En plus de l'absorption d'acide gras d'origine bactérienne par les cellules épithéliales, impactant leur métabolisme, d'autres interactions influencent la régulation de l'épithélium et son homéostasie. Cela peut-être observé de manière macroscopique, en comparant des animaux axénique (sans microbiote) et normaux (avec microbiote) ou microscopique, par des co-culture de cellules humaines et bactériennes. Des différences fonctionnelles fines peuvent être détectées par de la transcriptomique (étude de l'expression des gènes), ou des marqueurs physiologiques plus macroscopiques peuvent détecter des variations phénotypiques globales.

Les cryptes des animaux axéniques n'activent pas les mêmes gènes. L'impact du microbiote sur les cellules épithéliales a été étudié au niveau transcriptomique. Notamment, l'expression génétique a été comparée entre des souris conventionnelles et axéniques [115]. Cette étude différencie la base et le sommet des cryptes (ou villosités) dans le côlon et dans l'intestin grêle. Environ 10% du transcriptome est impacté par la présence de bactéries en comparaison à la situation axénique. Ces changements ne semblent pas liés à une modification des proportions des différents types cellulaires de l'épithélium qui restent stables. Surtout, cette réponse est spécifique à la localisation dans l'intestin car 86 % des gènes qui répondent ne le font que pour une localisation unique (cela traduit également simplement les différences d'expression génétique entre les différents types cellulaires dans la crypte). De même, 50 % des facteurs de transcription impliqués seraient également spécifiques à une localisation. Cette reprogrammation de l'expression génétique semble se faire essentiellement via des méthylations et acétylations d'histones. 50 % des catégories de Gene Ontology (GO) dont l'expression est altérée sont liées à l'immunité.

La présence de microbiote induit des changements morphologiques dans les cryptes. D'autres travaux s'intéressent à ce phénomène sans recourir exclusivement à la transcriptomique. La réaction de la muqueuse intestinale à l'implantation d'un microbiote mature ou immature chez des rats axéniques a été étudiée dans [122]. Le contact avec le microbiote, mature ou immature, induit une prolifération de cellules indifférenciées (Ki67⁺) qui augmente la profondeur des cryptes dès le second jour. Cette activation ne semble pas passer par la β -caténine. Au septième jour suivant l'inoculation, il y a une augmentation de l'expression des protéines d'arrêt du cycle cellulaire qui induisent la différenciation des cellules ce qui compense la prolifération et permet d'atteindre un nouvel état stable. Le microbiote passe de son côté par une phase transitoire d'abondance des anaérobies facultatifs suivie d'une mise en place progressive de l'anaérobie qui fait la place aux anaérobies obligatoires. Cette succession apparaît également dans la maturation normale du microbiote chez les Mammifères. L'inoculation du microbiote mature induit l'augmentation de l'expression de transporteurs membranaires d'acides monocarboxyliques, du sodium et des aquaporines. La description de cette interaction s'est affinée par des expériences de colonisation avec des espèces bactériennes connues et en nombre réduit. La réponse de l'épithélium du rat suite à l'inoculation de cinq bactéries *primo-colonizing* en diverses combinaisons dépend de l'espèce bactérienne [121]. Notamment, *E. coli* induit des changements de l'épithélium semblables à ce qu'on observe dans le cas d'une colonisation avec un microbiote complexe, mais qui sont d'une intensité moindre ou simplement éphémères.

Des genres bactériens interagissent plus fortement avec les cellules de l'hôte. La spécificité de l'interaction hôte-microbiote repose également sur des interactions spécifiques avec certaines espèces bactériennes. Une étude récente a mise en coculture durant quelques heures des colonocytes humain avec un microbiote sain et analyse au niveau transcriptomique la réponse des colonocytes ainsi que la variation de la composition du microbiote durant l'expérience [102]. En utilisant des microbiotes en provenance d'individus sains différents, on observe une grande variabilité dans la réponse des colonocytes. L'analyse en catégories de GO montre notamment un enrichissement pour les fonctions d'adhésion cellulaire. Les auteurs analysent ces variations en termes d'interactions spécifiques gènes-bactéries, et montrent par exemple que les genres *Ruminococcus*, *Coprococcus* et *Streptococcus* sont associés à une modification de l'adhésion inter-cellulaire. La spécificité de l'interaction se fait même à l'échelle de l'espèce puisqu'en modifiant la proportion de *Collinsella aerofaciens* dans des microbiotes sains, les auteurs sont capables de faire varier l'expression de plusieurs dizaines (voire centaines) de gènes. De plus, on remarque que l'expression génétique des colonocytes évolue rapidement au cours des 4 heures après la mise en contact avec le microbiote.

Ainsi, l'impact du microbiote sur le fonctionnement de la crypte dépasse les seules interactions métaboliques liées aux acides gras : la présence du microbiote active de manière complexe des gènes impliqués notamment dans l'immunité ou dans du métabolisme secondaire (cholestérol, transport d'acides aminés). Cette différence d'expression est hétérogène le long de l'intestin mais également le long de la crypte. De plus, la présence du microbiote induit des changements rapides de la structure de la crypte. Enfin, toutes les bactéries ne semblent pas avoir le même effet sur l'épithélium, ce qui a amené au concept de microbiote spécifique de la crypte.

4.4. Le *Crypt Specific Core Microbiota* (CSCM).

Il a été observé de manière récurrente la présence de populations bactériennes identiques dans les cryptes du côlon, amenant au concept de microbiote spécifique de la crypte.

Mécanisme de reconnaissance des bactéries par les cellules de la crypte. La reconnaissance du microbiote par l'hôte et leurs interactions reposent sur les protéines *pattern recognition receptors*, par exemple les TLRs membranaires et les Nods cytosoliques [91]. TLR4 est principalement exprimé à la base des cryptes, notamment par les cellules Lgr5⁺, et est activé par la présence de lipopolysaccharide (LPS) bactérien [91], l'un des composants essentiels de la membrane externe des bactéries Gram⁻. Du LPS libre pouvant diffusé est produit lors de la mort des bactéries par la lyse de la membrane. Selon les expériences, TLR4 a été impliqué dans la mort cellulaire programmée ou dans le maintien de la prolifération, ce qui suggère une action dépendant du ratio TLR4 sur LPS [91]. Nod2 est majoritairement exprimé par les cellules souches de la crypte du grêle et est activé par un autre composant de la paroi bactérienne : le muramyl-dipeptide [90]. Cette molécule est un constituant du peptidoglycane de la paroi bactérienne et donc est surtout présente chez les bactéries Gram⁺. De même, elle est libérée dans le milieu à la mort des bactéries.

Composition du CSCM. Les bactéries semblent absentes de l'intérieur des cryptes de l'intestin grêle et du colon distal mais sont en revanche présentes dans la majorité des cryptes du colon proximal et du caecum chez la souris [96]. Les différences entre les

communautés bactériennes lumineuses et de la crypte suggèrent l'existence d'un microbiote spécifique de la crypte (CSCM) : les Firmicutes représentent 95% des séquences d'ADN lumineuse et les Proteobactéries 47% de celle de la crypte [96]. Ce CSCM est essentiellement composé de bactéries strictement aérobiques et non-fermentaires [96].

Actions antagonistes du CSCM sur le fonctionnement de la crypte. Des actions opposées du CSCM sur le fonctionnement de la crypte ont été montrées. D'une part, il a été montré dans l'intestin grêle de la souris [90] que le muramyl-dipeptide (qui n'est pas spécifique aux membres du CSCM) a une action cytoprotectrice sur les cellules Lgr5⁺ via Nod2 (qu'elles expriment). Suite à une exposition à un agent intercalant (doxorubicine), la présence de MDP et Nod2 réduit l'apoptose et augmente la part de cellules mitotiques. Sans perturbation expérimentale, les souris WT présentent un taux de prolifération légèrement supérieur aux Nod2KO. Cette meilleure résistance s'observe également pour un autre type de stress comme la manipulation lors de la formation d'organoïdes. Cet effet du MDP semble notamment indépendant d'interaction avec les cellules de Paneth ou de l'effet du Wnt3a (effet additif). D'autre part, l'inoculation de souches du CSCM chez des souris axéniques diminue la prolifération cellulaire et augmente le taux de mort cellulaire. En revanche, la monocolonisation par *B. fragilis*, une souche que l'on ne trouve normalement pas dans les cryptes sauf dans le cas d'une monocolonisation, ne change pas la situation par rapport à l'axénie. L'agoniste bactérien dominant est le lipopolysaccharide, composant majoritaire de la paroi bactérienne, dont le niveau d'acétylation semble moduler l'effet. La réponse de l'hôte nécessite l'action de TLR4 qui intervient sans doute dans la détection du LPS [87]. Bien que TLR4 soit peu exprimé dans les cellules différenciées, son effacement inhibe l'induction de la mort cellulaire par nécroptose. Sur des organoïdes de colonocytes, les auteurs montrent notamment que le LPS induit une augmentation de la mort cellulaire par nécroptose, une diminution des cellules prolifératives Ki67⁺ et des cellules souches Lgr5⁺ associée à une augmentation de la proportion de cellules différenciées et notamment des cellules à mucus. De manière intéressante, pour certaines bactéries, le nombre de cellules apoptotiques *in vivo* revient au niveau précédent l'inoculation (axénie) après 30 jours ce qui suggère une réponse efficace de l'hôte et une perturbation transitoire.

En résumé, un microbiote spécifique des cryptes a été identifié, plus riche en Protéobactéries que le microbiote de la lumière, composé de bactéries aérobies. Ce CSCM a des actions antagonistes sur l'épithélium : une action protectrice sur les cellules souches via le muramyl-dipeptide, mais une diminution de la prolifération et une augmentation de la mort cellulaire, notamment sur les cellules différenciées, via l'action du LPS. Selon les types cellulaires affectés, ces deux mécanismes semblant antagonistes pourraient en fait contribuer conjointement au renouvellement rapide de l'épithélium.

4.5. Impact du microbiote sur le fonctionnement de l'épithélium : synthèse

Le microbiote du côlon dégrade les fibres intestinales, résidu digestif, et produit des acides gras (dont le butyrate) qui sont utilisés par les cellules épithéliales comme source principale d'énergie. Le butyrate est très impliqué dans la régulation de l'anaérobiose et de la prolifération cellulaire, ce qui représente une action directe du microbiote sur l'hôte. Cette action ne se limite pas à ces échanges métaboliques : la présence du microbiote active également des gènes associés à l'immunité et au métabolisme secondaire (cholestérol par exemple), ou modifie la morphologie de l'épithélium (augmentation de la

taille des cryptes). Un microbiote spécifique (CSCM) a été identifié, notamment composé de bactéries aérobies non-fermentatives, directement impliqué dans la régulation de la prolifération et de la mort cellulaire des cellules de la crypte.

5. Choix de modélisation

L'étude de l'épithélium intestinal permet de mieux comprendre les interactions hôte-microbiote et le fonctionnement des tissus à l'échelle des cellules. Nous présentons ici une vision synthétique du contenu de ce chapitre, qui correspond aux postulats biologiques sur lesquels nous basons notre modèle. Le modèle développé dans le cadre de la thèse est présenté au chapitre 3.

La crypte intestinale présente une structure spatiale en trois zones que nous cherchons à reproduire dans notre modèle : la niche des cellules souches à la base de la crypte, puis la zone des cellules progénitrices et enfin la zone des cellules différenciées. L'épithélium intestinal repose sur un tissu conjonctif qui participe à son fonctionnement, notamment lors de la régénération des cryptes suite à une lésion. Nous ne le représentons pas explicitement mais nous modélisons le gradient de Wnt qu'il produit.

Les voies de différenciation cellulaire dans la crypte sont très étudiées. Cela a permis d'identifier les nombreux types cellulaires épithéliaux, la coopération entre cellules de Paneth et cellules souches, ou encore l'existence de "dédifférenciation". De nombreuses interrogations persistent sur les facteurs moléculaires qui déterminent la voie de différenciation suivie par une cellule, l'existence de stades intermédiaires dans la différenciation des cellules progénitrices ou l'origine des cellules Reg4⁺. Nous en tirons le schéma simple suivant pour la différenciation, similaire à celui des autres modèles de crypte (voir sec.2.3.2 chap.3) : les cellules souches se divisent et se différencient en cellules progénitrices. Nous ne faisons pas de distinction entre les différents types de cellules progénitrices. Les cellules progénitrices se divisent et se différencient en entérocytes ou en cellules à mucus. Les cellules DCSs sont modélisées comme des cellules inertes car on ne comprend pas encore suffisamment la voie de différenciation qu'elles empruntent et les mécanismes de leur migration. Nous ignorons également pour l'instant les possibilités de dédifférenciation car il semble s'agir de phénomènes rares se produisant dans des situations pathologiques. La régulation de l'identité cellulaire dans la crypte repose en particulier sur le gradient à l'échelle de la crypte de Wnt et l'inhibition latérale locale induite par Notch. Les concentrations décroissantes de Wnt semblent entraîner la différenciation progressive des cellules (sauf pour les cellules DCSs) tandis que l'inhibition latérale permet le maintien des cellules souches et régule le partage entre cellules sécrétoires et absorbatives. Nous modélisons l'action de Wnt, mais pas celle de Notch car nous ne distinguons pas différents types de cellules progénitrices.

Le maintien de l'équilibre dynamique de l'épithélium repose sur la régulation fine de la prolifération dans la partie inférieure de la crypte et de l'extrusion dans la partie supérieure. Le rôle du canal calcique Piezo1, sensible aux contraintes mécaniques, a été mis en évidence dans la régulation de ces deux processus, mais pas à notre connaissance dans l'épithélium intestinal des mammifères. Nous considérons que ces deux phénomènes sont en partie régulés par la densité cellulaire locale. Cette hypothèse est également faite dans tous les modèles de crypte (voir partie 2.3.1 chapitre 3). Le maintien de l'organisation de la crypte repose également sur des mécanismes d'adhésion et de répulsion cellulaire,

par exemple les interactions répulsives entre les protéines membranaires Eph et ephrin. Nous ne les prenons pas en compte pour l'instant car le modèle que nous formulons sera à une dimension d'espace ce qui contraint beaucoup le mouvement des cellules. Dans notre modèle, l'effet de "tapis roulant" devra donc être obtenu par le seul effet de la pression mitotique. Cela correspond aux connaissances les plus récentes qui identifient la pression mitotique comme le principal moteur de la migration cellulaire dans la crypte. L'action d'Eph-ephrin (ou de Notch) pourrait cependant être simplement ajoutées à notre modèle qui comprend déjà des termes d'interactions entre cellules voisines.

Parmi les nombreuses interactions hôte-microbiote, nous avons mis en évidence les rôles cruciaux du butyrate, produit par les fermentations bactériennes, et du dioxygène, provenant de l'hôte. Le butyrate est métabolisé par les cellules différenciées qui consomment alors du dioxygène, ce qui permet le maintien de l'anaérobiose dans la lumière intestinale et le contrôle de certains pathogènes. Nous modélisons les concentrations dans la lumière de la crypte de ces deux éléments, et leur consommation par les cellules différenciées. L'ajout d'autres espèces chimiques comme le LPS ou le muramyl-dipeptide serait envisageable. Le butyrate est une source d'énergie pour les cellules épithéliales mais il modifie aussi d'autres aspects de la mécanique cellulaire par l'activation de HIF, de PPAR- γ ou encore une modification de l'acétylation des histones. Au final, une forte concentration de butyrate inhibe la prolifération des cellules souches et des progénitrices, et favorise la différenciation de ces cellules. Notre modèle s'arrête à l'échelle de la cellule et ne représente pas les dynamiques intracellulaires des voies de signalisation. Mais ces régulations sont prises en compte dans les taux de division et de différenciation que nous modélisons. Nous utilisons un modèle simple où le butyrate inhibe la prolifération des cellules souches, et favorise la différenciation des cellules progénitrices.

La couche de mucus sécrétée par les cellules à mucus couvre l'épithélium. La sécrétion constante de mucus est un mécanisme d'immunité innée car le mucus empêche les bactéries d'accéder aux cellules épithéliales. La vitesse de sécrétion est régulée et, si nécessaire, une sécrétion massive peut avoir lieu pour restaurer rapidement la couche de mucus et repousser les micro-organismes. Certaines bactéries se sont également spécialisées dans la dégradation du mucus. Notre modèle est centré sur le devenir des cellules épithéliales et la modélisation de la dynamique du mucus dépasse le cadre de cette thèse : le mucus n'est pas considéré dans le modèle. Mais cette entreprise nous semble intéressante (voir la discussion dans la Conclusion de la thèse).

Etat de l'art des modèles de cryptes intestinales et des interactions hôte-microbiote

La crypte colique (ou l'ensemble crypte et villosité dans l'intestin grêle) se prête bien à la modélisation. C'est un tissu modèle pour l'étude des cellules souches chez les mammifères, il est donc bien caractérisé, et un certain nombre de données quantitatives sont disponibles dans la littérature. La crypte possède une compartimentation spatiale relativement simple, qui correspond également à une structuration par types cellulaires. Le nombre de cellules, de l'ordre de 700, est à la fois suffisamment faible et suffisamment élevé pour se prêter à des formalismes de modélisations variés, allant de modèles individu-centrés à des modèles à l'échelle de la population. La migration cellulaire, le bourgeonnement, la fusion ou la fission des cryptes peuvent être analysés par des modèles de mécanique, où se posent aussi la question de l'interaction des cellules avec la matrice extra-cellulaire. Récemment, l'apparition des organoïdes intestinaux [110] qui reproduisent de nombreux phénomènes de la crypte intestinale *in vitro*, ont permis une meilleure compréhension du fonctionnement des cryptes, ont fait l'objet de travaux de modélisation, et constituent un sujet prometteur pour les interactions entre modélisation et expérimentation.

Nous présentons ici quelques-uns des modèles les plus récents sur le fonctionnement de la crypte intestinale. Dans la partie 1 p.37, nous présentons brièvement la zoologie des modèles de population de cellules en général. La partie 2 p.39 porte sur les modèles individus-centrés de crypte et donne pour chacun des phénomènes clefs du fonctionnement d'une crypte, une présentation détaillée de leur traduction *in silico*. Nous présentons également des résultats marquants de simulation issus de ces modèles. La partie 3 p.54 fait la même chose pour les modèles de densité de cellules à l'échelle de la crypte.

Jusqu'à présent, l'une des motivations principales pour la construction de ces modèles a été l'étude du cancer colorectal, caractérisé entre autres par une prolifération non-contrôlée de l'épithélium intestinal. A ma connaissance, aucun des modèles existants n'a tenté de coupler le fonctionnement de l'épithélium intestinal au microbiote, ce qui est l'objectif de cette thèse.

1. Zoologie des modèles

Un grand nombre de modèles ont été proposés pour l'étude de la crypte intestinale, rassemblés notamment dans une revue synthétique [47]. Nous nous concentrerons sur les modèles récents.

On parle de modèles individu-centrés (ou IBMs pour *Individual Based Models*, ou modèles cellule-centrés) lorsque chaque cellule de la crypte est modélisée explicitement. Supposons qu'une cellule est caractérisée par le vecteur $X = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_d(t)) \in \mathbb{R}^d$

où les d variables peuvent correspondre à la position, au type cellulaire, à la taille de la cellule ou au niveau d'expression d'un gène dans cette cellule au temps t . Pour un modèle individu-centré d'une population de N cellules, l'état du modèle à t correspond à la donnée de N vecteurs $X_1(t), \dots, X_N(t)$ où $X_i(t) \in \mathbb{R}^d$ est le vecteur décrivant la cellule i . Parmi les modèles individu-centrés, il existe encore de nombreux types de modèles (automates cellulaires, sphères chevauchantes, *cellular Potts model*,... voir [93]). Entre autres, il faut distinguer les modèles sur grille et les modèles *off-lattice* (hors grille) qui diffèrent dans la façon de traiter la position spatiale des cellules. Dans le premier cas, l'espace est discrétisé et les positions possibles pour les individus correspondent aux cases de la grille (comme sur un damier). Le déplacement des cellules se fait alors par saut entre ces positions, donc l'agencement spatial des cellules est prescrit et les distances entre cellules sont fixes. Dans le second, l'espace est continu et donc les positions des cellules aussi. Comme les interactions physiques sont cruciales dans les modèles de crypte (particulièrement pour la cancérologie) et qu'elles dépendent de la configuration spatiale des cellules, la plupart des modèles récents (notamment tous ceux que présenté ici) sont *off-lattice*.

Le formalisme des modèles individu-centrés est relativement peu contraignant. De plus, l'échelle du modèle qui est celle d'une population de cellules, d'un fragment de tissu, correspond à l'échelle de nombreuses observations expérimentales. Ces modèles se prêtent donc bien à l'intégration de connaissances biologiques. En revanche, ils sont coûteux en calculs et le manque de formalisme introduit une incertitude sur la reproductibilité des résultats qui peuvent dépendre de la méthode utilisée pour coder le modèle, ce qui complique également les comparaisons entre modèles¹. Quelques travaux ont fait l'effort de comparer ces différents IBMs de population de cellules ([38] et surtout [93]) dans des scénarios typiques : adhésion/répulsion, inhibition latérale, *etc.* Pour ces scénarios simples, les modèles ont des comportements qualitativement similaires. Les différences viennent notamment des conditions de bords qui peuvent avoir des effets inattendus dans certains modèles. Les temps de calcul sont également très différents (plus le modèle est complexe, plus il est long à simuler). Pour des scénarios plus compliqués, il me semble qu'il sera toujours possible d'adapter le type de modèle choisi pour aboutir aux résultats de simulations voulus. Mais ces modifications se font plus ou moins naturellement selon le type. Par exemple, dans les modèles sur grille, la prise en compte de la densité locale de cellules n'est pas évidente. Les modifications *ad hoc* nécessaires pour prendre en compte de nouveaux phénomènes réduisent le pouvoir explicatif du modèle. Enfin, les IBMs se prêtent difficilement à l'analyse mathématique donc leur compréhension passe par l'exploration numérique : on réalise un grand nombre de simulations impliquant un grand nombre d'individus, ce qui impose l'utilisation de descripteurs résumés pour l'analyse (valeurs moyennes, variances, *etc.*). Pour éviter ces calculs massifs, on peut chercher à directement modéliser l'évolution de ces descripteurs ce qui nous amène à l'autre grande famille de modèles : les modèles de densité de population.

Dans les modèles de densité de population, on suit l'évolution d'une fonction $n(x_1, x_2, \dots, x_d, t) \in \mathbb{R}_+$ qui représente la quantité de cellules au point (x_1, x_2, \dots, x_d) à l'instant t , les variables x_i caractérisant l'état des cellules (position, taille, *etc.*). La quantité de cellules n'est pas un nombre entier comme dans le cas des modèles individu-centrés mais un réel. On voit donc que chaque cellule n'est pas modélisée explicitement : on perd la trace

1. Pour la modélisation des cryptes, la plateforme Chaste (<https://www.cs.ox.ac.uk/chaste/index.html>) est régulièrement utilisée [37, 39, 1, 93]. Chaste est un ensemble d'implémentations open-source C++ de modèles de cellules individus-centrés, dont des modèles d'épithélium intestinal, l'idée étant de proposer un cadre unifié de modélisation, résolution numérique et représentation des résultats.

des individus. Les modèles de densité sont aussi qualifiés de modèles macroscopiques car la densité peut être interprétée comme une proportion volumique de cellules ou comme un nombre relatif de cellules de la même manière que l'on peut exprimer une quantité de matière en nombre absolu de molécules (nombre entier) ou en *mole* (réel). Par opposition, les modèles individu-centrés correspondent à l'échelle microscopique (que nous appellerons aussi l'échelle cellulaire dans le cas de la crypte) et qui est souvent l'échelle d'observation des expérimentateurs. L'avantage des modèles de densité est qu'il repose sur un formalisme mathématique simple et rigoureux ce qui enlève toute ambiguïté dans leur description, ils sont moins gourmands en temps de calcul que les IBMs et il existe de très nombreux outils mathématiques pour les étudier, parfois sans recourir à des simulations. Mais ces modèles sont très minoritaires parmi les modèles de crypte. En effet, la question principale qui a animé la communauté est le comportement des cellules souches en lien avec l'apparition du cancer colorectal. Or le nombre de cellules composant la niche des cellules souches est faible et la position précise de chaque cellule y est importante, notamment pour comprendre la compétition entre cellules (voir 2.5 p.49). Dans ce contexte, les modèles de densités ne sont pas nécessairement les mieux adaptés car ils modélisent le système à grande échelle. L'accroissement des connaissances sur le fonctionnement de la crypte à l'échelle microscopique a donc sans doute contribué à l'essor des IBMs qui sont l'essentiel des modèles de crypte publiés récemment.

Certains travaux associent un modèle individu-centré pour les cellules et des modèles de densité pour les concentrations de molécules qui interagissent avec les cellules (dans [93], les niveaux d'activation intracellulaire de Notch et Delta ou la concentration extracellulaire d'un morphogène). On peut également essayer de faire le lien entre un modèle microscopique et un modèle macroscopique par un changement d'échelle, c'est-à-dire de définir à l'aide d'outils mathématiques un modèle macroscopique qui modélise le comportement de nombreuses particules microscopiques se comportant selon le modèle microscopique donné [86]. C'est un problème qui intéresse de nombreux mathématiciens, physiciens et biologistes, et c'est l'un des aspects de ma thèse.

2. Les modèles cellule-centrés

Comme mentionné dans la partie précédente, les modèles cellule-centrés permettent d'intégrer assez finement les phénomènes importants de la dynamique des cryptes. Dans cette partie, je présenterai comment est pris en compte dans ces modèles la géométrie des cellules (2.1 p.39), la structure des cryptes (2.2 p.40), le déroulement et la régulation du destin cellulaire (2.3 p.41) et les interactions mécaniques (2.4 p.44). Enfin, nous présenterons des résultats de simulation marquants obtenus par ces modèles (2.5 p.49).

2.1. Forme des cellules et contacts entre cellules

Pour capter les interactions entre cellules adjacentes, il faut définir les contacts entre cellules ce qui nécessite de leur attribuer une forme. Il faut distinguer la forme des cellules au repos (ou forme de consigne) c'est-à-dire la forme d'une cellule isolée et la forme réalisée. La forme au repos est paramétrée par une constante a (le diamètre d'une cellule sphérique ou la distance d'équilibre entre deux cellules). La forme réelle dépend de a et des interactions physiques avec l'environnement, notamment les contacts entre cellules et les forces qui en découlent. Deux types de modèles sont majoritairement utilisés dont

une illustration est donnée fig.1 p.41. Lorsque le modèle est en 2D, il s'agit souvent de diagrammes de Voronoï : les cellules ont une forme polygonale. En 3D, ce sont plutôt des sphères chevauchantes (*overlapping spheres*). Les diagrammes de Voronoï se sont révélés fructueux pour représenter l'organisation d'un épithélium monocouche dense (*packed*) projeté en 2D [106]. Les cellules sont repérées par la position de leurs centres $x_i(t)$ et la forme de chaque cellule est déterminée par le diagramme de Voronoï construit autour des points $x_i(t)$. Les contacts entre cellules correspondent à la triangulation de Delaunay duale. Le pavage obtenu ressemble de manière frappante au pavage hexagonal d'un épithélium jointif observé *in vivo*. Cependant, il est difficile d'avoir un contrôle sur la forme des cellules (sur l'évolution du volume d'une cellule par exemple) et des formes pathologiques peuvent apparaître. Les diagrammes de Voronoï compliquent également l'écriture mathématiques des modèles et augmentent les temps de calcul, nous ne les utiliserons pas. Avec les sphères chevauchantes, chaque cellule est modélisée par une sphère, repérée par la position de son centre $x_i(t)$ et son rayon $R_i(t)$. Les cellules sont en contact lorsque la distance entre leurs centres est égale à a ou $1,5a$ selon les modèles.

2.2. Forme de la crypte

La forme de la crypte ressemble à un tube à essai évasé. Cette forme contraint l'agencement des cellules, notamment dans la niche des cellules souches, et donc le fonctionnement de la crypte, par exemple les dynamiques clonales (voir partie 2.5.3). L'organisation selon l'axe z (axe entre la base de la crypte et la lumière intestinale) est elle fortement liée aux interactions avec le microbiote. Le modélisateur doit donc se poser la question de la description géométrique de la crypte.

On peut choisir une géométrie déformable ou non selon les objectifs. Une façon simple de modéliser une crypte fixe est de considérer un cylindre circulaire droit de hauteur z_{max} , z_{max} étant la profondeur d'une crypte. On simule cette géométrie en déchirant le cylindre : on obtient un pavé de \mathbb{R}^2 avec des conditions de bords périodiques sur les bords de droite et de gauche ((A) fig.1 p.41). Pour mieux modéliser la forme du fond de la crypte, on peut coller une demi-sphère à la base du cylindre pour obtenir un tube à essai ((B) fig.1). On peut encore aller plus loin car la base de la crypte n'est en fait pas sphérique mais plus aplatie et les parois de la crypte ne sont pas verticales. A partir de l'analyse d'images de microscopie, le modèle de [17] définit le rayon r de la crypte selon la hauteur z (la crypte est supposée à symétrie radiale) par

$$r(z) = r_0 \left(1 + \lambda_1 \cos\left(2\pi \frac{z}{z_0} + \frac{\pi}{2}\right) \right) \sqrt{\frac{2}{\pi} \arccos\left(\left(\frac{z}{z_0}\right)^{\lambda_2}\right)}$$

et, dans [39], $r(z)$ est un polynôme de degré 5. La frontière du domaine qui correspond au fond de la crypte est infranchissable pour les cellules. La frontière qui correspond au sommet de la crypte est infranchissable dans le cas du côlon mais pas dans le cas de l'intestin grêle, où elle correspond à la jonction crypte-villosité. Les cellules peuvent être contraintes de se déplacer dans l'épithélium, le long de la membrane basale, ou on peut modéliser l'adhésion des cellules à la membrane basale (voir 2.4.3). Les cellules peuvent alors s'en éloigner ou s'en rapprocher.

Les travaux qui analysent la morphogénèse de la crypte (*in vivo* ou dans des organoïdes) n'assignent pas une forme fixe à la membrane basale, mais en font un compartiment déformable qui interagit mécaniquement avec les cellules [37, 18] (voir parties 2.4.3 et 2.5.1). Dans ce cas, la forme qu'adopte l'épithélium permet de valider ou non le

modèle. Les seuls modèles à notre connaissance où apparaissent explicitement les cellules stromales (ou le Matrigel dans le cas des organoïdes) ne sont pas en 3D mais en 2D. Ils considèrent une coupe longitudinale de crypte [37] ((C) fig.1) ou une coupe d'organoïde [1].

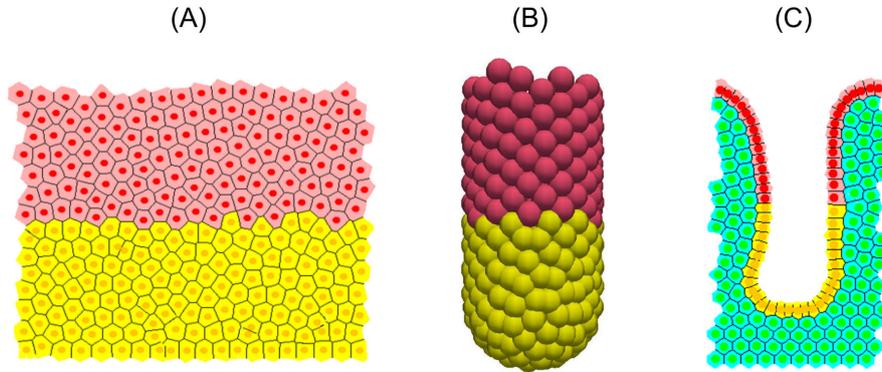


FIGURE 1. **Différents modèles de cryptes individu-centrés.** (A) : diagramme de Voronoï dans un cylindre, (B) : sphères chevauchantes dans un tube à essai, (C) : diagramme de Voronoï dans une coupe longitudinale de crypte. En jaune : cellules souches, rouge : cellules différenciés, vert : cellules stromales. Reproduit avec permission de [38].

2.3. Modélisation du destin cellulaire

On désigne par destin cellulaire la suite de cycles cellulaires qu'une cellule opère au cours de son existence, et le processus de différenciation qui l'accompagne. Plus précisément, un cycle cellulaire correspond à la division et à la croissance cellulaire ayant lieu entre chaque division, et la différenciation correspond à la transformation d'une cellule indifférenciée (souche ou progénitrice) en cellule différenciée (entérocyte par exemple). La régulation de ces phénomènes est en réalité extrêmement complexe et repose sur les interactions entre cellules voisines et sur des variables environnementales régulées par l'hôte ou le microbiote.

2.3.1. Cycle cellulaire

Les cellules souches et progénitrices se divisent pour assurer le renouvellement de l'épithélium. Dans les modèles étudiés, la durée de chaque cycle cellulaire entre deux divisions est souvent une variable aléatoire. Elle peut-être tirée dans une loi uniforme [37, 38] ou dans une loi Gamma (pour modéliser une succession d'étapes indépendantes de même loi exponentielle qui pourraient correspondre à différentes phases du cycle cellulaire) [17, 18, 119, 120]. La loi de la durée du cycle cellulaire (et donc les taux de prolifération) est en général la même pour toutes les cellules sauf dans [39] où la durée du cycle décroît linéairement avec la concentration en Wnt (voir sec.2.3.3). Cela correspond au fait que les progénitrices se divisent plus rapidement que les cellules souches et cette hypothèse semble améliorer les résultats de simulations. Pour modéliser la croissance cellulaire, les modèles supposent en général que la taille de consigne des cellules filles créées est inférieure à celle d'une cellule mature. Au cours du cycle cellulaire, cette taille de consigne croît linéairement jusqu'à ce qu'elle atteigne la taille standard à la fin du cycle.

De manière intéressante, tous les modèles utilisent un mécanisme d'inhibition de la prolifération par la densité cellulaire (inhibition de contact), car autrement le système atteint un état stationnaire saturé où une division donne immédiatement lieu à l'expulsion d'une cellule proche. Lorsque la taille réelle d'une cellule est en-dessous d'un seuil, on suspend la croissance de la taille de consigne [17, 39]. Or, tant que la taille de consigne de la cellule n'a pas atteint la taille d'une cellule mature, on considère que le cycle cellulaire est en pause et la cellule ne peut pas se diviser.

Dans un épithélium qui se renouvelle normalement, la mort des cellules se fait par anoikis : la cellule meurt lorsqu'elle perd contact avec la matrice extracellulaire. Une cellule poussée par ses voisines hors de l'épithélium et n'étant plus en contact avec la membrane basale est donc considérée comme morte. Pour les modèles de crypte de l'intestin grêle [17, 119], les cellules peuvent sortir du domaine au niveau de la frontière qui correspond à la jonction crypte-villosité. Elles sont alors retirées de la simulation ce qui correspond à une condition de pression nulle sur cette frontière.

2.3.2. Différenciation

L'épithélium intestinal est composé de différents types cellulaires aux fonctions complémentaires. Quelles sont les voies de différenciation suivies à partir des cellules souches et comment se régulent les populations de chaque type de cellule sont des questions essentielles dans la compréhension des cryptes. La plupart des modèles tentent donc de rendre compte de ces phénomènes.

Le modèle de différenciation cellulaire le plus simple considère deux états cellulaires : indifférenciée et différenciée [76, 1]. On définit une probabilité p constante pour qu'une cellule indifférenciée, lorsqu'elle se divise, produise une cellule-fille différenciée (division asymétrique) . Si on considère des types cellulaires aux propriétés physiques différentes, la proportion finale de cellules différenciées dans la population dépend de p mais ne lui est pas forcément égale [1]. Ce schéma simple est utilisé pour modéliser les stades précoces de développement d'un organoïde pour lequel le milieu environnant chaque cellule est homogène.

Une modélisation plus complexe est le modèle de *pedigree* [39]. Lors de sa naissance, on attribue à la cellule un nombre de divisions (symétriques ou non) qu'elle effectuera avant de se différencier en un type cellulaire donné, c'est-à-dire que l'on fixe le destin de la cellule.

Il est également possible de prendre en compte l'action de facteurs de transcription (voir sec. 2.3.3). Le type cellulaire dépend alors des niveaux d'activation des voies de signalisation associées à chacun de ces facteurs. Le modèle le plus riche [17] considère 5 types cellulaires : cellules souches, progéniteurs sécrétoires et progéniteurs absorbifs, entérocytes, cellules de Paneth et cellules en gobelet. Dans ce modèle, l'identité cellulaire est déterminée par les niveaux d'activation des voies Notch et Wnt tels que présentés fig.2. La distinction entre les différents niveaux d'activation correspond à des seuils et la cellule change d'identité dès que l'activation de l'une de ses voies de signalisation franchit l'un de ces seuils. Le phénomène de différenciation n'est donc ici pas aléatoire, il est le reflet des niveaux d'activation des voies de signalisation. De plus, les auteurs de [17] font l'hypothèse importante que la différenciation est réversible c'est-à-dire qu'une cellule peut faire une transition entre n'importe quels états tant qu'elle n'est pas différenciée

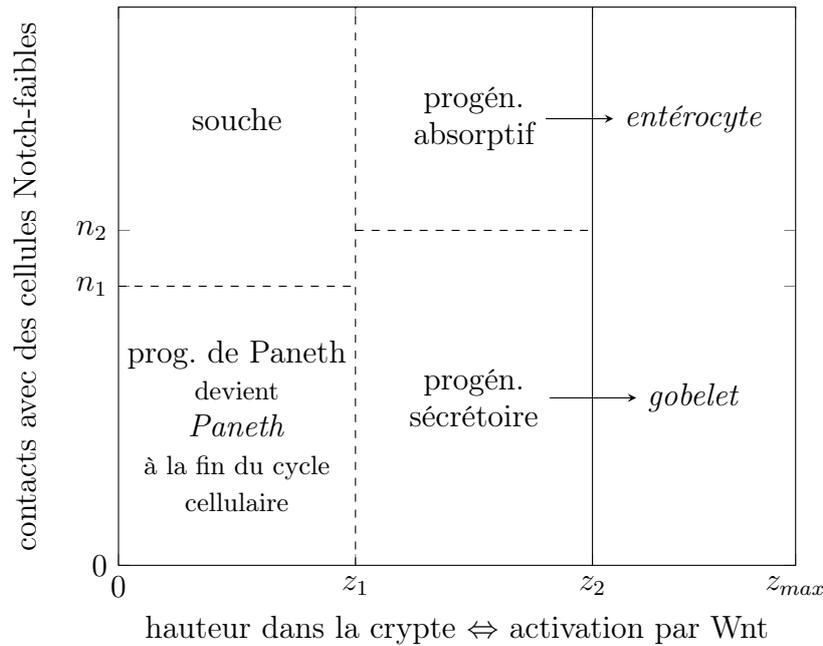


FIGURE 2. **Modèle d'identité cellulaire de [17]**. La différenciation entre deux types est réversible lorsqu'ils sont séparés par ---. Les types cellulaires en *italique* sont les stades de différenciation terminale (irréversible). Les constantes n_1 et n_2 représentent le seuil d'activation séparant cellules Notch-faibles et Notch-fortes (cf. partie 2.3.3)

terminalement : un progéniteur absorbif peut se "dédiérencier" en cellule souche par exemple. Cela permet au système de retourner à l'équilibre lorsque l'on détruit certains types cellulaires [17]. Ce modèle de différenciation cellulaire réversible est corroboré par des expérimentations récentes (voir 2.1 chapitre 1).

On l'a dit, le modèle de [17] suppose que les cellules sont susceptibles de changer d'identité instantanément et quelle que soit l'avancée dans le cycle cellulaire, du moment qu'un seuil est franchi dans l'activation de Notch ou Wnt. Or en réalité, la sensibilité des cellules aux signaux de la niche varie selon le stade du cycle cellulaire et est maximale lors de la phase G1 (juste après la mitose) [31]. D'où un autre modèle de différenciation proposé par [39]. L'identité d'une cellule est déterminée à sa naissance et se maintient jusqu'à la fin du cycle cellulaire courant. C'est alors que se produit la différenciation. Cette hypothèse améliore en effet les performances du modèle par rapport à la différenciation instantanée [39].

En plus des propriétés liées au destin cellulaire, le rôle de différences dans les propriétés mécaniques des types cellulaires a également beaucoup attiré l'attention des modélisateurs (voir 2.5). D'autres différences de comportement, liées à l'immunité ou au métabolisme par exemple, n'ont jamais été modélisées à notre connaissance.

2.3.3. Régulateurs du destin cellulaire

Dans le cadre de la crypte, les travaux de modélisation ont, à notre connaissance, portés sur deux voies de régulation : Notch et Wnt.

La concentration de Wnt est représentée par une variable qui dépend uniquement de la hauteur z dans la crypte, et notamment qui est constante en temps. Dans les travaux [37, 38, 39], il s'agit simplement d'un gradient linéaire décroissant. Dans le modèle [17], elle est déterminée par la courbure locale de la membrane basale, qui ne dépend elle-même que de z et est aussi décroissante. L'activation de la voie de signalisation Wnt dans les cellules à l'altitude z est alors égale à la concentration en Wnt à cette altitude.

On fait dépendre l'activation de la voie Notch sur le type des cellules voisines selon le principe de l'inhibition latérale [17, 119, 120] (voir sec. 2.3 chap.1). Les cellules de la voie sécrétoire (progéniteurs sécrétoires, cellule de Paneth et en gobelet) ont un niveau d'activation de la voie Notch bas et présentent des ligands Notch. Un contact avec une cellule de la voie sécrétoire active donc la voie Notch. Le niveau d'activation total de la voie Notch dans la cellule i est alors

$$c_{N,i}(t) = \sum_j \delta_{i,j}(t) c_{LN,j}$$

où $\delta_{i,j}(t)$ vaut 1 lorsque les cellules i et j sont en contact, 0 sinon, et $c_{LN,j}$ est la concentration en ligands Notch de la cellule j qui est une constante dépendant du type cellulaire de j (> 0 pour les cellules de la voie sécrétoire, $= 0$ sinon). Dans ce cas, un seuil d'activation séparant cellules Notch-faibles et Notch-fortes (n_1 et n_2 dans la fig.2) correspond à un nombre de contacts à établir avec des cellules présentatrices de ligands (Notch-faibles).

Dans le cas des modèles d'organoïdes qui portent non pas sur des cryptes matures mais sur des cryptes en croissance [18, 120], l'activation de Wnt dépend également du type des cellules voisines. En effet, ces modèles représentent des organoïdes de l'intestin grêle où les cellules de Paneth sont sécrétrices de Wnt (contrairement aux DCSs du côlon). *In vivo*, les cellules stromales sont également source de Wnt mais *in vitro*, si le Wnt n'est pas ajouté au milieu de culture, c'est uniquement le nombre de contact avec des cellules de Paneth qui détermine l'activation de Wnt.

En résumé de cette partie, on modélise en général la durée et le nombre de cycles cellulaires via des variables aléatoires qui prennent en compte l'impact de la densité locale de cellules. La différenciation est également aléatoire pour les cas simples mais les modèles plus complexes tentent de prendre en compte la régulation exercée par l'environnement de la cellule (position dans la crypte ou état des cellules voisines). Dans ces cas, la différenciation se fait de manière déterministe.

2.4. Modélisation du comportement mécanique des cellules et de la membrane basale

Le fonctionnement de la crypte intestinale repose sur plusieurs mécanismes biophysiques intéressants. Notamment l'invagination de l'épithélium qui en premier lieu permet la formation des cryptes, ou la migration des cellules vers la lumière intestinale sur laquelle nous reviendrons sec. 2.5. Deux compartiments aux propriétés physiques différentes sont impliquées : les cellules épithéliales et la matrice extracellulaire (MEC), plus spécifiquement la membrane basale. L'une des spécificités de la crypte est l'interaction entre ces deux compartiments. Ce couplage a également été étudié par des modèles continus en densité de cellules (voir sec. 3).

2.4.1. Le régime non-inertiel

A l'échelle de la crypte, pour modéliser les interactions entre cellules ou entre cellules et matrice extra-cellulaire (MEC), on utilise les lois de Newton en régime non-inertiel :

$$\underbrace{ma(t)}_{\text{terme inertiel}} = -\eta v(t) + \sum F(x(t))$$

avec $x(t)$ la position de l'objet (le centre de la cellule par exemple), $v(t)$ sa vitesse, $a(t)$ son accélération et $\sum F(x(t))$ la somme des forces extérieures. L'hypothèse du régime non-inertiel revient à négliger les phases d'accélération, la force de frottements ($-\eta v(t)$) étant importante, elle prend très vite le pas sur le terme inertiel dans le bilan des forces. Cette hypothèse se justifie par le raisonnement suivant, dans ce cas appliqué à la nage des microorganismes [100] :

"For the animals that we're going to be talking about, [...], it's [le nombre de Reynolds] about 10^{-4} or 10^{-5} . [...] In water where the kinematic viscosity is 10^{-2} cm/sec these things move around with a typical speed of $30 \mu\text{m/sec}$. If I have to push the animal to move it, and suddenly I stop pushing, how far will it coast before it slows down? The answer is about 0.01 nm . And it takes it about $0.6 \mu\text{sec}$ to slow down. I think this makes it clear what low Reynolds number means. Inertia plays no role whatsoever. [...] what you are doing at the moment is entirely determined by the forces that are exerted on you at that moment, and by nothing in the past."

La seconde loi de Newton est alors remplacée par l'équilibre instantanée des forces :

$$(1) \quad \eta \frac{dx(t)}{dt} = \sum F(x(t)).$$

On obtient donc une équation du premier ordre pour $x(t)$.

2.4.2. Interactions entre cellules

Les cellules épithéliales peuvent adhérer les unes aux autres, ce qui permet la formation d'un épithélium jointif nécessaire à l'effet barrière ; ou se repousser, ce qui permet de réguler la densité et participe à la migration. Cela peut être mimé simplement en liant les cellules par des ressorts [37]. Soient $x_{i,j}(t)$ la distance entre le centre des cellules i et j , $\hat{x}_{i,j}(t)$ le vecteur unitaire allant de $x_i(t)$ vers $x_j(t)$, μ une constante de raideur et a la taille d'une cellule isolée. Si les deux cellules sont en contact, la force exercée par la cellule j sur la cellule i est

$$(2) \quad F_{i,j}(t) = \mu(x_{i,j}(t) - a)\hat{x}_{i,j}(t).$$

Une force plus complexe est utilisée dans [39] :

$$(3) \quad F_{i,j}(t) = \begin{cases} \mu a \ln\left(\frac{x_{i,j}(t)}{a}\right) \hat{x}_{i,j}(t) & \text{si } x_{i,j}(t) \leq a, \\ \mu(x_{i,j}(t) - a) \exp\left(-\alpha \frac{x_{i,j}(t) - a}{a}\right) \hat{x}_{i,j}(t) & \text{si } a \leq x_{i,j}(t) \leq 1,5a. \end{cases}$$

Dans ces deux cas, les interactions sont attractives lorsque les cellules sont en contact mais à une distance supérieure à a et répulsive autrement. Cependant, la première force est linéaire en $x_{i,j}(t)$ et donc deux cellules peuvent théoriquement être très proche l'une de l'autre, voir à la même position. Dans le second cas, la force explose lorsque $x_{i,j}(t) \rightarrow 0$ ce qui permet de limiter la compression des cellules.

Une approche nettement plus compliquée modélise les cellules comme des sphères élastiques [48, 17, 18, 120]. Dans ce cas, chaque cellule est représentée par sa position $x_i(t)$ dans l'espace tridimensionnel, son rayon $R_i(t)$ et il y a contact entre deux cellules lorsque $x_{i,j}(t) \leq R_i(t) + R_j(t)$. La physique des contacts entre cellules est modélisée par trois forces :

- les cellules adhèrent les unes aux autres. L'énergie associée à l'adhésion des cellules i et j $W_{i,j}^A$ est proportionnelle à la surface de contact entre les deux cellules (surface du disque d'intersection entre deux sphères) :

$$(4) \quad W_{i,j}^A = \epsilon S^{i,j} \quad \text{avec} \quad S^{i,j} = \pi \left(R_i^2 - \left(\frac{R_i^2 - R_j^2 + x_{i,j}^2}{2x_{i,j}} \right)^2 \right),$$

ϵ correspond à l'énergie d'adhésion par unité de contact entre cellules et $S^{i,j}$ est la surface de contact entre les cellules.

- Un contact entraîne un aplatissement des cellules au niveau de la zone de contact. L'énergie associée à cette déformation $W_{i,j}^D$ est calculée selon le modèle de Hertz pour un solide élastique homogène et isotrope (ce modèle fait l'hypothèse que les déformations considérées sont petites par rapport à la taille de l'objet) :

$$(5) \quad W_{i,j}^D = \frac{2(R_i + R_j - x_{i,j})^{5/2}}{5D} \sqrt{R_i R_j / (R_i + R_j)}$$

avec $D = \frac{3}{2} \left(\frac{1 - \nu^2}{E} \right),$

E le module de Young et ν le coefficient de Poisson de la cellule.

- Le volume des cellules change suite aux contacts. En plus des changements de forme, le modèle considère les changements de volume en les associant à une énergie de compression ou de dilatation uniforme W_i^K .

$$(6) \quad W_i^K = -\frac{K}{2V_i^T} (V_i^T - V_i^A)^2 \quad \text{avec} \quad V_i^A = V_i(R_i) - \sum_j \Delta V_{i,j}^C$$

et $\Delta V_{i,j}^C = \frac{\pi}{3} \left(R_i - \frac{R_i^2 - R_j^2 + x_{i,j}^2}{2x_{i,j}} \right)^2 \left(2R_i + \frac{R_i^2 - R_j^2 + x_{i,j}^2}{2x_{i,j}} \right)$

K est le module d'élasticité isostatique, V_i^T est le volume cible que la cellule aurait si elle était isolée (sphère de diamètre a) et V_i^A est le volume réel de la cellule qui dépend de son rayon moins les chevauchements $\Delta V_{i,j}^C$ avec les cellules voisines j . On rappelle que la formule pour calculer le volume d'une sphère tronquée de rayon R de hauteur h est $\frac{\pi}{3} h^2 (3R - h)$.

Les forces sont obtenues en dérivant les potentiels W , par rapport à $x_i(t)$ ou $R_i(t)$ pour déterminer l'évolution de l'un ou de l'autre. La force d'adhésion est initialement attractive et devient répulsive lorsque les cellules sont trop proches, les forces de résistance à la déformation et de résistance à la compression sont répulsives. De plus, la force d'adhésion $\frac{\partial W_{i,j}^A}{\partial x_{i,j}}$ explose lorsque $x_{i,j} \rightarrow 0$.

De plus, les travaux [48, 17, 18, 120] apportent une modification à (1) pour prendre en compte les frottements entre cellules :

$$(7) \quad \eta_{BM} \frac{dx_i}{dt} + \sum_j \overbrace{\eta_C S^{i,j} \left(\frac{dx_i}{dt} - \frac{dx_j}{dt} \right)}^{\text{frottements entre cellules}} = \sum_j \frac{\partial(W_{i,j}^A + W_{i,j}^D + W_i^K)}{\partial x_{i,j}} \hat{x}_{j,i}$$

$$(8) \quad \eta_{VO} \frac{dR_i}{dt} + \sum_j \overbrace{\eta_C S^{i,j} \left(\frac{dR_i}{dt} + \frac{dR_j}{dt} \right)}^{\text{frottements entre cellules}} = \frac{\partial W_i^K}{\partial R_i} + \sum_j \frac{\partial(W_{i,j}^A + W_{i,j}^D)}{\partial R_i}$$

Les paramètres η correspondent à des coefficients de friction (avec la membrane basale, entre cellules ou comme résistance à une variation du volume cellulaire) et induisent donc une résistance à la déformation très naturelle même si elle n'est pas forcément caractérisé par des mécanismes.

2.4.3. Rhéologie de la membrane basale et interactions avec les cellules

Le rôle de la matrice extracellulaire et plus particulièrement de la membrane basale dans les modèles est de maintenir l'épithélium dans une forme de crypte (approximativement un tube à essai évasé). Elle a également un rôle régulateur puisque lorsqu'une cellule perd contact avec la membrane basale, elle meurt par anoikis (voir 2.3.1 p.41) et est retirée de la simulation.

Dans [17], la forme de la crypte est estimée à partir d'observations microscopiques par une surface bidimensionnelle (voir 2.2). La membrane basale est modélisée comme un réseau triangulaire fixe dessiné sur cette surface où la dimension maximale des mailles est petite devant la taille des cellules, si bien que le réseau possède 30 000 nœuds. Les arrêtes du réseau représentent alors les fibres de polymères composant la membrane basale. Lorsque la distance entre le centre de la cellule i et le nœud j $x_{i,j}$ est plus petite que R_i , l'interaction suit le potentiel :

$$(9) \quad W_{i,j}^{BM} = \frac{\epsilon}{N_i^{\text{knot}}} \left(\alpha \ln \left(\frac{x_{i,j}}{R_i} \right) - \frac{x_{i,j}}{R_i} \right)$$

avec ϵ l'énergie maximale d'interaction, α une constante *ad hoc* et N_i^{knot} le nombre de nœuds qui interagissent avec la cellule i (ce terme permet donc de garder la force exercée par la membrane basale à peu près constante). La force qui en dérive est fortement répulsive pour les petites distances et devient attractive lorsque la distance augmente. Cette force permet de faire adhérer les cellules à la membrane basale et de maintenir la géométrie d'une crypte intestinale.

D'autres modèles ne considèrent pas que la géométrie des cryptes est fixée, et modélisent la MEC comme un compartiment dynamique. Dans [37], les cellules stromales exercent une force de courbure sur les cellules épithéliales uniquement. Plus précisément, lorsqu'elles sont en contact (voir fig.3 p.48), la cellule stromale j exercent sur la cellule épithéliale i la force de rappel

$$(10) \quad F_{i,j}^{BM}(t) = \beta(\kappa_{i,j}(t) - \kappa)\hat{x}_{j,i}(t)$$

où β est un paramètre d'intensité, κ la courbure de consigne de la membrane basale et $\kappa_{i,j}(t)$ une approximation discrète de la courbure de la membrane basale au niveau de la cellule.

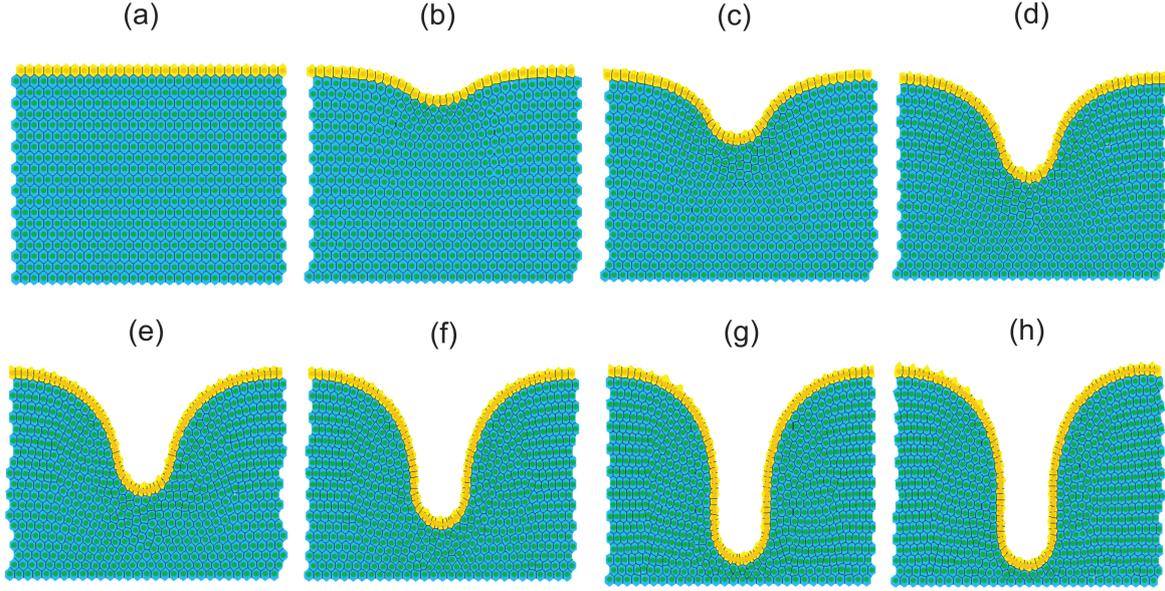


FIGURE 3. **Déformation de l'épithélium au cours du temps sous l'action de la membrane basale** [37]. En bleu : les cellules stromales, en jaune : les cellules épithéliales. Reproduit avec permission de [37].

Une modélisation dynamique de la membrane basale est également introduite par [18] pour étudier la formation de cryptes dans un organoïde (voir 2.5.1 p.49). Les auteurs repartent du modèle de [17] où la membrane basale était indéformable. Ils considèrent que les arrêtes du réseau triangulaire représentant la membrane basale sont des polymères capables d'étirement et de flexion. Chaque polymère i est composé d'un nombre n_i de segments. Les points de la membrane basale dont on suit l'évolution sont les extrémités des segments de polymères. On associe à chaque segment k l'énergie élastique

$$(11) \quad W_k^{el} = \frac{K_{el}}{2} (l_k - l_{k,0})^2$$

où $l_{k,0}$ est la longueur intrinsèque du segment. Aux paires de segments k et l voisins d'un même polymère, on associe l'énergie de flexion

$$(12) \quad W_{k,l}^b = K_b(1 - \cos(\gamma_{k,l}))$$

où $\gamma_{k,l}$ est l'angle formé par les segments k et l . Enfin, une énergie de courbure est associée aux paires de mailles adjacentes n et m :

$$(13) \quad W_{n,m}^c = K_c(1 - \cos(\alpha_{n,m} - \alpha_0))$$

où $\alpha_{n,m}$ est l'angle formé par les normales aux deux mailles, α_0 est la consigne qui vaut 0 sauf pour les mailles en contact avec des cellules de Paneth (voir 2.5.1). De plus, chaque point de la membrane basale interagit avec les cellules voisines selon l'énergie (9). La membrane basale évolue ensuite en minimisant la somme de ces énergies (équation (7)). Lorsqu'une maille du réseau dépasse une taille critique, elle est divisée en quatre nouvelles mailles et on considère que les segments formant les quatre mailles filles ainsi que la maille mère sont au repos (les longueurs intrinsèques $l_{i,0}$ sont fixées à $l_i(t)$). Lorsqu'une maille du réseau passe sous une valeur critique, elle est détruite et les segments impliqués fixés au repos. Ainsi, la membrane basale est susceptible de croître ou de rétrécir. Le choix des paramètres est délicat car si la constante élastique K_{el} dans (11) est trop faible par rapport à la constante de courbure K_c dans (13), le réseau va avoir tendance à croître spontanément dans les zones où il est courbe pour diminuer son énergie de courbure. A

l'inverse, si K_{el} est trop élevée les cellules ne peuvent pas étirer la matrice et la croissance de l'organoïde est bloquée.

On a vu dans cette partie que des modèles physiques très différents sont utilisés. Ces modèles associent des forces identifiées rigoureusement dans des cadres plus généraux et des forces *ad hoc*, dans un but de simplification ou parce que les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore suffisamment connus. L'introduction dans ces modèles de propriétés mécaniques dépendant du type cellulaire leur donne un intérêt supplémentaire, ce que nous allons voir maintenant.

2.5. Quelques expériences *in silico*

Nous présentons maintenant le comportement de ces modèles. En particulier, nous allons voir qu'ils ont été utilisés pour étudier les mécanismes biophysiques permettant la formation des cryptes, l'impact d'une dérégulation des voies de signalisation Notch et Wnt, et le mode de compétition des cellules souches.

2.5.1. *Cryptogénèse*

La formation de la crypte à partir d'un épithélium plat, d'un organoïde sphérique homogène ou par division d'une crypte mère est intrigante : comment apparaît une structure dans un tissu initialement homogène et sans influences extérieures (les physiiciens parlent de rupture de symétrie et d'auto-organisation [112]) ? De plus, dans le cas des cancers colorectaux, la fission des cryptes mutantes est intensifiée ce qui participe à la formation d'une tumeur. La cryptogénèse a été modélisée dans le contexte de l'hôte [37, 76] ou *in vitro* sur des organoïdes [76, 18, 120].

Un modèle simple de la situation *in vivo* est présenté dans [37] en 2D sur un domaine qui correspond à une coupe transversale de l'ensemble épithélium et du stroma sous-jacent. Une rangée de cellules épithéliales repose sur les cellules stromales. Seules les cellules épithéliales sont susceptibles de se diviser, et toutes les cellules interagissent entre elles par des ressorts hookéens ((2) p.45). Une force de courbure du type (10) est appliquée à un épithélium initialement plat. La courbure κ est non-nulle sur la portion centrale de l'épithélium et nulle sur les bords. Cet épithélium est alors capable de comprimer et déplacer les cellules stromales sous-jacentes et l'état d'équilibre dynamique final a une forme de crypte comme le montre la fig.3 p.48. Le stroma sur lequel repose l'épithélium est cependant hypertrophié par rapport à des situations biologiques. Lorsque la division cellulaire est localisée à la base de la crypte, régulée par l'inhibition de contact, et que l'on ajoute un phénomène d'apoptose aléatoire au sommet de la crypte, les cellules se mettent à migrer de la base vers le sommet de la crypte. Le fonctionnement de ce "tapis roulant" est donc obtenu sans recourir à une force de migration active.

Des expériences sur les organoïdes ont mis en évidence le rôle des cellules de Paneth qui semblent agir comme un germe initiant la formation de la crypte [112]. Il a été déterminé expérimentalement que les cellules de Paneth sont plus rigides et adhèrent davantage à la matrice extracellulaire [76] et elles impactent clairement la morphologie de la crypte comme le montre la fig.4. Pour modéliser le phénomène de bourgeonnement d'une crypte dans un organoïde, on attribue ainsi aux cellules de Paneth des propriétés physiques différentes de celles des autres cellules épithéliales.

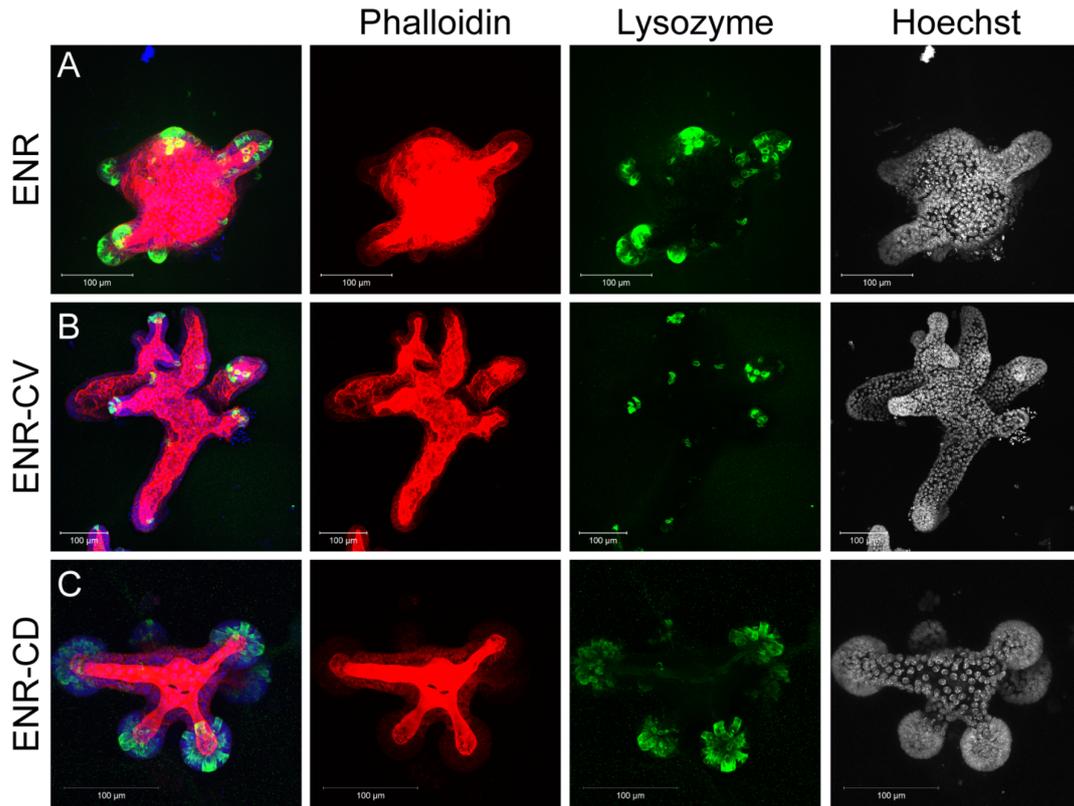


FIGURE 4. **Impact des cellules de Paneth sur la morphologie d'un organoïde.** ENR : milieu de culture standard, ENR-CV : milieu qui augmente le nombre de cellules souches $Lgr5^+$, ENR-CD : milieu qui augmente le nombre de cellules de Paneth. Reproduit avec permission de [76].

Par exemple, le modèle d'interactions physiques [37] décrit au paragraphe précédent est également utilisé pour étudier le bourgeonnement dans une coupe transversale d'organoïde [76, 1]. Le domaine est initialement formé d'une couronne circulaire de cellules épithéliales indifférenciées entourées de cellules stromales (qui correspondent alors au Matrigel ; voir figure 5). On considère qu'il y a fission lorsque la circularité de la couche épithéliale tombe sous un seuil. A chaque division, une cellule indifférenciée peut se diviser de manière asymétrique pour donner naissance à une cellule de Paneth avec une probabilité p . Les cellules de Paneth sont rendues plus rigides que les cellules souches en augmentant la rigidité μ du ressort reliant deux cellules en contact, si l'une [1] (ou les deux [76]) des cellules est de Paneth. Lorsque la couronne de cellules épithéliales est uniquement composée de cellules souches, la croissance se fait en maintenant une forme circulaire pour un choix raisonnable de paramètres. Des bourgeons apparaissent lorsque l'on introduit les cellules de Paneth plus rigide et la probabilité de fission augmente avec leur proportion ou leur rigidité. Les auteurs de [1] examinent également l'effet d'une plus grande adhésion des cellules de Paneth en augmentant le coefficient de friction général η dans l'équation du bilan des forces (1). Cela augmente également le taux de fission mais dans une moindre mesure que la rigidité. On voit dans la fig. 5 qu'une crypte semble démarrer lorsqu'une zone riche en cellules de Paneth se brise au niveau d'une cellule indifférenciée. Ce mécanisme ne semble cependant pas correspondre à ce qui se passe dans les organoïdes où c'est une cellule de Paneth qui vient rompre l'homogénéité mais s'apparente davantage à ce qui est observé lors d'une fission de crypte.

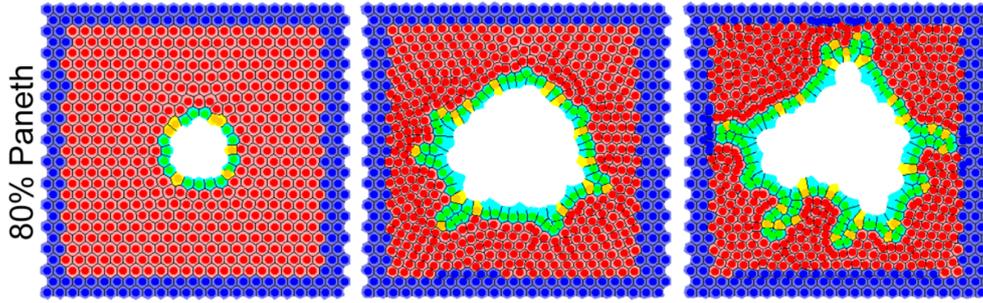


FIGURE 5. **Cryptogénèse dans un organoïde.** En jaune : cellules $Lgr5^+$, en bleu clair : cellules de Paneth, en rouge : Matrigel. Reproduit avec permission de [76].

Tandis que le modèle précédent suppose que les cellules souches et de Paneth sont affectées de la même manière par la force de courbure, un modèle plus complexe et plus performant de développement met en avant une interaction entre courbure et cellules de Paneth [18, 120]. Cependant, l'hypothèse que la différenciation en cellule de Paneth nécessite une courbure du substrat reposait sur le fait qu'il n'était pas possible d'établir une culture d'épithélium intestinal avec un renouvellement des cellules sur un substrat plat. Depuis la parution de ces articles, ce type de culture semble avoir été réalisé en augmentant la rigidité du Matrigel qui sert de support aux cellules [2], ce qui ouvre la voie pour de nouveaux travaux de modélisation.

Dans les travaux [18, 120], les cellules interagissent selon le modèle complexe des sphères élastiques (4-6) p.46, adhèrent à la membrane basale via la force (4), et la membrane basale est elle-même susceptible de se déformer, de croître ou rétrécir selon le modèle de rhéologie (11-13) p.48. La condition initiale est une cellule souche entourée par la membrane basale. Dans le cas où il n'y a que des cellules souches identiques, une prolifération cellulaire importante associée à une faible énergie de courbure de la membrane basale (K_c dans (13)) conduisent à un organoïde bosselé. Si on bloque alors la prolifération, l'organoïde se relaxe vers une forme sphérique. Pour introduire les cellules de Paneth, les auteurs modélisent la différenciation par un mécanisme d'inhibition latérale lié à Notch similaire à [17] (voir 2.3.2). De plus, les cellules de Paneth sont supposées adhérer davantage à la membrane basale (on augmente l'énergie maximale d'interaction ϵ dans (9)), ne peuvent naître que dans des régions de fortes courbures et, en retour, augmente la courbure au repos de la MEC ($\alpha_0 > 0$ dans (13) pour les segments de MEC en contact avec une cellule de Paneth, $= 0$ ailleurs) tout en réduisant l'intensité de la force élastique (K_{el} dans (11)). Comme il s'agit d'organoïdes de l'intestin grêle, la différenciation des cellules souches en entérocytes a lieu lorsque le nombre de contacts avec des cellules de Paneth n'est pas suffisant (voir 2.3.2). Dans ce cas, on observe une régionalisation similaire à ce qui est observé expérimentalement : des domaines courbés riches en cellules de Paneth et cellules souches, et des domaines plus plats occupés par les entérocytes. La croissance de l'organoïde se fait au niveau de ces pseudo-cryptes, notamment car les cellules de Paneth réduisent la force élastique de la MEC, donc la compression et l'inhibition de contact. Ce modèle est étendu dans [120] pour prendre en compte tous les principaux types cellulaires de la crypte, et simuler l'effet de l'activation de Wnt sur le mode de croissance de l'organoïde. L'activation de Wnt correspond ici à l'ajout de R-spondin dans le milieu de culture. R-spondin est un activateur de la voie Wnt : sa présence augmente l'effet du Wnt sécrété par les Paneth. Lorsque Wnt est activé, la proportion d'entérocytes et de cellules en gobelet est réduite, et celle des cellules de

Paneth augmente. Pour reproduire ce phénotype, les auteurs introduisent une modification qui peut sembler *ad hoc* : ils augmentent le nombre n_1 de contacts avec des cellules Notch-fortes séparant les états "souche" et "Paneth" (voir fig.2 p.43). Plus n_1 est élevé, plus les cellules souches se différencieront en cellules de Paneth. Les auteurs arrivent ainsi à reproduire différents phénotypes d'organoïdes, ramifiés ou arrondis, qui correspondent qualitativement aux observations. Les vitesses de croissances montrent également un bon accord avec les données. Une seconde expérience simule l'ajout de Wnt dans le milieu de culture. Dans ce cas, l'activation par Wnt a lieu dans tout l'organoïde, alors qu'avec l'ajout de R-spondin l'activation est restreinte aux zones riches en cellules de Paneth. La présence de Wnt dans le milieu de culture conduit à la formation d'un organoïde arrondi et hypertrophié (cystique), avec peu de cellules différenciées. Les auteurs cherchent à reproduire ce phénotype en modifiant des paramètres biophysiques du modèle : ils diminuent la rigidité de la matrice (K_{el} dans (11)) pour réduire l'inhibition de contact, et augmente l'énergie maximale de courbure (K_c dans 13) pour favoriser une forme sphérique. Ils obtiennent en effet un organoïde arrondi qui ressemble au phénotype cystique observé *in vitro*.

2.5.2. Fonctionnement de la crypte

Abordons maintenant les résultats concernant le fonctionnement d'une crypte mature, dans les cas d'une régulation normale ou perturbée. Le modèle le plus complet du fonctionnement d'une crypte intestinale est celui de [17]. C'est un modèle à géométrie fixe en 3D, où les cellules interagissent selon le modèle des sphères élastiques ((4-6) p.46) et adhèrent à la membrane basale (qui est fixe) via la force (4). L'identité cellulaire dépend des niveaux d'activation de Notch et Wnt qui sont déterminés respectivement par le type des cellules voisines et par un gradient de concentration, décroissant avec la hauteur dans la crypte (voir 2.3.2). A l'homéostasie, le modèle reproduit de manière quantitative les nombres de cellules selon les types cellulaires, le taux de renouvellement de l'épithélium et le taux de mort par anoikis. On retrouve de manière relativement satisfaisante la répartition spatiale des différents types cellulaires.

De plus, dans l'esprit de ce que nous avons vu pour la cryptogénèse précédemment, il est aisé de simuler des perturbations dans les voies Notch et Wnt en changeant les valeurs des seuils qui séparent les types cellulaires (voir fig2 p.43). Le résultat est en effet une modification des proportions des différents types cellulaires. Enfin, un attribut intéressant de ce modèle est le retour à l'équilibre dans des délais réalistes suite à la suppression de l'un des types cellulaires. Cela est lié d'une part à l'hypothèse que la différenciation cellulaire est réversible tant qu'un stade de différenciation terminal n'est pas atteint, et d'autre part au fonctionnement par inhibition latérale de la voie Notch. Par exemple, si l'on supprime les cellules souches (fortes en Notch), les progénitrices des cellules de Paneth (faibles en Notch) vont se différencier en cellules souches et vice-versa. Le même mécanisme a lieu entre progéniteurs sécrétoires et absorbatifs.

Un autre exemple de modélisation d'une crypte malade est l'article [39] qui porte sur la dérégulation de la mitose dans des cryptes irradiées. Il s'agit d'un modèle très simple avec uniquement des cellules souches ou différenciées qui diffèrent par leur position dans la crypte (influence du gradient linéaire de Wnt). Les cellules souches peuvent se diviser et sont soumises à l'inhibition de contact. Le but est de reproduire quantitativement les distributions spatiales des divisions observées expérimentalement en temps normal, suite à une irradiation ou 2 mois après cette irradiation. En faisant varier les valeurs des

seuils d'activation de l'inhibition de contact (plus faible dans les cryptes irradiées) et la hauteur à laquelle les cellules se différencient (plus haute dans les cryptes irradiées car Wnt est sur-activé), le modèle arrive à reproduire correctement les données. En supposant ces mutations héréditaires, les auteurs évaluent également la probabilité qu'une cellule mutante conquière la crypte. Cet exemple met en valeur le fait que, malgré la complexité apparente des phénomènes biologiques, une modélisation simple peut parfois mettre en évidence les facteurs clefs d'un phénomène.

Le renouvellement rapide de l'épithélium par un mouvement de "tapis roulant" des cellules est un autre phénomène remarquable de la crypte. Cette migration peut se dérégler, notamment dans certains cancers colorectaux suite à la mutation du gène *Apc*. Savoir si la migration collective des cellules provient uniquement de la pression mitotique, c'est à dire sur la prolifération cellulaire, ou si elle repose également sur un phénomène actif est longtemps demeurée une question ouverte. L'un des arguments pour la migration active est que le blocage temporaire de la mitose n'induit pas l'arrêt de la migration. De nouveau, avec un modèle très simple à deux types de cellules (prolifératives et différenciées) qui se distinguent par leur hauteur dans la crypte (passage d'un seuil de Wnt, voir 2.3.3) et des interactions mécaniques entre cellules de type masse-ressort ((2)), les simulations de [38] montrent que la migration peut se poursuivre temporairement en l'absence de prolifération sans recourir à une migration active. Cela est dû à l'augmentation de volume des cellules comprimées et à la pression négative au sommet de la crypte induite par l'apoptose de certaines cellules : en l'absence de division, une migration résiduelle a lieu car le système se détend. Les sorties du modèle sont confrontées quantitativement à des données expérimentales et montrent un accord relatif sur la distribution des tailles de cellules (en lien avec la compression), la vitesse de migration à l'homéostasie et lors du blocage de la mitose. Nous avons vu dans 2.5.1 p.49 que [37] reproduit également la migration collective des cellules juste du fait de la pression mitotique à la base de la crypte et la mort cellulaire au sommet. D'après une étude récente [72] mêlant expérimentation et modélisation sur la migration le long des villosités de l'intestin grêle, il semblerait qu'au sein de la crypte, la migration est bien due à la pression mitotique (voir partie 3) tandis que sur les villosités, les cellules migrent activement.

2.5.3. *Dynamique des cellules souches*

Au cours du renouvellement normal des tissus, il est crucial que le nombre de cellules souches reste à peu près constant. Ainsi, la moitié des cellules produites par la division de cellules souches doit rester souche, tandis que l'autre doit se différencier. Cette partition peut être imposée dès la division (division asymétrique) ou a posteriori (division symétrique). Lors de la division asymétrique d'une cellule souche, l'une des cellules filles reste souche (renouvellement de la cellule mère) et l'autre entame un processus de différenciation. Un cas bien caractérisé correspond à la division asymétrique d'un progéniteur neuronal chez la Drosophile, qui produit un nouveau progéniteur et une cellule qui deviendra neurone ou cellule gliale [27]. Chez les Mammifères, ce genre de division est observé lors de la formation des cellules sanguines (hématopoïèse) [27]. Lors d'une division symétrique, les deux cellules filles sont souches comme la cellule mère et ce sont des événements postérieurs indépendants qui détermineront si elles s'engagent dans une voie de différenciation, le destin individuel de chaque cellule fille n'étant pas déterminé lors de la division. Dans ce cas, des mécanismes de contrôle à l'échelle de la population de cellules souches doivent s'exercer pour maintenir un nombre de cellules constant.

Le type de division qu'effectue les cellules souches de la crypte a été élucidé en partie grâce à l'utilisation de modèles mathématiques. Pour tester la possibilité que réside, à la base de la crypte, une population de cellules souches identiques, se divisant de manière symétrique, la prolifération des cellules souches est modélisée par un processus stochastique de modèle de votes (*voter model*) [78]. Les cellules souches sont positionnées sur un réseau de \mathbb{Z}^d , chaque cellule possède initialement son marquage (son "avis" ; expérimentalement, il s'agit de l'expression d'une protéine fluorescente donnée) et adopte ensuite aléatoirement le marquage d'une des cellules voisines. Ce changement correspond au remplacement d'une des cellule souche par une cellule fille issue de la division d'une de ses voisines (c'est ici que l'on fait l'hypothèse d'une division symétrique), la cellule remplacée est alors physiquement expulsée de la niche des cellules souches. Petit à petit, le nombre de marquages présents dans la population diminue, tandis que la taille des populations clonales (ensemble de cellules possédant le même marquage) augmente. L'instant où la crypte devient monoclonale est le temps de consensus.

Des observations anciennes [50] attestent de l'évolution des cryptes vers la monoclonalité. Divers scénarios étaient envisagés pour l'expliquer, notamment l'existence d'une unique cellule souche immortelle donnant naissance à toutes les autres cellules (y compris les autres cellules souches) c'est-à-dire l'existence d'une hiérarchie cachée dans la population de cellules souches ; ou des erreurs dans des divisions normalement asymétriques. Cette question délicate est tranchée en 2010 dans deux publications [114, 82]. Dans ces études, les cellules souches sont initialement marquées individuellement et la taille des clones est suivie au cours du temps par microscopie, ce qui constitue une nouveauté expérimentale déterminante. Les résultats théoriques sur la distribution des tailles de clones survivant au cours du temps ainsi que des simulations du temps de consensus dans le cadre d'un modèle de vote sont en adéquation avec ces nouvelles données. Associé à d'autres observations expérimentales, cela confirme que finalement le modèle d'une compétition neutre (*neutral drift*) entre des cellules souches identiques se divisant symétriquement est le plus probable.

Par la suite, les expériences de [103] ont nuancées cette vision d'une compétition neutre. Les auteurs ont été capables de marquer une cellule souche de la crypte, d'évaluer avec précision sa position dans la crypte et de suivre l'évolution de la taille de la population clonale qu'elle engendre. Les clones issus d'une cellule souche qui est au centre de la niche (à la base de la crypte) ont plus de chances de se maintenir que les clones issus de cellule souche situées au bord de la niche (légèrement plus haut dans la crypte). Une légère modification du modèle de vote pour prendre en compte la géométrie de la crypte permet de reproduire quantitativement ces nouvelles données [103].

Aujourd'hui, c'est l'impact des mutations sur la compétition entre cellules souches qui est exploré, par exemple dans [119], afin de mieux comprendre la fixation des mutations et l'apparition de cancers. La probabilité de fixation d'une mutation correspond en fait à la probabilité qu'une cellule souche porteuse de cette mutation conquiert la crypte.

3. Les modèles de densité de population

Les modèles de densité de population de la crypte intestinale sont moins nombreux que les modèles individu-centrés, plus encore dans les modèles publiés récemment. En effet, dans le cadre d'applications en cancérologie, on souhaite reproduire l'organisation

précise de la niche des cellules souches qui est constituée d'un faible nombre de cellules et dans ce cas, les modèles continus sont moins adaptés que les modèles individu-centrés.

Commençons par les modèles à compartiment présentés dans [64]. Dans ce cas, l'espace n'est pas représenté explicitement mais peut-être pris en compte dans le choix des compartiments. On a donc trois compartiments : les cellules souches en nombre n_s , cellules progénitrices en nombre n_p et cellules différenciées en nombre n_d . Les cellules souches (progénitrices) sont susceptibles de mourir au taux α_1 (β_1), de se diviser et se différencier en cellules progénitrices au taux α_2 (en cellules différenciée au taux β_2) et se diviser de manière symétrique au taux α_3 (β_3). Les cellules différenciées meurent au taux γ . Le premier modèle comprend une variable d'âge qui correspond à la progression des cellules dans le cycle cellulaire. $n_i(t, a)$ représente la quantité de cellules i au point a du cycle cellulaire à l'instant t . La durée du cycle cellulaire t_i est fixée pour chaque type cellulaire i . L'évolution de la population de cellules i correspond à l'EDP suivante, structurée en âge

$$(14) \quad \partial_t n_i(a, t) + \partial_a n_i(a, t) = 0 \quad \text{pour } 0 < a < t_i.$$

Les conditions de bords sont déterminées par les taux de renouvellement, différenciation et mort. Par exemple, pour les cellules souches et progénitrices

$$(15) \quad n_s(0, t) = 2\alpha_3 n_s(t_s, t),$$

$$(16) \quad n_p(0, t) = 2\beta_3 n_p(t_p, t) + 2\alpha_2 n_s(t_s, t).$$

On peut obtenir la formule exacte des densités $n_i(t, a)$ pour certaines densités initiales $n_i(a, 0)$. Les auteurs se placent ensuite sur une échelle de temps grande devant la durée des cycles cellulaires, ce qui permet de faire disparaître la structure en âge. On obtient alors le modèle d'EDOs suivant :

$$(17) \quad \frac{dN_s}{dt}(t) = (\alpha_3 - \alpha_1 - \alpha_2)N_s(t),$$

$$(18) \quad \frac{dN_p}{dt}(t) = (\beta_3 - \beta_1 - \beta_2)N_s(t) + \alpha_2 N_s(t),$$

$$(19) \quad \frac{dN_d}{dt}(t) = -\gamma N_d(t) + \beta_2 N_p(t).$$

où les valeurs numériques pour α_i , β_i et γ sont différentes de celles du modèle précédent. On sait ensuite résoudre ce système. Dans ces deux modèles, hormis pour un nombre fini de valeurs de paramètres, la taille des populations $N_i(t)$ croît ou décroît exponentiellement ce qui ne correspond pas à une crypte à l'homéostasie. On parle d'instabilité structurelle. Comme correction, les auteurs testent différents rétrocontrôle via les taux α_2 de différenciation (notamment des taux logistiques). L'introduction d'un rétrocontrôle est similaire au rôle de l'anoikis pour limiter la prolifération cellulaire dans les modèles individu-centrés (voir 2.3.1). On obtient alors des états d'équilibres stables qui peuvent être modulés par le choix des paramètres.

Un autre travail est celui de [86]. Ce modèle traite la crypte comme un segment $[0, z_{max}]$ unidimensionnel en faisant l'hypothèse que l'organisation de la crypte est axi-symétrique. Le modèle microscopique est une simplification du modèle individu-centré [128]. Les cellules interagissent uniquement par des ressorts linéaires (2), et on considère deux types de cellules. Les cellules souches prolifèrent tant que leur position dans la crypte est sous un seuil z_d et deviennent différenciées au-delà, stoppant leur prolifération. La durée du cycle cellulaire est t_s . En faisant tendre la taille des cellules vers 0 et en faisant exploser la taille de la population, les auteurs obtiennent formellement le

modèle continu macroscopique suivant pour la densité de cellules $\rho(z, t)$ (dans sa version adimensionnalisé) :

$$(20) \quad \partial_t \rho = \partial_z \left(\frac{1}{\rho^2} \partial_z \rho \right) + \mathbb{1}_{\{z \leq z_d\}}(z) \beta \rho$$

avec

$$\beta = \frac{z_{max}^2 \eta \ln 2}{a^2 t_s k},$$

k la rigidité du ressort, η le coefficient de friction des cellules (1) et a la taille des cellules dans le modèle microscopique. Le flux de cellules lié aux interactions mécanique est capturé par le terme de diffusion non-linéaire $\frac{1}{\rho^2} \partial_z \rho$ et la prolifération correspond au terme $\mathbb{1}_{\{z \leq z_d\}}(z) \beta \rho$. L'absence de flux de cellules à la base de la crypte correspond à une condition de Neumann

$$(21) \quad \partial_z \rho = 0 \quad \text{en } z = 0.$$

Au sommet de la crypte où les cellules sont expulsées dans la crypte intestinale, on souhaite modéliser l'absence de pression. Cela correspond à la condition de Dirichlet

$$(22) \quad \rho(1, t) = 1.$$

Les auteurs par des simulations montrent que ce modèle macroscopique reproduit le comportement moyen du modèle microscopique. Ils s'intéressent ensuite comme dans [64] à l'existence d'un état stationnaire non nul (homéostasie) et démontrent qu'une condition nécessaire sur les paramètres est

$$(23) \quad \beta > \frac{1}{z_d(2 - z_d)}.$$

De plus, l'équation (20) ne comportant que deux paramètres, il est facile d'explorer numériquement le modèle et de trouver les valeurs en accord avec les observations.

L'avantage des modèles continus comme [64, 86] est la possibilité d'avoir une démarche théorique. On peut ainsi obtenir (rarement) la forme de la solution exacte, ou des bornes sur des paramètres pour lesquelles existe des solutions particulières. De plus, ils sont plus rapides à simuler que les modèles microscopiques sous-jacents et sont donc plus simples à explorer numériquement. Cependant, dans l'état actuel, cette simplicité est trop importante pour améliorer notre compréhension du fonctionnement de la crypte.

Une autre catégorie de modèles continus de l'épithélium intestinal est développée par des physiciens et repose sur des outils avancés de la mécanique des milieux continus et de la matière active, par exemple [57, 56]. Ces théories sont assez éloignées de ce que nous utilisons dans cette thèse et je ne les ai donc pas étudiés en détails. Les résultats obtenus sont cependant remarquables, d'où leur mention ici. La cryptogénèse a par exemple été étudiée sous cet angle [57] et, comme pour les modèles individu-centrés (voir 2.5.1), est expliquée par des différences de propriétés mécaniques entre l'épithélium et les différentes couches du stroma, et la pression issue de la prolifération des cellules. Ce modèle est ensuite repris dans un article remarquable pour confirmer les liens observés expérimentalement entre les phases successives de maturation du mésenchyme et l'apparition des villosités chez le poulet [113]. Dans [56], les auteurs s'intéressent à l'apparition de motifs spatiaux particuliers dans un épithélium constitué de deux types cellulaires : des cellules souches qui se divisent et des cellules différenciées qui migrent activement. Il peut s'agir de l'apparition de motifs périodiques de la densité cellulaire, ou une séparation entre les deux populations de cellules (par exemple, la séparation entre cellules souches et différenciées dans la crypte intestinale). Ce modèle a récemment été appliqué à la question du

mode de migration des cellules le long des villosités de l'intestin grêle [72]. D'après ces modèles, dans le cas d'une migration passive simplement liée à la pression mitotique, la densité cellulaire devrait décroître en s'éloignant de la zone de prolifération à la base de la villosité ; tandis qu'avec la présence d'une force de migration active, la densité devrait augmenter au sommet de la villosité. Les mesures expérimentales indiquent qu'il y a bien une force de migration active dans la partie supérieure de la villosité.

4. Conclusion

La modélisation des cryptes intestinales, essentiellement par des modèles individu-centrés, est bien développée. On arrive aujourd'hui à reproduire de manière satisfaisante l'organisation d'une crypte à l'équilibre et certains dérèglements de sa régulation. La modélisation de la cryptogénèse, qui nécessite de prendre en compte les interactions avec le stroma et de ne pas fixer la géométrie de la crypte, produit également des résultats intéressants. Certains travaux ont passé le stade de simulations qualitatives et cherche à reproduire les données expérimentales de manière quantitative. En particulier sur les questions de la compétition des cellules souches (voir 2.5.3) et des mécanismes de migration dans la crypte (voir 2.5.2), la modélisation associée aux expérimentations a permis de départager différents scénarios biologiques et de résoudre ces questions. Pour mettre en évidence la compétition neutre entre cellules souches, ce sont même des résultats théoriques sur les modèles qui ont été utilisés, et pas seulement l'analyse de simulations. Sur les autres questions, les modèles de cryptes n'ont pas encore été utilisés de manière prédictive mais servent néanmoins à rassembler les connaissances et à les valider. La relative maturité des modèles de crypte permet donc d'envisager désormais un couplage avec le microbiote, ce qui à notre connaissance n'a pas encore été réalisé.

Modélisation à plusieurs échelles de la crypte intestinale

Dans ce chapitre, nous rassemblons les différents modèles étudiés durant cette thèse, qui visent à reproduire les interactions entre cellules épithéliales d'une crypte du côlon et l'activité du microbiote. Dans la partie 1, un premier modèle, cellule-centré, modélise le devenir de cellules individuelles, en couplant un processus de saut modélisant des événements stochastiques (division, extrusion, différenciation) avec des modèles déterministes modélisant les interactions mécaniques entre cellules et les régulations dépendant de signaux biologiques produit par l'hôte (Wnt) ou par le microbiote (butyrate). Deux autres modèles sont ensuite introduits partie 2 p.68 : ce sont des modèles de population déterministes de type EDP. Le premier modèle est un modèle de type *self-aggregation*, alors que le second est un modèle de type milieux poreux. Nous verrons dans le chapitre 4 que le modèle de *self-aggregation* est un modèle limite du modèle stochastique, alors que le modèle de milieux poreux est un modèle limite du modèle de *self-aggregation*.

1. Modèle cellule-centré

Nous présentons maintenant un modèle maintenant un modèle cellule-centré. Nous exposons ses différentes composantes : les hypothèses sur la géométrie des cryptes et les objets modélisés, qui vont définir l'espace d'état de notre modèle (partie 1.1), les interactions mécaniques entre cellules (partie 1.2), le destin cellulaire modélisé par des événements aléatoires (partie 1.3) et l'évolution des concentrations de métabolites (partie 1.4).

1.1. Espace d'état du modèle : géométrie, cellules et concentrations

Les modèles cellule-centrés existants représentent la géométrie d'une crypte dans un domaine de deux ou trois dimensions (voir 2.2 chapitre 2). Cependant ces modèles ont été développés dans le cadre d'étude de pathologies telles que le cancer. Ils s'intéressent particulièrement au fonctionnement fin de la niche des cellules souches qui nécessite une géométrie détaillée. Or ce n'est pas notre cas, puisque nous nous intéressons aux interactions entre les cellules épithéliales d'une crypte du côlon et l'activité du microbiote. Comme il a été montré au chapitre 1, ces interactions sont fortement structurées par des gradients de concentrations le long de l'axe vertical de chaque crypte. Nous faisons donc l'hypothèse simplificatrice que la crypte peut être réduite à cet axe. Notons que dans le cadre du passage d'un modèle individu-centré à un modèle continu, la crypte est également représentée comme un segment dans [86]. La crypte est donc représentée par un segment $[0, z_{max}]$ où $z = 0$ correspond à la base de la crypte où se trouvent les cellules souches et $z = z_{max}$ est la hauteur maximale possible de la crypte. Chaque cellule est caractérisée par la position de son centre sur $[0, z_{max}]$ et son type $l \in \mathcal{T}$, où \mathcal{T} est

l'ensemble fini des types cellulaires. Plusieurs cellules peuvent alors se trouver à la même position z . Les différents types cellulaires de \mathcal{T} pris en compte dans le modèle sont :

- les cellules souches (notée sc),
- les cellules sécrétrices de la crypte profonde (*Deep Crypt Secretary cells*, dcs),
- les cellules progénitrices (pc),
- les cellules en gobelet (gc),
- les entérocytes (ent).

Une cellule k à la position z^k et de type l^k est représentée par une mesure de Dirac

$$\delta_{x^k}(dx), \text{ où } x^k = (z^k, l^k)$$

et la population des n cellules au temps t , notée ν_t , est une mesure ponctuelle finie correspondant à la somme de ces Diracs :

$$(24) \quad \nu_t = \sum_{k=1}^n \delta_{x^k(t)}(dx).$$

Le couplage avec le microbiote passe par l'action de molécules diffusant dans la crypte et qui sont le produit de l'activité microbienne (on ne modélise pas explicitement les microorganismes). Nous prenons en compte la concentration de butyrate $c_b(z, t)$, un acide gras à chaîne courte produit par un microbiote sain et qui joue un rôle crucial dans le fonctionnement de l'épithélium. Nous modélisons également la concentration de dioxygène provenant de l'hôte $c_o(z, t)$. A chaque instant t , les concentrations de métabolites sont des fonctions assez régulières de z , nous notons H l'espace fonctionnel auquel elles appartiennent, il sera déterminé dans le chapitre 4 pour garantir le caractère bien posé du modèle.

L'état de notre modèle est donc à $t \geq 0$ fixé

$$(25) \quad (\nu_t, c_o(\cdot, t), c_b(\cdot, t))$$

où ν_t est une mesure ponctuelle sur $\mathcal{X} = [0, z_{max}] \times \mathcal{T}$ et $c_o(\cdot, t), c_b(\cdot, t)$ sont dans l'espace H .

1.2. Interactions mécaniques entre cellules

Les cellules se déplacent sur l'axe z sous l'effet d'interactions mécaniques entre cellules. Comme dans la plupart des modèles existants, les cellules se repoussent lorsqu'elles sont trop proches. Toutefois, nous devons prendre en compte la réduction de la géométrie de la crypte au seul axe vertical. Dans la réalité, deux cellules situées à des altitudes très proches ou égales vont exercer l'une sur l'autre des forces qui sont principalement tangentes à la paroi de la crypte, perpendiculairement à l'axe z . En revanche, les cellules situées au-dessus ou au-dessous les unes des autres exercent une force principalement orientée selon l'axe z . Pour tenir compte de ce phénomène, dans le modèle la force qui s'exerce entre deux cellules (qui correspond nécessairement à la projection sur cet axe de la force réelle) devient nulle lorsque ces cellules sont situées à des altitudes très proches (voir figure 1 p.61).

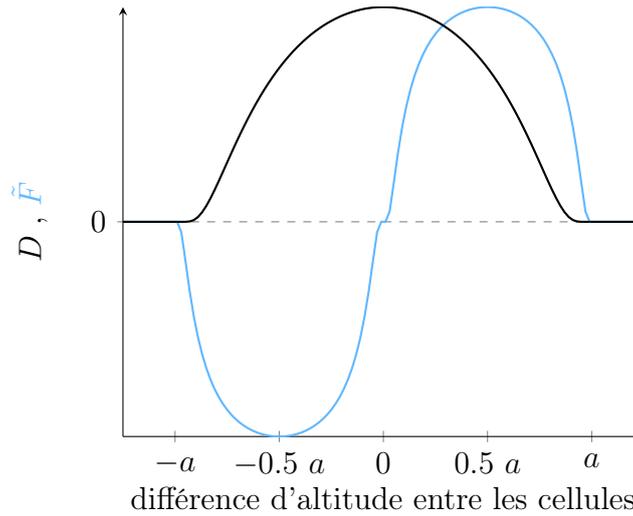


FIGURE 1. Noyau D_a évaluant la densité et force de répulsion \tilde{F} .
Pour \tilde{F} , on a supposé $k = 1$ et $b = 0.1$.

En conséquence, l'expression de la force exercée par la cellule j sur la cellule i est la suivante :

$$(26) \quad \tilde{F}(z^i - z^j) = \begin{cases} k \exp\left(4b - \frac{b}{\frac{|z^i - z^j|}{a} \left(1 - \frac{|z^i - z^j|}{a}\right)}\right) \frac{z^i - z^j}{|z^i - z^j|} & \text{si } |z^i - z^j| \leq a, \\ = 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

où k est une constante positive qui module l'intensité de la force et a est le diamètre de consigne d'une cellule (le diamètre d'une cellule isolée). Cette force est représentée fig.1. En particulier, $\tilde{F}(0.5a) = k$ et $\tilde{F}(0) = 0$.

Les cellules ne doivent pas pouvoir traverser la frontière aux limites du domaine ($z = 0, z_{max}$). A la base de la crypte, la membrane basale se courbe comme le fond d'un tube à essai, les forces exercées entre cellules deviennent donc perpendiculaires à l'axe z et les cellules se déplacent horizontalement. En haut de la crypte, la situation est moins claire, car il n'y a quasiment pas d'information disponible dans la littérature sur la configuration du sommet des cryptes dans le côlon. Ici, nous considérons z_{max} comme une hauteur maximale au delà de laquelle il n'est pas réaliste que la crypte s'étende, et nous supposons que si la crypte atteignait cette hauteur, la paroi s'évaserait vers l'extérieur, avec le même effet de courbure qu'à la base. Ceci nous conduit à définir la fonction ϕ pour prendre en compte ces effets de courbure :

$$(27) \quad \phi(z) = \begin{cases} \left(\frac{z}{r_0}\right)^2 & \text{si } 0 \leq z \leq r_0, \\ 1 & \text{si } r_0 \leq z \leq z_{max} - r_0, \\ \left(\frac{z_{max} - z}{r_0}\right)^2 & \text{si } z_{max} - r_0 \leq z \leq z_{max}, \end{cases}$$

où r_0 est le rayon de courbure à la base et au sommet de la crypte. Elle peut-être vue comme l'influence sur les efforts exercés par les autres cellules de la force de réaction de la membrane basale, qui annule leur composante normale à la paroi. On multiplie donc les forces qui agissent sur la cellule i par cette fonction évaluées en z_i , si bien que la force

totale agissant sur la cellule i dans une population de n cellules est

$$\phi(z^i) \sum_{j=1}^n \tilde{F}(z^i - z^j).$$

Sous l'effet de ces interactions, les cellules vont se déplacer continûment sur l'axe z , à l'exception des cellules DCSs que l'on considère fixes (mais elles exercent bien une force sur leurs voisines). On fait l'hypothèse standard que le système évolue dans un régime non-inertiel. Alors, pour $1 \leq i \leq n$,

$$(28) \quad \frac{dz_i}{dt}(t) = \begin{cases} \phi(z^i(t)) \sum_{j=1}^n F(z^i(t) - z^j(t)) & \text{si } l^i \neq dcs, \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

où on a posé $F(\cdot) := \frac{1}{\eta_{bm}} \tilde{F}(\cdot)$ et η_{bm} est un coefficient de friction avec la membrane basale strictement positif. On vérifie bien que si une cellule se situe au sommet où à la base de la crypte, elle ne bougera pas car $\phi(z) = 0$ pour $z = 0, z_{max}$.

1.3. Destin cellulaire

1.3.1. Modélisation stochastique des événements cellulaires : un cadre unifié de processus de sauts

Les cellules peuvent se diviser, se différencier et mourir. Pour une cellule donnée, la combinaison de cette succession d'événements constitue le destin cellulaire (*cellular fate*).

Dans la plupart des modèles de cryptes individu-centrés publiés, le traitement de ces événements est fait de façon différente selon qu'il s'agisse d'une différenciation, d'une division ou d'une mort (voir partie 2.3 chapitre 2). Pour les divisions, chaque cellule nouvellement créée se voit affecter un âge initialisé à zéro et une durée de cycle. Lorsque son âge atteint la durée de cycle, la cellule a terminé son cycle cellulaire et elle se divise. L'âge auquel la cellule se divise peut être déterministe, mais c'est en général une variable aléatoire, tirée dans une loi uniforme ou dans une loi gamma au début de chaque cycle cellulaire. Par ailleurs, la différenciation et la mort par extrusion de l'épithélium (anoikis) sont en général traités comme des phénomènes déterministes. La différenciation se produit lorsque l'état de la cellule franchit une frontière, par exemple entre les domaines "cellule souche" et "progénitrice". L'absence de variabilité dans les phénomènes de différenciation semble pourtant peu réaliste. L'anoikis résulte des forces d'interactions mécaniques déterministes et se produit dès que la cellule perd contact avec la membrane basale. Par ce choix de modélisation, l'extrusion se produit en particulier dans les zones à forte courbure, notamment la base de la crypte, et induit l'extrusion de cellules souches, ce qui n'est pas observé *in vivo*. De plus, l'idée que les forces mécaniques à l'origine du mouvement des cellules soient aussi à l'origine de l'extrusion ne semble pas reposer sur des connaissances biologiques à notre connaissance.

Nous proposons dans ce travail de thèse de modéliser de façon unifiée ces événements par des processus de saut. À notre connaissance, ces outils n'ont jamais été utilisés dans le cadre des modèles de crypte, alors qu'ils sont très largement utilisés en écologie et en évolution [85], et ont également été utilisés dans des modèles cellule-centrés de tissus [98]. Nous allons présenter succinctement leur principe sur un exemple très simple.

Considérons une cellule, dont nous voulons modéliser la durée du cycle cellulaire (le temps qui sépare deux événements de division). Notons T_{div} cette durée, on dit qu'une cellule se divise au taux q si T_{div} suit une loi exponentielle $Exp(q)$, c'est-à-dire, pour $t \geq 0$,

$$P(T_{div} \leq t) = 1 - \exp(-qt) \text{ et } \mathbb{E}[T_{div}] = \frac{1}{q}.$$

Plus le taux q est élevé, plus la durée du cycle cellulaire sera probablement courte. Donc, bien qu'on ne modélise pas l'âge des cellules, on contrôle les probabilités de durée du cycle cellulaire par la valeur du taux de saut. Par rapport au tirage de T_{div} dans une loi uniforme $\mathcal{U}[T_{min}, T_{max}]$, T_{div} n'est pas bornée. Ceci peut conduire à des cycles cellulaires d'une durée irréaliste, beaucoup trop courts ou trop longs. Cependant, ces cas pathologiques ont une probabilité faible de se réaliser. On peut également faire dépendre le taux de saut de variables cellulaires ou environnementales. Si on suppose que la probabilité de division dépend de la localisation $z(t)$ de la cellule qui évolue dans le temps, alors

$$P(T_{div} \leq t) = 1 - \exp\left(-\int_0^t q(s, z(s)) ds\right) \quad t \geq 0.$$

Supposons que cette cellule puisse également se différencier au taux r et notons T_{diff} la variable aléatoire égale au temps de différenciation. La cellule a donc deux comportements possibles : se diviser ou se différencier. En supposant que ces événements sont indépendants, le comportement qui va se réaliser est celui dont "l'horloge" sonne la première : la cellule se divise à l'instant T_{div} si $T_{div} < T_{diff}$, et elle se différencie à l'instant T_{diff} si $T_{diff} \leq T_{div}$. Soit T l'instant du prochain événement (ou saut), $T = \inf(T_{div}, T_{diff})$. Alors, grâce à l'hypothèse d'indépendance,

$$T \hookrightarrow Exp(q + r) \quad \text{et} \quad P(T_{div} = T) = \frac{q}{q + r}.$$

Nous allons utiliser ce formalisme pour décrire tous les événements du destin cellulaire. Le choix de la modélisation par des processus de sauts est motivé par leurs bonnes propriétés mathématiques (absence de mémoire c'est-à-dire caractère markovien) mais surtout parce qu'il est facile d'intégrer des connaissances biologiques dans la construction des taux de saut.

1.3.2. Modélisation des sauts : amplitude et taux

Les différents types de sauts sont la division d'une cellule, la différenciation ou l'extrusion. On les indexe par $k \in \mathcal{J}$ où \mathcal{J} est l'ensemble fini des types de sauts. Soit $(\nu_t)_{t \geq 0}$ la mesure ponctuelle qui représente la population de cellules. Quand au temps T , un saut de type k a lieu pour la cellule i située en $x^i = (z^i, l^i)$, on modifie la population par un terme $\mu_k(x^i)$ qui est une mesure ponctuelle finie de \mathcal{X} :

$$\nu_T = \nu_{T-} + \mu_k(x^i).$$

L'étape déterminante du travail de modélisation est alors la construction des taux de sauts, pour prendre en compte la régulation des différents événements par l'état de la cellule et de son environnement. A notre connaissance, les modèles IBMs de crypte les plus complexes modélisent la régulation du destin cellulaire par les voies de signalisation Notch et Wnt (voir sec. 2.3.3 chap. 2). Ici, nous avons choisi de ne pas modéliser la voie Notch. Il a été montré qu'il existe des interactions entre Notch et l'activité du microbiote

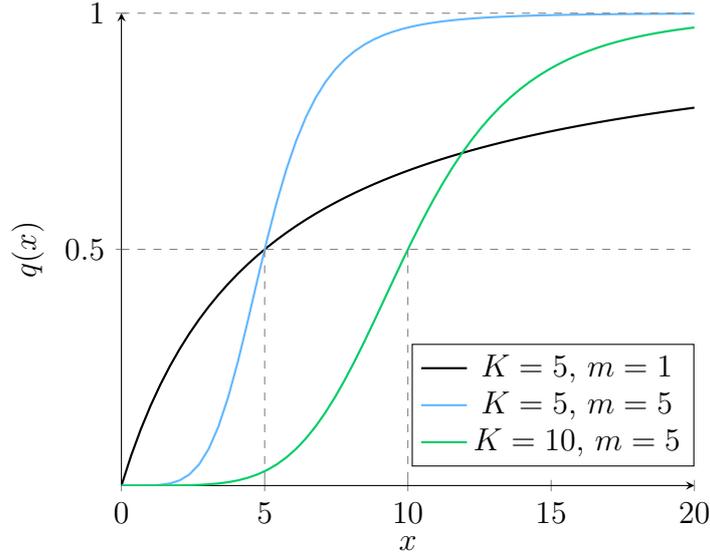


FIGURE 2. Fonctions de Hill $q(x) = q^\infty \frac{x^m}{x^m + K^m}$ pour différentes valeurs de K et m , $q^\infty = 1$.

mais les mécanismes ne nous semblent pas encore suffisamment connus pour guider une modélisation basée sur des connaissances biologiques. De plus, dans les modèles de crypte de l'intestin grêle, la prise en compte de Notch permet de modéliser finement l'interaction entre les cellules souches et les cellules de Paneth. Mais l'équivalent dans le côlon des cellules de Paneths, qui sont les cellules DCSs, sont beaucoup moins bien connues et nous avons choisi de les modéliser de manière minimale (voir p.67) en l'absence d'information, ce qui motive l'absence de la voie Notch. Cependant, l'ajout de Notch dans une version ultérieure de modèle ne soulèverait pas de difficulté méthodologique supplémentaire par rapport au modèle actuel.

En ce qui concerne Wnt, nous avons fait le même choix que les modèles de crypte existants de notre connaissance, en ne modélisant pas explicitement sa concentration. Nous considérons qu'il existe un profil stationnaire connu de concentration en Wnt, linéairement décroissant entre la base et le sommet de la crypte. On utilise donc la position des cellules comme équivalent de la concentration. En revanche, le modèle prend en compte la régulation par des métabolites diffusant dans la crypte, issus de l'activité du microbiote (voir 1.4 p.67), ce qui est nouveau dans le cadre des modèles de crypte. Enfin, les taux de sauts pourront également dépendre de l'encombrement autour d'une cellule donnée.

Nous utilisons des fonctions de Hill pour décrire les taux de saut

$$q(x) = q^\infty \frac{x^m}{K^m + x^m} \in [0, q^\infty]$$

avec m un entier, K et q^∞ des réels positifs, et x une variable cellulaire dont dépend le taux de saut. Ces fonctions permettent de représenter des transitions rapides entre deux états (voir fig.2 p.64), ce qui est par exemple observé en espace dans la crypte lors de la transition entre le compartiment des cellules souches à la base de la crypte et le compartiment des cellules progénitrices. La dérivée $q'(x)$ atteint son maximum en $x = K$, et donc K sera utilisée comme valeur délimitant les états activés/inhibés. De plus, ces fonctions modélisent classiquement la vitesse d'une réaction catalysée par une enzyme, on fait ici l'hypothèse que cette dynamique passe à l'échelle de la cellule.

La division

Lors de la division à l'instant T de la cellule i de la population ν_{T-} , située à la position z_{T-}^i et de type l_{T-}^i , une cellule fille du même type que la cellule mère est créée à la distance $\lambda(z_{T-}^i)$. Le saut correspondant pour la mesure ponctuelle des cellules épithéliales est donc :

$$\mu_k(x_{T-}^i) = \delta_{(z_{T-}^i + \lambda(z_{T-}^i), l_{T-}^i)}$$

où pour $z \in [0, z_m]$,

$$(29) \quad \lambda(z) = \begin{cases} a/2 & \text{si } z \leq z_{max}/2 - a, \\ a/2 - a \frac{z - (z_{max}/2 - a)}{2a} & \text{si } z_{max}/2 - a < z < z_{max}/2 + a, \\ -a/2 & \text{si } z_{max}/2 + a \leq z, \end{cases}$$

où a est le diamètre d'une cellule. Le choix de cette fonction permet, entre autres, de s'assurer que la position des cellules filles est bien dans $[0, z_{max}]$.

Les taux de division dépendent des types cellulaires.

Les cellules souches se divisent de façon symétrique. Comme toutes les cellules qui prolifèrent dans le modèle, la division des cellules souches est inhibée par des valeurs élevées de la densité locale de cellules (inhibition de contact). On introduit la fonction suivante (représentée sur la fig. 1 p.61)

$$(30) \quad D_a(z) = \begin{cases} \exp\left(1 - \frac{1}{1 - (\frac{z}{a})^2}\right) & \text{si } 0 \leq |z| \leq a, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

En particulier, $D_a(0) = 1$. On mesure la densité locale en z dans une population ν_t en convoluant les positions des cellules avec D , et en corrigeant l'effet des bords pour ne pas sous-évaluer la densité. Soit la correction

$$(31) \quad d(z) = \frac{\int_{-a}^a D_a(u) du}{\int_{\max(-a, -z)}^{\min(a, z_{max} - z)} D_a(u) du}.$$

Alors, la densité locale vaut

$$d(z) \times \nu_t * D_a(z) = d(z) \times \sum_{i=1}^n D_a(z - z^i).$$

On note qu'elle ne dépend pas du type cellulaire l . De plus, la division est inhibée par le butyrate et activée par le Wnt. On considère que la cellule est sensible à la concentration de butyrate $c_b(z, t)$ dans un rayon de $a/2$ autour de son centre. Soit

$$(32) \quad \psi_a(z) := \frac{D_{a/2}(z)}{\int_{-\frac{a}{2}}^{\frac{a}{2}} D_{a/2}(u) du}.$$

Alors le taux de division des cellules souches est

$$(33) \quad q_{sc}(z, l, \nu_t * D_a(z), c_b(t) * \psi_a(z)) = \begin{cases} q_{sc}^\infty \underbrace{\frac{K_{sc,0}^n}{z^n + K_{sc,0}^n}}_{\text{activation par Wnt}} \times \underbrace{\frac{K_{sc,1}^m}{(c_b(t) * \psi_a(z))^m + K_{sc,1}^m}}_{\text{inhibition par butyrate}} \times \underbrace{\frac{K_{ci}^{m_{ci}}}{(d(z)\nu_t * D_a(z))^{m_{ci}} + K_{ci}^{m_{ci}}}}_{\text{inhibition de contact}} & \text{si } l = sc, \\ = 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

où n, m, m_{ci} sont des entiers, $K_{sc,0}, K_{sc,1}$ et K_{ci} sont des constantes strictement positives et q_{sc}^∞ est le taux maximal de division.

Les cellules progénitrices se divisent de façon symétrique. On considère que ce phénomène est régulé par Wnt et que le taux de division décroît lorsque les cellules progénitrices s'élèvent dans la crypte. De plus, elles sont sujettes à l'inhibition de contact comme les cellules souches. L'expression du taux de division des progénitrices est donc

$$(34) \quad q_{pc}(z, l, \nu_t * D_a(z)) = q_{pc}^\infty \frac{K_{pc,0}^m}{z^m + K_{pc,0}^m} \times \frac{K_{ci}^{m_{ci}}}{(d(z)\nu_t * D_a(z))^{m_{ci}} + K_{ci}^{m_{ci}}} \quad \text{si } l = pc,$$

et 0 sinon. On impose $K_{pc,0} > K_{sc,0}$ car la zone où les cellules progénitrices cessent de se diviser est située plus haut dans la crypte que pour les cellules souches.

La différenciation

Lorsque la cellule i de la population ν_{T-} à la position z_{T-}^i et de type l_{T-}^i se différencie en une cellule du type l_1 , la cellule i disparaît et est remplacée par une autre cellule du nouveau type l_1 située au même endroit. L'amplitude de saut correspondante est donc

$$\mu_k(x_{T-}^i) = \delta_{(z_{T-}^i, l_1)} - \delta_{(z_{T-}^i, l_{T-}^i)}.$$

Les cellules souches peuvent se différencier en cellules progénitrices lorsqu'elles s'éloignent de la base de la crypte, à cause de la baisse de la concentration en Wnt. Leur taux de différenciation est

$$(35) \quad q_{sc,pc}(z, l) = q_{sc,pc}^\infty \frac{z^m}{z^m + K_{sc,0}^m} \quad \text{si } l = sc,$$

et 0 sinon. On utilise la même constante $K_{sc,0}$ que pour le taux de division symétrique q_{sc} car on considère que l'activation de la différenciation des cellules souches est couplée à l'inhibition de la division.

Les cellules progénitrices peuvent également se différencier, pour donner soit des cellules en gobelet, soit des entérocytes. Là encore nous considérons que ce phénomène est activé lorsque la concentration en Wnt baisse, c'est à dire lorsqu'on monte dans la crypte, et nous utilisons la même valeur de seuil $K_{pc,0}$ que pour le taux de saut de division des progéniteurs q_{pc} . Nous faisons de plus l'hypothèse que le butyrate promeut la différenciation. Le taux de différenciation vers les cellules en gobelet s'écrit donc

$$(36) \quad q_{pc,gc}(z, l, c_b(t) * \psi_a(z)) = q_{pc,gc}^\infty \frac{z^m}{z^m + K_{pc,0}^m} \times \frac{(c_b(t) * \psi_a(z))^m}{(c_b(t) * \psi_a(z))^m + K_{pc,gc,0}^m} \quad \text{si } l = pc,$$

et 0 sinon. Le taux de différenciation en entérocyte est

$$(37) \quad q_{pc,ent}(z, l, c_b(t) * \psi_a(z)) = q_{pc,ent}^\infty \frac{z^m}{z^m + K_{pc,0}^m} \times \frac{(c_b(t) * \psi_a(z))^m}{(c_b(t) * \psi_a(z))^m + K_{pc,ent,0}^m} \quad \text{si } l = pc,$$

et 0 sinon. Ainsi, les différenciations en cellules en gobelet ou en entérocytes sont contrôlées par les mêmes facteurs, et elles diffèrent seulement par l'intensité : $q_{pc,gc}^\infty \neq q_{pc,ent}^\infty$.

L'extrusion

Au cours de l'extrusion de la cellule i de la population ν_{T-} à la position x_{T-}^i , la cellule disparaît de la population. L'amplitude de saut correspondante est donc

$$\mu_k(x_{T-}^i) = -\delta_{x_{T-}^i}.$$

Le modèle que nous proposons étant réduit à une dimension, on ne peut pas comme dans d'autres modèles définir une distance à la membrane basale qui serait un des moteurs du phénomène d'extrusion. Au lieu de cela, nous proposons de modéliser l'extrusion comme un phénomène aléatoire dont le taux dépend du type cellulaire (pour éviter l'extrusion de cellules indifférenciées) et est activé par la densité locale de cellules (comme approximation

de la compression des cellules). Seuls les cellules terminalement différenciées (entérocytes et cellules en gobelet) peuvent être extrudées de l'épithélium, et mourir. On suppose qu'elles ont la même sensibilité à l'extrusion. Le taux correspondant est donc

$$(38) \quad q_{ex}(z, l, \nu_t * D_a(z)) = q_{ex}^\infty \frac{(d(z)\nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}}{(d(z)\nu_t * D_a(z))^{m_{ci}} + K_{ci}^{m_{ci}}} \quad \text{si } l = gc, ent,$$

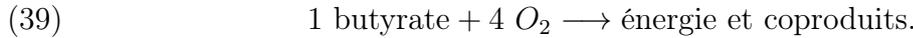
et 0 sinon.

Les cellules inertes

Les cellules DCSs ont été peu étudiées, elles ne sont donc pas modélisées en détails : elles sont représentées par des cellules immobiles, immortelles et qui ne se divisent pas. Elles exercent cependant les mêmes forces mécaniques sur leurs voisines que les cellules actives. Elles sont présentes dans le modèle pour occuper de la place à la base de la crypte et ainsi conserver un nombre physiologique de cellules souches.

1.4. Évolution des concentrations de dioxygène et de butyrate

On modélise la dynamique de ces molécules par une équation de réaction-diffusion sur $[-a/2, z_{max} + a/2]$. On a choisi de se placer en une dimension car la lumière de la crypte est un cylindre très fin et l'on suppose donc que les variations radiales de concentration sont négligeables aux échelles de temps que nous considérons. Le dioxygène et le butyrate sont consommés par les cellules en gobelet et les entérocytes par la voie métabolique de la β -oxydation. On résume cette voie par la réaction macroscopique suivante



Puis, les concentrations évoluent selon

$$(40) \quad \partial_t c_b - \sigma \partial_{zz} c_b = -\gamma_\beta^\infty \frac{c_b c_o^4}{c_b c_o^4 + K_\beta^5} \times (\nu_t^{(gc,ent)} * \psi_a(z))$$

et

$$(41) \quad \partial_t c_o - \sigma \partial_{zz} c_o = -4\gamma_\beta^\infty \frac{c_b c_o^4}{c_b c_o^4 + K_\beta^5} \times (\nu_t^{(gc,ent)} * \psi_a(z))$$

où γ_β^∞ est la vitesse de réaction maximale de la β -oxydation, K_β est la constante de Michaelis de la réaction, $\nu_t^{(gc,ent)}$ est la population des types *gc* et *ent* de la population de cellules totale, et $\nu_t^{(gc,ent)} * \psi_a(z)$ avec ψ_a définie en (32) est une mesure de la quantité d'entérocytes et de cellules en gobelets à une distance inférieure à $\frac{a}{2}$ de la position z .

Le couplage avec le microbiote et l'hôte se fait via les conditions de bords. Pour le dioxygène, on choisit :

$$(42) \quad c_o(z, t) = c_o^{bas}(t) \quad \text{en } z = -a/2,$$

$$(43) \quad c_o(z, t) = c_o^{lum}(t) \quad \text{en } z = z_{max} + a/2.$$

où $c_o^{bas}(t)$ et $c_o^{lum}(t)$ sont respectivement les concentrations de dioxygène à la base de la crypte déterminée par l'état de l'hôte, et à la jonction avec la lumière intestinale déterminée par l'activité du microbiote.

Pour le butyrate, on fixe une condition de Neumann homogène à la base de la crypte car on considère que le butyrate ne peut pas franchir l'épithélium en diffusant et une

condition de Dirichlet non-homogène au sommet, guidée par $c_b^{lum}(t)$ qui dépend de l'activité du microbiote.

$$(44) \quad -\sigma \partial_z c_b = 0 \quad \text{en } z = -a/2,$$

$$(45) \quad c_b(z, t) = c_b^{lum}(t) \quad \text{en } z = z_{max} + a/2.$$

2. Modèles de densité de population à l'échelle de la crypte

Nous introduisons maintenant deux modèles de densité de population. A l'inverse du modèle précédent qui était décrit sous forme de PDMP, c'est à dire sous la forme d'un processus de saut couplé à des EDP, ces modèles continus déterministes décrivent directement l'évolution de la population. Dans le chapitre 4, nous montrerons rigoureusement que le premier modèle est un modèle limite en grande population du modèle précédent, et formellement que le second est un modèle limite du premier.

2.1. Modèle limite en grande population

Un premier modèle déterministe est obtenu comme limite en grande population du précédent, sous la forme d'un système couplé entre des EDP à valeur mesure pour les populations des différents types cellulaires et les équations de réaction diffusion pour les substrats. Il s'agit d'une équation de *self-aggregation* avec des termes sources. En notant ξ la limite de la population totale dans l'espace des fonctions càdlag $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, avec $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ l'espace des mesures positives finies sur \mathcal{X} , elle vérifie la relation suivante

$$(46) \quad \langle \xi_t, f_t \rangle = \langle \xi_0, f_0 \rangle + \int_0^t \langle \xi_s, \phi(\xi_s * F) \partial_z f_s + \partial_t f_s \rangle ds \\ + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k(z, l, \xi_s * D_k(z), c_b(s) * \psi_a(z)) \xi_s(dz, l) ds$$

pour tout $f = (f^{(1)}, \dots, f^{(|\mathcal{T}|)}) \in (\mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+ \times [0, z_{max}], \mathbb{R}))^{|\mathcal{T}|}$, et où

$$\langle \xi_t, f_t \rangle = \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_0^{z_{max}} f^{(l)}(t, z) \xi_t^{(l)}(dz)$$

avec $\xi_t^{(l)}$ la mesure ξ_t restreinte aux cellules de type l .

Si on suppose que, $\forall l \in \mathcal{T}$ l'espace des types cellulaires, les mesures $\xi_t^{(l)}(dz)$ sur \mathcal{Z} admettent une densité notée $\rho_l(z, t)$ alors (46) est une formulation faible de :

$$(47) \quad \forall l \in \mathcal{T}, \quad \partial_t \rho_l(z, t) + \partial_z \left(\phi(z) (\rho(t) * F)(z) \rho_l(z, t) \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, l, c_b(t))$$

avec pour les cellules souches ($l = sc$) :

$$\sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, sc, c_b(t)) = \\ q_{sc}(z - \lambda(z), sc, \rho(t) * D_a(z - \lambda(z))), c_b(t) * \psi_a(z - \lambda(z))) \times \rho_{sc}(z - \lambda(z), t) \\ - q_{sc,pc}(z, sc) \times \rho_{sc}(z, t),$$

pour les cellules progénitrices ($l = pc$) :

$$\begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, pc, c_b(t)) &= q_{sc,pc}(z, sc) \times \rho_{sc}(z, t) \\ &+ q_{pc}(z - \lambda(z), pc, \rho(t) * D_a(z - \lambda(z))) \times \rho_{pc}(z - \lambda(z), t) \\ &- q_{pc,gc}(z, l, c_b(t) * \psi_a(z)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &- q_{pc,ent}(z, l, c_b(t) * \psi_a(z)) \times \rho_{pc}(z, t), \end{aligned}$$

pour les cellule en gobelets ($l = gc$) :

$$\begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, gc, c_b(t)) &= q_{pc,gc}(z, gc, c_b(t) * \psi_a(z)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &- q_{ex}(z, gc, \rho(t) * D_a(z)) \times \rho_{gc}(z, t), \end{aligned}$$

et pour les entérocytes ($l = ent$) :

$$\begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, ent, c_b(t)) &= q_{pc,ent}(z, ent, c_b(t) * \psi_a(z)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &- q_{ex}(z, ent, \rho(t) * D_a(z)) \times \rho_{ent}(z, t). \end{aligned}$$

Les différentes fonctions q . sont définies dans la partie précédente.

Pour les concentrations, on obtient des valeurs limites dans $\mathcal{C}([0, T], H \times H)$ qui sont des solutions faibles de

$$\partial_t c_b - \sigma \partial_{zz} c_b = -3\gamma_\beta^\infty \frac{c_b^4 c_o}{c_b^4 c_o + K_\beta^5} \times (\rho_{gc,ent} * \psi_a)$$

et

$$\partial_t c_o - \sigma \partial_{zz} c_o = -\gamma_\beta^\infty \frac{c_b^4 c_o}{c_b^4 c_o + K_\beta^5} \times (\rho_{gc,ent} * \psi_a)$$

avec des conditions de bord inchangées par rapport au modèle précédent.

2.2. Modèle limite de l'équation de *self-aggregation* quand le support d'interaction tend vers 0.

Lorsque le support d'interaction est d'ordre $\frac{a}{n}$, et lorsque la force d'interaction est d'ordre n , la suite de solutions (ρ_l^n, c^n) de l'équation de *self-aggregation*, sous hypothèse additionnelle de régularité des solutions et du noyau d'interaction, tend faiblement vers la solution de l'équation $\forall l \in \mathcal{T}$, pour tout $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^+ \times [0, z_{max}], \mathbb{R})$,

$$\begin{aligned} (48) \quad \langle \rho_l(t, \cdot), f_t \rangle &= \langle \rho_l(0, \cdot), f_0 \rangle + \int_0^t \langle \rho_l(s, \cdot), -\phi(\cdot) \bar{W} \partial_z \rho(s, \cdot) \partial_z f_s(\cdot) + \partial_t f_s(\cdot) \rangle ds \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k(z, l, \bar{D}_k \rho(s, z), c(s, z)) \rho_l(s, z) dz ds \end{aligned}$$

où $\rho = \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l$ est la densité de cellules totale, $\bar{W} := \frac{1}{a} \int_{-a}^a \int_{-a}^z F(\frac{y}{a}) dy dz$ et $\bar{\mathcal{D}}_k = \int_{-a}^a D_k(\frac{y}{a}) dy$, et, pour $m \in \{b, o\}$,

$$(49) \quad \partial_t c_m - \sigma_m \partial_{zz} c_m = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \rho_l$$

avec

$$(50) \quad \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \rho_l = \begin{cases} -\gamma_\beta^\infty \frac{c_b c_o^4}{c_b c_o^4 + K_\beta^5} \times \rho_{(gc, ent)} & \text{si } m = b, \\ -4\gamma_\beta^\infty \frac{c_b c_o^4}{c_b c_o^4 + K_\beta^5} \times \rho_{(gc, ent)} & \text{si } m = o. \end{cases}$$

Les conditions aux bord restent inchangées.

Une version forte de l'équation (48) s'écrit

$$(51) \quad \forall l \in \mathcal{T}, \quad \partial_t \rho_l(z, t) - \nabla \cdot (\phi \bar{W} \partial_z \rho(t) \rho_l) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, l, c_b(t))$$

C'est une équation de type milieux poreux comportant un terme de diffusion croisée non linéaire.

Dans cette équation, les termes sources s'écrivent pour les cellules souches ($l = sc$) :

$$(52) \quad \begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, sc, c_b(t)) &= q_{sc}(z, sc, \bar{\mathcal{D}}_a \rho(z, t), c_b(z, t)) \times \rho_{sc}(z, t) \\ &\quad - q_{sc, pc}(z, sc) \times \rho_{sc}(z, t), \end{aligned}$$

avec $\bar{\mathcal{D}}_a = \int_{-a}^a D_a(y) dy$. Pour les cellules progénitrices ($l = pc$) :

$$(53) \quad \begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, pc, c_b(t)) &= q_{sc, pc}(z, sc) \times \rho_{sc}(z, t) \\ &\quad + q_{pc}(z, pc, \bar{\mathcal{D}}_a \rho(z, t)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &\quad - q_{pc, gc}(z, pc, c_b(z, t)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &\quad - q_{pc, ent}(z, pc, c_b(z, t)) \times \rho_{pc}(z, t), \end{aligned}$$

pour les cellules en gobelets ($l = gc$) :

$$(54) \quad \begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, gc, c_b(t)) &= q_{pc, gc}(z, gc, c_b(z, t)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &\quad - q_{ex}(z, gc, \bar{\mathcal{D}}_a \rho(z, t), c_b(z, t)) \times \rho_{gc}(z, t), \end{aligned}$$

et pour les entérocytes ($l = ent$) :

$$(55) \quad \begin{aligned} \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, ent, c_b(t)) &= q_{pc, ent}(z, ent, c_b(z, t)) \times \rho_{pc}(z, t) \\ &\quad - q_{ex}(z, ent, \bar{\mathcal{D}}_a \rho(z, t), c_b(z, t)) \times \rho_{ent}(z, t). \end{aligned}$$

Cadre théorique et convergences des modèles de crypte

Dans ce chapitre, nous reformulons le modèle de crypte de la partie précédente dans un cadre abstrait plus général, et nous nous assurons de son caractère bien posé en tant que processus markovien déterministe par morceaux, aussi appelé PDMP (*piecewise deterministic Markov process*). Nous commençons par définir les notations utiles dans la partie 1.1, puis nous formulons la partie déterministe du modèle dans la partie 1.2 p.73 et la partie stochastique dans la partie 1.3 p.81, de façon à mettre en évidence le caractère bien posé dans la partie 1.4. Le cadre mathématique ainsi défini nous permettra ensuite de réaliser une approximation déterministe du modèle sous l'hypothèse de grande population, présentée dans la partie 2, et une deuxième approximation, cette fois-ci formelle, sous une hypothèse additionnelle de petite taille de cellule dans 3. Cette partie s'inspire des travaux précédents de [21] et [124], tout en les adaptant pour prendre en compte des interactions physiques entre cellules et le couplage de la population de cellules avec un modèle de réaction-diffusion décrit par des EDPs.

1. Un modèle de PDMP général pour des cellules et des métabolites en interaction.

Comme au chapitre 3, on souhaite modéliser une population de cellules en interactions, couplée à un nombre fini de métabolites qui évoluent selon une équation de réaction-diffusion. Ces cellules obéissent d'une part à une dynamique déterministe qui correspond aux interactions mécaniques, et d'autre part à une dynamique aléatoire qui modélise les étapes du destin cellulaire. De plus, les cellules sont influencées par l'action de métabolites diffusant dans la crypte, qu'elles sont elles-mêmes capables de produire ou dégrader. On a donc un couplage fort entre les cellules et les métabolites. On considère que chaque cellule est caractérisée par la position de son centre dans l'espace et par son type cellulaire. On généralise le modèle en considérant un ensemble fini quelconque de types cellulaires \mathcal{T} , et un ensemble \mathcal{Z} des positions compact dans \mathbb{R}^d , où $d \leq 3$. Une cellule k à la position z^k et de type l^k est donc représentée par un Dirac en

$$x^k = (z^k, l^k), \delta_{x^k}(dx);$$

une population de cellules est alors une somme de Dirac, c'est à dire une mesure ponctuelle, comme au chapitre précédent.

1.1. Notations et définitions préalables : topologie, fonctions et mesures sur \mathcal{X} .

Topologie et métrique sur \mathcal{Z} et \mathcal{X} . On munit $\mathcal{Z} \subset \mathbb{R}^d$ de la topologie de la norme, notée $\text{Top}(\mathcal{Z})$. On munit $\mathcal{X} = \mathcal{Z} \times \mathcal{T}$ de la topologie produit $\text{Top}(\mathcal{X}) := \text{Top}(\mathcal{Z}) \otimes \mathcal{P}(\mathcal{T})$

où $\mathcal{P}(\mathcal{T})$ est l'ensemble des parties de \mathcal{T} . On définit $d_{\mathcal{X}}$ qui métrise cette topologie par

$$(56) \quad d_{\mathcal{X}} : \mathcal{X} \times \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}^+ \\ ((z_1, l_1), (z_2, l_2)) \mapsto \begin{cases} |z_1 - z_2| & \text{si } l_1 = l_2, \\ \beta & \text{sinon,} \end{cases}$$

avec $\beta > \text{diam}(\mathcal{Z})$ et $|\cdot|$ la norme euclidienne sur \mathcal{Z} . On note $\mathcal{B}(\mathcal{X})$ la tribu borélienne sur $(\mathcal{X}, \text{Top}(\mathcal{X}))$. Les topologies sur \mathcal{Z} et \mathcal{T} étant à base dénombrable, $\mathcal{B}(\mathcal{X}) = \mathcal{B}(\text{Top}(\mathcal{Z})) \otimes \mathcal{P}(\mathcal{T})$.

Fonctions définies sur \mathcal{X} . Soit f une fonction de \mathcal{X} . On note, $\forall l \in \mathcal{T}$, $f_l : z \mapsto f(z, l)$ la restriction de f à $\mathcal{Z} \times \{l\}$. Une fonction f sur \mathcal{X} est :

- mesurable (resp. continue) ssi, pour tout $l \in \mathcal{T}$, f_l est mesurable (continue) par rapport à la tribu borélienne (la topologie $\text{Top}(\mathcal{Z})$) sur \mathcal{Z} .
- On dit que

$$f \in \mathcal{C}^{k, \bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$$

ssi, pour tout $l \in \mathcal{T}$, f_l est k fois dérivable sur \mathcal{Z} , de dérivée k -ième continue sur \mathcal{Z} et on note $\nabla_z f(x) \in \mathbb{R}^d$ le gradient par rapport à la variable d'espace z .

- Pour une fonction $f(t, z, l)$ de $\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}$ dans \mathbb{R} , on dit que

$$f \in \mathcal{C}^{k_1, k_2, \bullet}(\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$$

lorsque, pour tout $l \in \mathcal{T}$, $f_l(t, z)$ est continue de classe k_1 par rapport à t et continue de classe k_2 par rapport à z sur $\mathbb{R}^+ \times \mathcal{Z}$.

Pour $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$, on note

$$\|f\|_{\infty} = \sup_{x \in \mathcal{X}} |f(x)| \quad \text{et} \quad \|f\|_{Lip} = \sup_{(x, y) \in \mathcal{X}, x \neq y} \left\{ \frac{|f(x) - f(y)|}{d_{\mathcal{X}}(x, y)} \right\}.$$

On a la propriété élémentaire suivante :

PROPRIÉTÉ 1.1. $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ est lipschitzienne sur \mathcal{X} ssi, $\forall l \in \mathcal{T}$, la fonction f_l est lipschitzienne sur \mathcal{Z} . De plus,

$$\|f\|_{Lip} \leq \max \left(\max_{l \in \mathcal{T}} \|f_l\|_{Lip(\mathcal{Z})}, \frac{2\|f\|_{\infty}}{\beta} \right)$$

où $\|f_l\|_{Lip(\mathcal{Z})}$ la constante de Lipschitz de f_l sur \mathcal{Z} et β est définie en (56).

Pour une fonction f lipschitzienne sur \mathcal{X} , on note

$$(57) \quad \|f\|_{\vee} = \max(\|f\|_{\infty}, \|f\|_{Lip})$$

et on définit l'espace des fonctions lipschitziennes bornées par 1, de constante de lispchitz inférieure à 1 par

$$\mathcal{Lip}_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R}) = \{f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R} : \|f\|_{\vee} \leq 1\}.$$

Espaces de mesures sur \mathcal{X} , convolution. On note $\mathcal{M}_F(\mathcal{X})$ ($\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$) l'ensemble des mesures finies (positives) sur $(\mathcal{X}, \mathcal{B}(\mathcal{X}))$. On note également $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ le sous-ensemble des mesures ponctuelles positives finies :

$$\mathcal{M}_P(\mathcal{X}) = \left\{ \sum_{i=1}^n \delta_{x^i}; n \in \mathbb{N}, x^i = (z^i, l^i) \in \mathcal{Z} \times \mathcal{T} \right\},$$

où $\sum_{i=1}^0 \delta_{x^i}(x)$ est la mesure nulle par convention.

Soit ν une mesure de $\mathcal{M}_F(\mathcal{X})$, alors pour $l \in \mathcal{T}$ on définit la mesure $\nu^l \in \mathcal{M}_F(\mathcal{Z})$ par

$$(58) \quad \nu^l(Z) = \nu(Z \times \{l\})$$

où Z est un borélien quelconque de \mathcal{Z} . On a alors

$$(59) \quad \nu(dz, dl) = \sum_{k \in \mathcal{T}} \delta_k(dl) \nu^k(dz)$$

En effet, un élément X de $\mathcal{B}(\mathcal{X})$ s'écrit

$$X = \cup_{i \in I} Z_i \times \{i\}$$

avec $I \subset \mathcal{T}$ fini et Z_i un borélien de \mathcal{Z} .

Pour une fonction mesurable $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$ et une mesure $\nu \in \mathcal{M}_F(\mathcal{X})$, on note

$$(60) \quad \langle \nu, f \rangle := \int_{\mathcal{X}} f(x) \nu(dx) = \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} f(z, l) \nu(dz, l).$$

Lorsque $\nu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$, c'est-à-dire $\nu = \sum_{i=1}^n \delta_{x^i}$ avec $n \in \mathbb{N}$,

$$\langle \nu, f \rangle = \sum_{i=1}^n f(x^i) = \sum_{i=1}^n f_i(z^i).$$

En particulier,

$$\langle \nu, 1 \rangle = n.$$

Pour une fonction mesurable $D : \mathbb{R}^d \times \mathcal{T} \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}$ et $\nu \in \mathcal{M}_F(\mathcal{X})$, on définit pour $x = (z, l) \in \mathcal{X}$,

$$(61) \quad \nu * D(x) := \sum_{j \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} D(z - y, l, j) \nu(dy, j).$$

Lorsque $\nu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$,

$$\nu * D(x) = \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} D(z - z^i, l, l^i).$$

1.2. Définition et propriétés des flots déterministes : déplacement des cellules et réaction-diffusion du métabolite

1.2.1. Déplacement des cellules

La position des cellules évolue continûment en temps sous l'action de forces d'interactions mécaniques avec les cellules voisines. Pour simplifier notre travail, nous supposons que ces interactions dépendent uniquement de la distance entre les cellules. De plus, on suppose que le type cellulaire n'est pas modifié par ces interactions.

Les interactions entre cellules vont être décrites grâce à deux fonctions

$$F : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d \text{ et } v : \mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$$

qui vérifient les hypothèses suivantes

HYPOTHÈSE 1.2. *On suppose que*

1.2.a F est localement lipschitzienne sur \mathbb{R}^d , v est lipschitzienne sur $\mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d$,

1.2.b $F(0) = 0$,

1.2.c $v(z, \cdot) = 0 \quad \forall z \in \partial\mathcal{Z}$.

En l'absence de toute autre contrainte, comme par exemple des effets liés à la forme de membrane basale de la crypte, la cellule j à la position z^j exerce une force théorique $F(z^i - z^j)$ sur la cellule i à la position z^i . Grâce à l'hypothèse $F(0) = 0$, la force théorique totale exercée sur la cellule i est alors

$$(62) \quad \sum_{j=1, j \neq i}^n F(z^i - z^j) = \sum_{j=1}^n F(z^i - z^j) = \nu * F(z^i).$$

Nous supposons que la force totale réelle exercée sur une cellule dépend de cette force théorique ainsi que de sa propre position, pour prendre en compte par exemple des effets de courbure de la membrane basale aux bords ou des phénomènes de migration active indépendants des interactions. Ceci est modélisé par la fonction v , en faisant l'hypothèse que le mouvement des cellules est régi en régime non inertiel par

$$(63) \quad \forall 1 \leq i \leq n, \quad d_t z_t^i = v(z_t^i, \nu_t * F(z_t^i))$$

REMARQUE. On pourrait prendre en compte les types cellulaires dans les interactions physiques en supposant que la cellule j à la position z^j et de type l^j exerce une force $F(z^i - z^j, l^i, l^j)$ sur la cellule i à la position z^i et de type l^i avec $F : \mathbb{R}^d \times \mathcal{T} \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}^d$. Si $F(0, \cdot, \cdot) = 0$, la force totale exercée sur la cellule i est également $\nu * F(x^i)$, avec le produit de convolution défini en (61). L'ensemble des résultats obtenus par la suite restent alors valides, en étendant les hypothèses faites sur le comportement de $F(z)$ à $F(z, l_1, l_2)$ pour tout $(l_1, l_2) \in \mathcal{T}^2$.

Le résultat suivant est alors vérifié.

PROPRIÉTÉ 1.3. *Sous l'hypothèse 1.2, les trajectoires des cellules définies par le système d'équations couplées (63) admettent une unique solution globale définie sur \mathbb{R}^+ pour toute donnée initiale dans \mathcal{Z}^n .*

DÉMONSTRATION. Grâce à l'hypothèse 1.2.c, les trajectoires de (63) ne peuvent pas quitter \mathcal{Z}^n , donc \mathcal{Z}^n est stable par le flot associé à (63). Par 1.2.a, F est localement lipschitzienne sur \mathbb{R}^d donc lipschitzienne sur $\bar{\mathcal{Z}} = \{y - z : z, y \in \mathcal{Z}\}$ et v est également lipschitzienne. Donc, par le théorème de Cauchy-Lipschitz et les résultats classiques de prolongement, les trajectoires de (63) existent sur \mathbb{R}^+ . ■

1.2.2. Quelques résultats sur les équations de réaction diffusion

On rappelle ici quelques résultats sur les équations de réaction diffusion qui seront utilisés dans la partie suivante. Soit U un ouvert régulier de classe \mathcal{C}^∞ de \mathbb{R}^d borné. Nous supposons que le bord de U , noté ∂U , est la réunion de deux composantes connexes disjointes, notées Γ_1 et Γ_2

$$\partial U = \Gamma_1 \cup \Gamma_2, \quad \Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$$

Sous ces hypothèses, considérons les opérateurs non bornés $-\sigma\Delta$ avec conditions au bord de Dirichlet (noté A_D) ou de Neuman (noté A_N) ou mixtes (Dirichlet sur Γ_1 et Neumann sur Γ_2 , noté A_M). Chacun de ces trois opérateurs génère un semi-groupe fortement continu de contractions sur $L^2(U)$, que nous noterons respectivement S_D , S_N et S_M (voir [95],[3]). Ce semi-groupe est analytique et positif. Nous introduisons les trois problèmes elliptiques non homogènes définis sur U par

$$(D) \quad \begin{cases} -\lambda_D v + \Delta v = 0 \\ v|_{\partial U} = f \end{cases}$$

$$(N) \quad \begin{cases} -\lambda_N v + \Delta v = 0 \\ \partial_n v|_{\partial U} = f \end{cases}$$

et enfin

$$(M) \quad \begin{cases} -\lambda_M v + \Delta v = 0 \\ v|_{\Gamma_1} = f_1, \partial_n v|_{\Gamma_2} = f_2 \end{cases}$$

où λ_D , λ_N et λ_M sont des nombres réels quelconques qui n'appartiennent pas au spectre de A_D , A_N et A_M respectivement. On peut choisir $\lambda_D = \lambda_M = 0$, mais $\lambda_N > 0$.

Pour tout $\alpha \geq 0$, le problème (D) admet une unique solution dans $H^{2\alpha}(U)$ lorsque $f \in H^{2\alpha-\frac{1}{2}}(\partial U)$, que nous noterons $v = Di(f)$. L'opérateur Di est un opérateur borné de $H^{2\alpha-\frac{1}{2}}(\partial U)$ dans $H^{2\alpha}(U)$. De même, le problème (N) admet une unique solution dans $H^{2\alpha}(U)$ lorsque $f \in H^{2\alpha-\frac{3}{2}}(\partial U)$, que nous noterons $v = N(f)$. L'opérateur N est un opérateur borné de $H^{2\alpha-\frac{3}{2}}(\partial U)$ dans $H^{2\alpha}(U)$. Enfin, le problème (M) admet une unique solution dans $H^{2\alpha}(U)$ lorsque $f_1 \in H^{2\alpha-\frac{1}{2}}(\Gamma_1)$ et $f_2 \in H^{2\alpha-\frac{3}{2}}(\Gamma_2)$, que nous noterons $v = M(f)$. L'opérateur M est un opérateur borné de $H^{2\alpha-\frac{1}{2}}(\Gamma_1) \times H^{2\alpha-\frac{3}{2}}(\Gamma_2)$ dans $H^{2\alpha}(U)$. Ces résultats classiques se trouvent par exemple dans [79] ou [3].

En suivant les notations introduites dans [77], nous définissons les espaces fonctionnels suivants, pour tout $\alpha \geq 0$ et pour l'espace $L^2(U)$ ($= H^0(U)$),

$$(64) \quad W_{L^2(U)}^{2\alpha, [\alpha]} = \left\{ f \in L^2([0, T], H^{2\alpha}(U)); \forall j \in \{1, \dots, [\alpha]\} \frac{\partial^j f}{\partial t^j} \in L^2([0, T], H^{2\alpha-2j}(U)) \right\}$$

où $[\alpha]$ est la partie entière supérieure de α . En particulier, $W_{L^2(U)}^{0,0} = L^2([0, T] \times U)$. $W_{L^2(U)}^{2\alpha, [\alpha]}$ est un espace de Hilbert muni de la norme

$$(65) \quad \left(\|f\|_{L^2([0, T], H^{2\alpha}(U))}^2 + \sum_{j=1}^{[\alpha]} \left\| \frac{\partial^j f}{\partial t^j} \right\|_{L^2([0, T], H^{2\alpha-2j}(U))}^2 \right)^{\frac{1}{2}}.$$

On définit de la même façon les espaces $W_{L^2(\partial U)}^{2\alpha, [\alpha]}$, et les espaces correspondants pour Γ_1 et Γ_2 .

D'après [79], théorème 3.1 p. 19, nous savons que :

- si $f \in W_{L^2(\partial U)}^{\frac{3}{2}, 1}$, alors $f \in L^2([0, T], H^{\frac{3}{2}}(\partial U))$ et $\frac{\partial f}{\partial t} \in L^2([0, T], H^{-\frac{1}{2}}(\partial U))$, donc $f \in C([0, T], H^{\frac{1}{2}}(\partial U))$ avec injection continue.
- De même, si $u \in W_{L^2(U)}^{2,1}$ alors $u \in C([0, T], H^1(U))$ avec injection continue.

Avec ces définitions et propriétés, les propositions suivantes sont vérifiées et en particulier les relations de compatibilité (66,69) sont correctement définies

PROPRIÉTÉ 1.4. Si $c_0 \in H^1(U)$, $f \in W_{L^2(\partial U)}^{\frac{3}{2},1}$, et $u \in W_{L^2(U)}^{0,0}$, et si la relation de compatibilité

$$(66) \quad c_{0|\partial U} = f(\cdot, 0)$$

est vérifiée, alors

$$c_D(\cdot, t) = S_D(t)c_0 + \sigma(\lambda_D I - \Delta) \left(\int_0^t S_D(t-s) Di(f)(\cdot, s) ds \right) + \int_0^t S_D(t-s) u(\cdot, s) ds$$

est l'unique solution faible dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$ du problème d'évolution suivant

$$(67) \quad \begin{aligned} \partial_t c - \sigma \Delta c &= u, \\ c_{|[0,T] \times \partial U} &= f, \\ c(\cdot, 0) &= c_0 \end{aligned}$$

Cette solution appartient à $W_{L^2(U)}^{2,1} \cap C([0, T], H^1(U))$. De plus, à cause de (66), l'opérateur $(c_0, f, u) \mapsto c_D$ est continu de $(H^1(U) \times W_{L^2(\partial U)}^{\frac{3}{2},1} \times W_{L^2(U)}^{0,0})$ à valeurs dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$.

DÉMONSTRATION. Il s'agit d'une application immédiate du théorème 6.1 de [77] avec $\alpha = 3/4$ et $k = 0$, et des résultats de régularité mentionnés ci-dessus. ■

De même,

PROPRIÉTÉ 1.5. Si $c_0 \in H^1(U)$, $f \in W_{L^2(\partial U)}^{\frac{1}{2},1}$, et $u \in W_{L^2(U)}^{0,0}$, alors

$$c_N(\cdot, t) = S_N(t)c_0 + \sigma(\lambda_N I - \Delta) \left(\int_0^t S_N(t-s) N(f)(\cdot, s) ds \right) + \int_0^t S_N(t-s) u(\cdot, s) ds$$

est l'unique solution faible dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$ du problème d'évolution suivant

$$(68) \quad \begin{aligned} \partial_t c - \sigma \Delta c &= u, \\ \partial_\nu c_{|[0,T] \times \partial U} &= f, \\ c(\cdot, 0) &= c_0 \end{aligned}$$

Cette solution appartient à $W_{L^2(U)}^{2,1} \cap C([0, T], H^1(U))$. De plus, l'opérateur $(c_0, f, u) \mapsto c_N$ est continu de $(H^1(U) \times W_{L^2(\partial U)}^{\frac{1}{2},1} \times W_{L^2(U)}^{0,0})$ à valeurs dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$.

Le résultat est également valable si on remplace les conditions de Neuman par des conditions de Robin.

DÉMONSTRATION. Il s'agit à nouveau d'une conséquence directe du théorème 6.1 de [77] dans le cas $\alpha = 1/4$ et $k = 0$, pour lequel il n'y a pas de condition de compatibilité, et des résultats de régularité mentionnés ci-dessus. ■

et enfin

PROPRIÉTÉ 1.6. Si $c_0 \in H^1(U)$, $f_1 \in W_{L^2(\Gamma_1)}^{\frac{3}{2},1}$, $f_2 \in W_{L^2(\Gamma_2)}^{\frac{1}{2},1}$, et $u \in W_{L^2(U)}^{0,0}$, et si la relation de compatibilité

$$(69) \quad c_{0|\Gamma_1} = f_1(\cdot, 0)$$

est vérifiée, alors

$$c_M(\cdot, t) = S_M(t)c_0 + \sigma(\lambda_M I - \Delta) \left(\int_0^t S_M(t-s)M(f)(\cdot, s)ds \right) + \int_0^t S_M(t-s)u(\cdot, s)ds$$

est l'unique solution faible dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$ du problème d'évolution suivant

$$(70) \quad \begin{aligned} \partial_t c - \sigma \Delta c &= u, \\ c|_{[0,T] \times \Gamma_1} &= f_1, \\ \partial_\nu c|_{[0,T] \times \Gamma_2} &= f_2, \\ c(\cdot, 0) &= c_0 \end{aligned}$$

Cette solution appartient à $W_{L^2(U)}^{2,1} \cap C([0, T], H^1(U))$. De plus, à cause de (69), l'opérateur $(c_0, f_1, f_2, u) \mapsto c_M$ est continu de $(H^1(U) \times W_{L^2(\Gamma_1)}^{\frac{3}{2},1} \times W_{L^2(\Gamma_2)}^{\frac{1}{2},1} \times W_{L^2(U)}^{0,0})$ à valeurs dans $W_{L^2(U)}^{2,1}$.

1.2.3. Réaction diffusion des métabolites

On construit à partir de \mathcal{Z} le domaine ouvert

$$\mathcal{Z}_a = \cup_{z \in \mathcal{Z}} B(z, \frac{1}{2}a) \subset \mathbb{R}^d$$

où $B(z, \frac{1}{2}a)$ est la boule ouverte de \mathbb{R}^d de centre z et de rayon $\frac{1}{2}a$, a étant le diamètre d'une cellule. On suppose que \mathcal{Z}_a est un ouvert régulier de classe \mathcal{C}^∞ de \mathbb{R}^d (par hypothèse, c'est un ensemble borné de \mathbb{R}^d) et que le bord de \mathcal{Z}_a , noté $\partial\mathcal{Z}_a$, est la réunion de deux composantes connexes disjointes, Γ_1 et Γ_2 telles que

$$\partial\mathcal{Z}_a = \Gamma_1 \cup \Gamma_2, \quad \Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$$

Ces deux composantes représentent par exemple les extrémités d'un segment en dimension 1 ou les bords d'une couronne sphérique en dimension 3, ce qui correspond à la géométrie d'un organoïde. On note c le vecteur des concentrations des N_m métabolites.

Chaque type de cellule $l \in \mathcal{T}$ est capable de consommer ou produire le métabolite m , $1 \leq m \leq N_m$, à la vitesse $\gamma_{ml}(c)$. Une cellule i à la position z^i ne peut catalyser de réaction que là où elle est physiquement présente, donc on pondère la vitesse de réaction $\gamma_{ml}(c(z))$ en z par un terme $\psi_a(z - z^i)$ où

HYPOTHÈSE 1.7. ψ_a est une fonction positive à symétrie radiale, lipschitzienne sur \mathbb{R} à support dans la boule euclidienne $B_{\mathbb{R}^d}(0, \frac{1}{2}a)$ et dont l'intégrale vaut 1.

De plus, aux frontières du domaine \mathcal{Z}_a , les concentrations des métabolites sont influencées par le milieu extérieur par le biais de quantités notées f_m , dépendantes du temps et de l'espace. L'évolution des concentrations c sur \mathcal{Z}_a est alors modélisée par le système d'équations de réaction diffusion couplées suivant

$$(71) \quad \begin{aligned} \forall 1 \leq m \leq N_m, \quad \partial_t c_m - \sigma \Delta c_m &= \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \nu_t^l * \psi_a(z), \\ c_m(\cdot, 0) &= c_{0m}, \end{aligned}$$

complété par des conditions aux bords où intervient f_m qui peuvent être, selon le métabolite m , des conditions de Dirichlet (D), de Neuman (N) ou mixtes (M) (c'est à dire

Dirichlet sur Γ_1 et Neumann sur Γ_2). Pour un ouvert U et $\alpha \geq 0$, on rappelle la notation

$$W_{L^2(U)}^{2\alpha, [\alpha]} = \left\{ f \in L^2([0, T], H^{2\alpha}(U)); \forall j \in \{1, \dots, [\alpha]\} \frac{\partial^j f}{\partial t^j} \in L^2([0, T], H^{2\alpha-2j}(U)) \right\}$$

où $[\alpha]$ est la partie entière supérieure de α .

HYPOTHÈSE 1.8. *On suppose que*

1.8.a $\forall m, \forall l \in \mathcal{T}$, γ_{ml} est bornée et uniformément lipschitzienne de $\mathbb{R}_+^{N_m}$ dans \mathbb{R} ,

1.8.b $\forall m$, la condition initiale $c_{0m} \in H^1(\mathcal{Z}_a)$,

1.8.c $\forall m$, si les conditions au bord qui régissent m sont

— des conditions de Dirichlet, alors

$$f_m \in W_{L^2(\partial\mathcal{Z}_a)}^{\frac{3}{2}, 1} \text{ et } c_{0m|_{\partial\mathcal{Z}_a}} = f_m(\cdot, 0),$$

— des conditions de Neuman, alors

$$f_m \in W_{L^2(\partial\mathcal{Z}_a)}^{\frac{1}{2}, 1},$$

— des conditions mixtes, alors

$$f_{1m} \in W_{L^2(\Gamma_1)}^{\frac{3}{2}, 1}, \quad f_{2m} \in W_{L^2(\Gamma_2)}^{\frac{1}{2}, 1}$$

et

$$c_{0m|_{\Gamma_1}} = f_{1m}(\cdot, 0).$$

On note S_m le semi-groupe engendré par l'opérateur $-\sigma\Delta$ sur \mathcal{Z}_a avec conditions de bord relatives au métabolite m , D_m l'opérateur Di , N ou M correspondant et λ_m la valeur λ_D , λ_N ou λ_M correspondante (voir partie 1.2.2 p.74). Pour $\nu \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$, on note $\|\nu\|_{TV} = \nu(\mathcal{X})$ la norme en variation totale de ν (voir partie A.2 p.115). La proposition suivante est vérifiée

PROPRIÉTÉ 1.9. *Sous l'hypothèse 1.8, pour toute ν mesurable sur $[0, T]$, à valeurs dans $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ muni de la topologie de la convergence étroite et de la tribu associée, et telle que $\sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t\|_{TV} < +\infty$, le problème d'évolution non linéaire (71) admet une unique solution c dans $\left(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1}\right)^{N_m} \cap \mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$, qui vérifie pour tout m :*

$$(72) \quad c_m(\cdot, t) = S_m(t)c_{0m} + (\lambda_m I - \Delta) \left(\int_0^t S_m(t-s) D_m(f_m)(\cdot, s) ds \right) \\ + \int_0^t S_m(t-s) \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c(s)) \nu_s^l * \psi_a(\cdot) ds$$

DÉMONSTRATION. Soit la fonction de $[0, T] \times L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$ définie par

$$F(t, c) = \left(\sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{1l}(c) \nu_t^l * \psi_a(\cdot), \dots, \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{N_m l}(c) \nu_t^l * \psi_a(\cdot) \right) \in L^\infty([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}).$$

Elle est lipschitzienne en c sur $L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$, uniformément en t sur $[0, T]$. En effet, les γ_{ml} sont lipschitziennes par l'hyp. 1.8.a, on peut donc définir

$$(73) \quad \|\gamma\|_{Lip} = \sup_{m, l} \|\gamma_{ml}\|_{Lip} < \infty.$$

Pour c_1, c_2 dans $L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$, on a

$$\begin{aligned} \sup_{t \in [0, T]} \|F(t, c_1) - F(t, c_2)\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} &\leq \sum_{m=1}^{N_m} \sum_{l \in \mathcal{T}} \sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t^l\|_{TV} \|\gamma_{ml}(c_1) - \gamma_{ml}(c_2)\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} \\ &\leq \sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t\|_{TV} \times N_m |\mathcal{T}| K \|c_1 - c_2\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} \end{aligned}$$

avec $\|\nu_t\|_{TV}$ la norme de la variation totale définie équation (137) en annexe. Grâce à un argument classique de point fixe sur le système d'équations (72) et le semi-groupe de $L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$ défini par $S = \text{diag}(S_1, \dots, S_{N_m})$ (voir par exemple [29],[3]), on en déduit l'existence d'une solution faible \tilde{c} dans $\mathcal{C}([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$.

On a alors

$$u(z, t) = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(\tilde{c}(z, t)) \nu_t^l * \psi_a(z) \in L^\infty([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a)) \subset W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0}.$$

En effet, les γ_{ml} sont lipschitziennes et bornées sur $\mathbb{R}_+^{N_m}$ par l'hypothèse 1.8.a, donc $\gamma_{ml}(\tilde{c}(z, t)) \in \mathcal{C}([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a))$ car $\tilde{c} \in \mathcal{C}([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$ d'après l'étape précédente. De plus, $\nu_t^l * \psi_a(z) \in L^\infty([0, T], L^2(\mathcal{Z}_a))$ car ψ_a est bornée et $\sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t\|_{TV} < \infty$, ce qui prouve l'assertion.

On obtient ensuite le résultat de régularité désiré en observant que les c_m sont les solutions de problèmes de la forme (67), (68) ou (70) avec $c_{0m} \in H^1(\mathcal{Z}_a)$, f_m qui vérifie les conditions de régularité et de compatibilité énoncées dans les propositions 1.4 ou 1.6 p.76 et $u \in W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0}$. Donc, d'après ces propriétés, $c_m \in W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1} \cap \mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a))$, ce qui est le résultat recherché. ■

Le lemme technique suivant nous sera utile par la suite.

LEMME 1.10. *Soient deux fonctions ν^1, ν^2 mesurables sur $[0, T]$, à valeurs dans $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ muni de la topologie de la convergence étroite et de la tribu associée, et telles que*

$$\sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t^1\|_{TV} \leq B < +\infty \text{ et } \sup_{t \in [0, T]} \|\nu_t^2\|_{TV} \leq B < +\infty,$$

c^1 et c^2 les solutions de (71) associées avec c_0 et f qui vérifient les hypothèses de régularité 1.8. Alors $\forall t \in [0, T]$,

$$(74) \quad \|c^1(\cdot, t) - c^2(\cdot, t)\|_{L^2} \leq N_m e^{Ct} \gamma^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)\|_{L^2} ds,$$

où $C = N_m \|\psi_a\|_\infty \|\gamma\|_{Lip} B$ et γ^∞ est une constante positive. D'où on déduit que

$$(75) \quad \|c^1(\cdot, t) - c^2(\cdot, t)\|_{L^2} \leq N_m \gamma^\infty \|\psi_a\|_v |\mathcal{Z}_a|^{1/2} |\mathcal{T}| e^{Ct} \int_0^t d_F(\nu_s^1, \nu_s^2) ds,$$

où d_F est la métrique de Kantorovich-Rubinstein définie sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ par

$$d_F(\nu, \xi) = \sup_{f \in Lip_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R})} \langle \nu - \xi, f \rangle.$$

DÉMONSTRATION. Par la formule (72),

$$\begin{aligned}
\|c_m^1(\cdot, t) - c_m^2(\cdot, t)\|_{L^2} &= \left\| \int_0^t S_m(t-s) \sum_{l \in \mathcal{T}} \left[\gamma_{ml}(c^1(\cdot, s)) \nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - \gamma_{ml}(c^2(\cdot, s)) \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot) \right] ds \right\|_{L^2} \\
&= \left\| \int_0^t S_m(t-s) \sum_{l \in \mathcal{T}} \left[\gamma_{ml}(c^1(\cdot, s)) (\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - (\gamma_{ml}(c^2(\cdot, s)) - \gamma_{ml}(c^1(\cdot, s))) \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot) \right] ds \right\|_{L^2} \\
&\leq \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \left[\left\| \gamma_{ml}(c^1(\cdot, s)) (\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)) \right\|_{L^2} \right. \\
&\quad \left. + \left\| (\gamma_{ml}(c^2(\cdot, s)) - \gamma_{ml}(c^1(\cdot, s))) \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot) \right\|_{L^2} \right] ds
\end{aligned}$$

car S_m est un semi-groupe de contraction (voir 1.2.2). De plus, il existe une constante γ^∞ telle que $\forall m, l, |\gamma_{ml}(\cdot)| \leq \gamma^\infty < \infty$. D'où

$$\begin{aligned}
\|c_m^1(\cdot, t) - c_m^2(\cdot, t)\|_{L^2} &\leq \gamma^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)\|_{L^2} ds \\
&\quad + \|\psi_a\|_\infty \|\gamma\|_{Lip} \sup_{[0, T]} \|\nu_s^2\|_{TV} \int_0^t \|c^1(\cdot, s) - c^2(\cdot, s)\|_{L^2} ds
\end{aligned}$$

On pose $C = N_m \|\psi_a\|_\infty \|\gamma\|_{Lip} B$, on déduit de l'inéquation précédente que

$$\begin{aligned}
\|c^1(\cdot, t) - c^2(\cdot, t)\|_{L^2} &\leq N_m \gamma^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)\|_{L^2} ds \\
&\quad + C \int_0^t \|c^1(\cdot, s) - c^2(\cdot, s)\|_{L^2} ds
\end{aligned}$$

Alors par le lemme de Gronwall, $\forall t \in [0, T]$,

$$(76) \quad \|c^1(\cdot, t) - c^2(\cdot, t)\|_{L^2} \leq N_m e^{Ct} \gamma^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)\|_{L^2} ds,$$

ce qui est le premier résultat recherché. On en déduit le deuxième en observant que pour tout $0 \leq s \leq t$,

$$\|\nu_s^{1l} * \psi_a(\cdot) - \nu_s^{2l} * \psi_a(\cdot)\|_{L^2} \leq \|\psi_a\|_V |\mathcal{Z}_a|^{1/2} d_F(\nu_s^1, \nu_s^2)$$

avec $|\mathcal{Z}_a|$ la mesure de Lebesgue de \mathcal{Z}_a . ■

1.2.4. Définition du flot déterministe

Grâce aux propriétés 1.3 et 1.9, on peut définir le flot déterministe associé au système (63-71) pour tout t réel :

$$\begin{aligned}
A_t : H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X}) &\longrightarrow H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X}) \\
(c, \nu) &\longrightarrow A_t(c, \nu)
\end{aligned}$$

où

$$A_t(c, \nu) = \left(A_t^0(c, \nu), \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} \delta_{(A_t^i(c, \nu), l^i)} \right)$$

pour $\nu = \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} \delta_{x^i}$, $(A_t^i(c, \nu))_{0 \leq i \leq \langle \nu, 1 \rangle}$ étant les solutions couplées des équations (63-71) au temps t avec les conditions initiales (c, ν) . Plus précisément, pour $1 \leq i \leq n$, $A_t^i(c, \nu)$ est la position de la cellule i au temps t solution de :

$$\begin{cases} d_t A_t^i(c, \nu) &= v \left(A_t^i(c, \nu), \left(\sum_{i=1}^n \delta_{A_t^i(c, \nu)} \right) * F(A_t^i(c, \nu)) \right), \\ A_0^i(c, \nu) &= z^i. \end{cases}$$

$A_t^0(c, \nu)$ est le vecteur des concentrations solutions de (71) au temps t avec $\nu_t = \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} \delta_{(A_t^i(c, \nu), l^i)}$ et la condition initiale c . Pour simplifier les expressions, on définit

$$\tilde{A}_t(c, \nu) = \sum_{i=1}^n \delta_{A_t^i(c, \nu)}.$$

PROPRIÉTÉ 1.11. *Pour tout $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathcal{Z}, \mathbb{R})$, $s, t \in \mathbb{R}$ et $1 \leq i \leq n$,*

$$(77) \quad \begin{aligned} & f_t(A_t^i(c, \nu)) - f_s(A_s^i(c, \nu)) \\ &= \int_s^t v(A_u^i(c, \nu), \tilde{A}_u(c, \nu) * F(A_u^i(c, \nu))) \nabla_z f_u(A_u^i(c, \nu)) + \partial_u f_u(A_u^i(c, \nu)) du \end{aligned}$$

et donc

$$(78) \quad \begin{aligned} \langle \tilde{A}_t(c, \nu), f_t \rangle - \langle \tilde{A}_s(c, \nu), f_s \rangle &= \int_s^t \langle \tilde{A}_u(c, \nu), v(\cdot, \tilde{A}_u(c, \nu) * F(\cdot)) \nabla_z f_u(\cdot) \\ &\quad + \partial_u f_u(\cdot) \rangle du. \end{aligned}$$

DÉMONSTRATION. C'est une application directe du théorème fondamental d'intégration. ■

Par commodité et lorsque davantage de précisions n'est pas nécessaire, on simplifie la notation

$$\langle \tilde{A}_u(c, \nu), v(\cdot, \tilde{A}_u(c, \nu) * F(\cdot)) \nabla_z f_u(\cdot) + \partial_t f_u(\cdot) \rangle$$

en

$$\langle \tilde{A}_u(c, \nu), v(\cdot, \tilde{A}_u(c, \nu) * F) \nabla_z f_u + \partial_t f_u \rangle.$$

1.3. Description et propriétés de la partie stochastique : le destin cellulaire

Les cellules peuvent se diviser, se différencier et mourir. On modélise ces phénomènes par des événements de sauts, indexés par $k \in \mathcal{J}$ où \mathcal{J} est l'ensemble fini des types de sauts. Soit $(\nu_t)_{t \geq 0}$ la mesure ponctuelle qui représente la population de cellules. Quand

au temps T il se produit un saut de type k pour la cellule i située en $x^i = (z^i, l^i)$, on modifie la population par une mesure ponctuelle $\mu_k(x^i)$:

$$\nu_T = \nu_{T^-} + \mu_k(x^i).$$

Plus précisément :

- Pour la **division** au temps T de la cellule i de ν_{T^-} localisée à la position $z_{T^-}^i$ et de type $l_{T^-}^i$, on introduit une nouvelle cellule fille de même type à la distance $\lambda(z_{T^-}^i)$ de la cellule mère :

$$\mu_k(x_{T^-}^i) = \delta_{(z_{T^-}^i + \lambda(z_{T^-}^i), l_{T^-}^i)}$$

où, pour $z \in [0, z_m]$,

$$(79) \quad \lambda(z) = \begin{cases} a/2 & \text{si } z \leq z_{max}/2 - a, \\ a/2 - a \frac{z - (z_{max}/2 - a)}{2a} & \text{si } z_{max}/2 - a < z < z_{max}/2 + a, \\ -a/2 & \text{si } z_{max}/2 + a \leq z. \end{cases}$$

- Pour la **différenciation** de la cellule i de ν_{T^-} localisée à la position $z_{T^-}^i$ et de type $l_{T^-}^i$ en une cellule de type l_1 , la cellule est éliminée et remplacée par une nouvelle cellule de type l_1 située à la même position :

$$\mu_k(x_{T^-}^i) = \delta_{(z_{T^-}^i, l_1)} - \delta_{(z_{T^-}^i, l_{T^-}^i)}.$$

- Pour l'**extrusion** de la cellule i de ν_{T^-} localisée à la position $x_{T^-}^i$, la cellule est supprimée de la population :

$$\mu_k(x_{T^-}^i) = -\delta_{x_{T^-}^i}.$$

Il est important de noter qu'un saut fait varier la taille de la population d'au plus 1, c'est-à-dire que, pour tout T ,

$$|\langle \nu_T, 1 \rangle - \langle \nu_{T^-}, 1 \rangle| \leq 1.$$

Pour un individu à la position $x \in \mathcal{X}$ dans une population $\nu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$, le taux de saut associé à chaque type de saut $k \in \mathcal{J}$ est

$$(80) \quad q_k^\infty \times q_k(x, \nu * D_k(z), c * \psi_a(z))$$

avec

$$D_k : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}, \quad q_k : \mathcal{X} \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$$

et ψ_a la fonction représentant une cellule définie sec. 1.2.3. $q_k^\infty < \infty$ est une constante qui correspond au taux maximal de saut. On modélise donc une population de cellules où le taux de saut dépend de l'état de la cellule (position et type), de la configuration spatiale de la population (via le noyau d'interaction D_k) et de la concentration des métabolites à la position de la cellule.

REMARQUE. Comme pour la force d'interaction entre cellules, on pourrait supposer que les noyaux d'interactions D_k associés à chaque type de saut k dépendent également des types cellulaires en définissant D_k sur $\mathbb{R}^d \times \mathcal{T} \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}$. L'ensemble des résultats obtenus par la suite restent alors valides, en étendant les hypothèses faites sur le comportement de $D_k(z)$ à $D_k(z, l_1, l_2)$ pour tout $(l_1, l_2) \in \mathcal{T}^2$.

On fait les hypothèses de régularité suivantes :

HYPOTHÈSE 1.12. *On suppose que pour tout $k \in \mathcal{J}$,*

- les q_k sont continues, globalement lipschitziennes en leur deuxième et troisième arguments, et $q_k(\cdot) \leq 1$.
- les D_k sont mesurables et bornées.

L'ensemble des éléments du modèle que nous avons décrits jusqu'ici nous permettent d'obtenir :

- un espace d'état $G = H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ qui est bien un espace polonais car $H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$ et $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ le sont, muni de la tribu produit des boréliens de $H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$ et des boréliens de $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ (voir propriété A.5 dans l'annexe A.2), notée \mathcal{G} .
- un flot déterministe A (voir sec. 1.2.4) continu en ses paramètres qui satisfait les hypothèses de l'annexe A.1,
- une intensité totale de saut qui ne dépend que de l'état du processus $q : G \rightarrow G$, définie par

$$q(c, \nu) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} q_k^\infty q_k(x_i, \nu * D_k(z_i), c * \psi_a(z)).$$

C'est la somme des intensités de saut de chaque individu i pour chaque type de saut k . Elle est continue en ses arguments et vérifie $|q((c, \nu))| \leq |\mathcal{J}| \max_k(q_k^\infty) \langle \nu, 1 \rangle$, donc pour tout $t > 0$, pour tout $(c, \nu) \in G$ et tout $h > 0$,

$$\begin{aligned} \int_t^{t+h} q(A_{s-t}(c, \nu)) ds &\leq |\mathcal{J}| \max_k(q_k^\infty) \int_t^{t+h} \langle \tilde{A}_{s-t}(\nu), 1 \rangle ds \\ &= |\mathcal{J}| \max_k(q_k^\infty) h \langle \nu, 1 \rangle \\ &< +\infty \end{aligned}$$

car la taille de la population de cellule ne varie pas en l'absence d'événements stochastiques. Donc q est localement intégrable à droite le long des trajectoires.

- un noyau de Markov r qui ne dépend que de l'état du processus tel que pour tout $(c, \nu) \in G$, $r(c, \nu)$ est une loi de probabilité ponctuelle sur G définie par

$$r(c, \nu) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \sum_{i=1}^{\langle \nu, 1 \rangle} \frac{q_k^\infty q_k(x_i, \nu * D_k(z_i), c * \psi_a(z))}{q(c, \nu)} \delta_{(c, \nu + \mu_k(x^i))}$$

et qui vérifie les hypothèses de l'annexe A.1.

Nous avons donc bien défini les ingrédients qui constituent un PDMP tel qu'exposé dans A.1, il nous faut donc maintenant établir sa stabilité. C'est l'objet de la partie suivante.

1.4. Caractère stable du modèle comme PDMP

En l'absence de sauts, le flot déterministe est défini sur \mathbb{R}^+ (voir sec. 1.2.4). Pour nous assurer que le PDMP est bien défini au sens du Thm. A.1, il faut montrer que le processus est *stable*, c'est-à-dire que sur tout intervalle de temps fini, un nombre presque sûrement fini de saut se produit. Dans ce cas, le processus admet p.s. des trajectoires sur \mathbb{R}_+ . Pour obtenir les propriétés désirées, nous allons utiliser une représentation dite trajectorielle du processus.

On définit un ordre sur \mathcal{X} ce qui permet d'établir une bijection entre l'ensemble des mesures ponctuelles finies sur \mathcal{X} et l'ensemble des suites finies croissantes à valeur

dans \mathcal{X} . Cela permet de numérotter les individus dans la population ν_t et de sélectionner l'individu i sans ambiguïté (voir [7]). Ceci nous permet d'introduire les mesures de Poisson aléatoires indépendantes associées à chaque type de saut $k \in \mathcal{J}$, $N_k(d\theta, i, dt)$, définies sur $[0, 1] \times \mathbb{N}^* \times \mathbb{R}_+$ d'intensité

$$(81) \quad n_k(d\theta, di, dt) = q_k^\infty d\theta dt \sum_{k \in \mathbb{N}^*} \delta_k(i)$$

On note (c_t, ν_t) l'état du processus au temps t , à valeurs dans $H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$. Par abus de notation le réordonnement des individus sera implicite dans l'écriture $\nu_t = \langle \nu_t, 1 \rangle \sum_{i=1} \delta_{x_i^i}$. On note $(c_0, \nu_0) \in H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ la condition initiale.

Le processus modélisant une population de cellules en interactions avec des métabolites diffusant décrit aux parties précédentes est solution de l'équation différentielle stochastique suivante

$$(82) \quad (c_t, \nu_t) = A_t(c_0, \nu_0) + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 [A_{t-s}(c_s, \nu_{s-} + \mu_k(x_{s-}^i)) - A_{t-s}(c_s, \nu_{s-})] \mathbb{1}_{\{s \leq t\}}(s) \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}}(i) \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(x_{s-}^i, \nu_{s-} * D_k(x_{s-}^i, c_s * \psi_a(z_{s-}^i))\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds).$$

La fig.1 p.85 donne l'intuition derrière cette équation, il faut remarquer que, si T_n et T_{n-1} sont des temps de saut successifs, pour $t > T_n$,

$$A_{t-T_{n-1}}(c_{T_{n-1}}, \nu_{T_{n-1}}) = A_{t-T_n}(c_{T_n}, \nu_{T_n}^-).$$

REMARQUE. Pour faciliter la lecture et lorsque davantage de précisions est superflu, nous simplifions la notation

$$\mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(x_{s-}^i, \nu_{s-} * D_k(x_{s-}^i, c_s * \psi_a(z_{s-}^i))\}}(\theta)$$

en

$$\mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta).$$

Pour tout $n \in \mathbb{N}$, on définit le temps d'arrêt $\tau_n = \inf\{t \geq 0, \langle \nu_t, 1 \rangle = n\}$. Soit $n \in \mathbb{N}$, on note

$$(83) \quad T_n(t) = t \wedge \tau_n := \min(t, \tau_n).$$

Le processus arrêté à n est $(c_{T_n(t)}, \nu_{T_n(t)})_{t \geq 0}$.

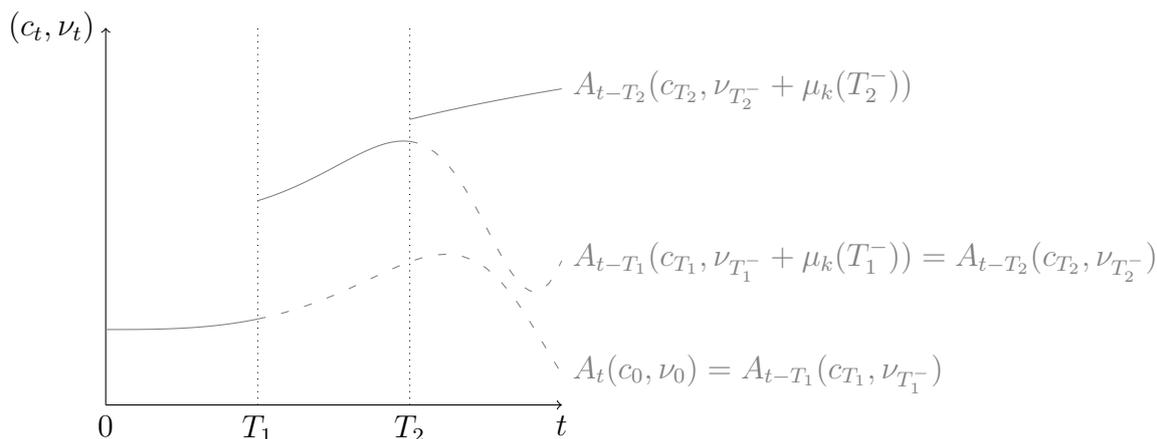


FIGURE 1. **Représentation schématique de la trajectoire du processus.** Pour représenter la trajectoire totale, on trace d'abord $A_t(c_0, \nu_0)$. Après le premier saut à $t = T_1$, on soustrait la trajectoire $A_t(c_0, \nu_0)$ pour $t \geq T_1$, i.e. $A_{t-T_1}(c_{T_1}, \nu_{T_1}^-)$, que l'on remplace par $A_{t-T_1}(c_{T_1}, \nu_{T_1}^- + \mu_k(T_1^-))$. Ce processus est itéré à chaque saut.

LEMME 1.13. Soit $f \in \mathcal{C}^{1,1,\bullet}(\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$, $g \in H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$, $\psi \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^2)$, $t \in \mathbb{R}$. Nous notons $\langle c, g \rangle$ le produit scalaire dans L^2 . Alors

$$\begin{aligned}
 (84) \quad & \psi(\langle c_{T_n(t)}, g \rangle, \langle \nu_{T_n(t)}, f_{T_n(t)} \rangle) = \psi(\langle c_0, g \rangle, \langle \nu_0, f_0 \rangle) \\
 & + \int_0^t \partial_1 \psi(\langle c_s, g \rangle, \langle \nu_s, f_s \rangle) \langle \partial_s c_s, g \rangle \mathbb{1}_{\{s \leq T_n(t)\}}(s) ds \\
 & + \int_0^t \partial_2 \psi(\langle c_s, g \rangle, \langle \nu_s, f_s \rangle) \langle \nu_s, v(\cdot, \nu_s * F) \nabla_z f_s + \partial_s f_s \rangle \mathbb{1}_{\{s \leq T_n(t)\}}(s) ds \\
 & + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 [\psi(\langle c_s, g \rangle, \langle \nu_{s-} + \mu_k(x_{s-}^i), f_s \rangle) - \psi(\langle c_s, g \rangle, \langle \nu_{s-}, f_s \rangle)] \\
 & \quad \times \mathbb{1}_{\{s \leq T_n(t)\}} \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds).
 \end{aligned}$$

DÉMONSTRATION. Par (82),

$$\begin{aligned}
 \langle \nu_{T_n(t)}, f_{T_n(t)} \rangle & = \langle \tilde{A}_{T_n(t)}(c_0, \nu_0), f_{T_n(t)} \rangle \\
 & + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{T_n(t)} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \left[\langle \tilde{A}_{T_n(t)-s}(c_s, \nu_{s-} + \mu_k(x_{s-}^i), f_{T_n(t)}) - \langle \tilde{A}_{T_n(t)-s}(c_s, \nu_{s-}), f_{T_n(t)} \rangle \right] \\
 & \quad \times \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds)
 \end{aligned}$$

L'intégrale stochastique ci-dessus est bien définie par le thm. A.3 car la taille de la population est inférieure ou égale à n (l'évolution déterministe ne modifie pas la taille de la population) et f est bornée car continue sur \mathcal{X} compact.

Puis, en appliquant la propriété 1.11, on peut réécrire le premier terme du membre de droite comme

$$\langle \tilde{A}_{T_n(t)}(c_0, \nu_0), f_{T_n(t)} \rangle = \langle \nu_0, f_0 \rangle + \int_0^{T_n(t)} \langle \tilde{A}_u(c_0, \nu_0), v(\cdot, \tilde{A}_u(c_0, \nu_0) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle du,$$

et le second terme comme

$$\begin{aligned} & \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{T_n(t)} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 (\langle \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i), f_s \rangle - \langle \nu_{s^-}, f_s \rangle) \\ & \quad \times \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds) \\ & + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{T_n(t)} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \int_s^{T_n(t)} \left[\langle \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i)), v(\cdot, \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i)) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle \right. \\ & \quad \left. - \langle \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-}), v(\cdot, \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-}) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle \right] \\ & \quad \times \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} du N_k(d\theta, di, ds). \end{aligned}$$

f , $\partial_t f$ et $\nabla_z f$ sont bornées sur $[0, T_n(t)] \times \mathcal{X}$ compact, on applique le théorème de Fubini et la formule (82) au dernier terme intégral pour obtenir :

$$\begin{aligned} & \int_0^{T_n(t)} \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^u \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \left[\langle \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i)), v(\cdot, \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i)) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle \right. \\ & \quad \left. - \langle \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-}), v(\cdot, \tilde{A}_{u-s}(c_s, \nu_{s^-}) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle \right] \\ & \quad \times \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds) du \\ & = \int_0^{T_n(t)} \langle \nu_u, v(\cdot, \nu_u * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle - \langle \tilde{A}_u(c_0, \nu_0), v(\cdot, \tilde{A}_u(c_0, \nu_0) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle du. \end{aligned}$$

On a donc obtenu :

$$\begin{aligned} \langle \nu_{T_n(t)}, f_{T_n(t)} \rangle & = \langle \nu_0, f_0 \rangle + \int_0^{T_n(t)} \langle \tilde{A}_u(c_0, \nu_0), v(\cdot, \tilde{A}_u(c_0, \nu_0) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle du \\ & + \int_0^{T_n(t)} \langle \nu_u, v(\cdot, \nu_u * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle - \int_0^{T_n(t)} \langle \tilde{A}_u(c_0, \nu_0), v(\cdot, \tilde{A}_u(c_0, \nu_0) * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle du \\ & + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{T_n(t)} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 (\langle \nu_{s^-} + \mu_k(x_{s^-}^i), f_s \rangle - \langle \nu_{s^-}, f_s \rangle) \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}, 1 \rangle\}} \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds) \\ & = \langle \nu_0, f_0 \rangle + \int_0^t \langle \nu_u, v(\cdot, \nu_u * F) \nabla_z f_u + \partial_u f_u \rangle \mathbb{1}_{\{u \leq T_n(t)\}} du \end{aligned}$$

$$+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \langle \mu_k(x_{s-}^i, f_s) \mathbf{1}_{\{s \leq T_n(t)\}} \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}} \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}} N_k(d\theta, di, ds).$$

Puis,

$$\langle c_{T_n(t)}, g \rangle = \langle c_0, g \rangle + \int_0^t \langle \partial_s c_s, g \rangle \mathbf{1}_{\{s \leq T_n(t)\}} ds.$$

Par la prop. 1.9, $c_{T_n(t)}$ et sa dérivée partielle en temps sont bien définies puisque $\nu_{T_n(t)} \in \mathcal{D}([0, T_n(t)], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, donc cette intégrale est bien définie.

On applique alors la formule d'Itô multidimensionnelle avec termes de saut, et on obtient l'expression voulue de $\psi(\langle c_{T_n(t)}, g \rangle, \langle \nu_{T_n(t)}, f_{T_n(t)} \rangle)$. \blacksquare

Nous montrons maintenant que le modèle définit un PDMP stable. Nous commençons par le lemme suivant qui assure la non-explosion de la population en temps fini, et donc son existence pour tout temps t positif.

LEMME 1.14. *Soit $t \geq 0$. S'il existe $p \geq 1$ entier tel que $\mathbb{E}[\langle \nu_0, 1 \rangle^p] < \infty$ alors*

$$(85) \quad \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \leq C(p, t)$$

où $C(p, t) < \infty$ est une constante qui ne dépend que de p et t .

DÉMONSTRATION. Pour tout $n \in \mathbb{N}$, soit τ_n le temps d'arrêt défini en (83). Notons que l'évolution déterministe ne modifie pas la taille de la population et que les événements aléatoires ne la font varier qu'au plus de 1. La formule (84) appliquée à $\langle \nu_{t \wedge \tau_n}, 1 \rangle^p$ donne

$$(86) \quad \begin{aligned} \langle \nu_{t \wedge \tau_n}, 1 \rangle^p &= \langle \nu_0, 1 \rangle^p \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{t \wedge \tau_n} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 (\langle \nu_{s-} + \mu_k(x_{s-}^i), 1 \rangle^p - \langle \nu_{s-}, 1 \rangle^p) \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}}(i) \\ &\quad \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds) \end{aligned}$$

$$(87) \quad \begin{aligned} &\leq \langle \nu_0, 1 \rangle^p + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{t \wedge \tau_n} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 [(\langle \nu_{s-}, 1 \rangle + 1)^p - \langle \nu_{s-}, 1 \rangle^p] \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}}(i) \\ &\quad \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds). \end{aligned}$$

La dernière intégrale est croissante avec le temps car l'intégrande est positif donc on peut passer au $\sup_{s \leq t \wedge \tau_n}$ dans le membre de gauche. De plus, pour tout x positif, $(1+x)^p - x^p \leq$

$C(p)(1+x^{p-1})$ avec $C(p) = \sum_{k=1}^{p-1} \binom{p}{k}$. Donc,

$$(88) \quad \begin{aligned} \sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p &\leq \langle \nu_0, 1 \rangle^p + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{t \wedge \tau_n} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 C(p) (\langle \nu_{s-}, 1 \rangle^{p-1} + 1) \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}}(i) \\ &\quad \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds). \end{aligned}$$

L'intégrande est continu à gauche et adapté donc prévisible. Alors, en passant à l'espérance et par la propriété fondamentale A.3 donnée en annexe, on obtient :

$$\begin{aligned}
& \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \leq \mathbb{E} [\langle \nu_0, 1 \rangle^p] \\
& + \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathbb{E} \left[\int_0^{t \wedge \tau_n} \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 C(p) (\langle \nu_{s-}, 1 \rangle^{p-1} + 1) \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}, 1 \rangle\}}(i) \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k\}}(\theta) q_k^\infty d\theta \left(\sum_{k \geq 1} \delta_k(di) \right) ds \right] \\
& \leq \mathbb{E} [\langle \nu_0, 1 \rangle^p] + \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathbb{E} \left[\int_0^{t \wedge \tau_n} \sum_{i=1}^{\langle \nu_{s-}, 1 \rangle} C(p) (\langle \nu_{s-}, 1 \rangle^{p-1} + 1) q_k^\infty q_k(\cdot) ds \right] \\
& \leq \mathbb{E} [\langle \nu_0, 1 \rangle^p] + \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathbb{E} \left[\int_0^t q_k^\infty C(p) (\langle \nu_{s \wedge \tau_n}, 1 \rangle^p + \langle \nu_{s \wedge \tau_n}, 1 \rangle) ds \right].
\end{aligned}$$

Par le théorème de Fubini et l'inégalité $n + n^p \leq 2n^p$ pour tout $p \geq 1$,

$$\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \leq \mathbb{E} [\langle \nu_0, 1 \rangle^p] + 2C(p) \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \right) \int_0^t \mathbb{E} \left[\sup_{u \leq s \wedge \tau_n} \langle \nu_u, 1 \rangle^p \right] ds.$$

Le lemme de Gronwall nous permet de trouver une borne qui ne dépend pas de n :

$$(89) \quad \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \leq \mathbb{E} [\langle \nu_0, 1 \rangle^p] \exp \left(2C(p) \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \right) t \right) = C(p, t).$$

On en déduit que $\tau_n \rightarrow \infty$ p.s. En effet, supposons qu'il existe T tel que $\mathbb{P}(\sup_{n \in \mathbb{N}} \tau_n < T) > \epsilon > 0$. Alors, par l'inégalité de Markov,

$$\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq T \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \geq \epsilon n^p \quad \forall n \in \mathbb{N}$$

ce qui contredit (89). Donc $\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p = \sup_{s \leq t} \langle \nu_s, 1 \rangle^p$ p.s. Par le lemme de Fatou, on obtient finalement

$$\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] = \mathbb{E} \left[\liminf_{n \rightarrow \infty} \sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n} \langle \nu_s, 1 \rangle^p \right] < C(p, t).$$

■

Le caractère stable est une conséquence de ce lemme.

COROLLAIRE 1.15. *S'il existe $p \geq 1$ entier tel que $\mathbb{E}[\langle \nu_0, 1 \rangle^p] < \infty$, alors :*

- (1) *on peut remplacer $T_n(t)$ par t dans la formule (84),*
- (2) *le processus est stable.*

DÉMONSTRATION. Pour le point (1), on vérifie que les intégrales stochastiques intervenant dans la démonstration du lemme 1.13 sont bien L^1 et sont donc bien définies par le thm. A.3. C'est effectivement le cas grâce à l'hypothèse sur ν_0 et le lemme 1.14.

(2) : Soit $(J_n)_n$ la suite des temps de saut du processus. $\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \nu_s, 1 \rangle \right] < \infty$ pour tout $t \geq 0$ implique que tout temps de saut $J_n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \infty$ p.s. En effet, supposons qu'il existe $T < +\infty$ et un ensemble Ω_T de probabilité non nulle tel que, $\forall \omega \in \Omega_T$, $\sup_{n \in \mathbb{N}} T_n(\omega) < T$. $\tau_n \rightarrow \infty$ p.s., donc il existe $N \in \mathbb{N}$ et un ensemble $\Omega_{T,N} \subset \Omega_T$ de probabilité non nulle tel que, $\forall \omega \in \Omega_{T,N}$, $T < \tau_N(\omega)$. Soit $C(N)$ un majorant du taux de saut du processus sur $\mathcal{X}_N = \{\nu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X}), \langle \nu, 1 \rangle \leq N\} \subset \mathcal{X}$, qui existe car les taux de saut individuels sont bornés par l'hypothèse 1.12. Alors, pour tout $\omega \in \Omega_{T,N}$, les temps de saut du processus $(J_n(\omega))_{n \in \mathbb{N}}$ peuvent être construits comme une sous-suite des temps de saut $(J'_n(\omega))_{n \in \mathbb{N}}$ d'un processus de Poisson de taux de saut $C(N)$. Mais la séquence $(J'_n(\omega))_{n \in \mathbb{N}}$ diverge p.s. ce qui contredit le fait que, pour tout $\omega \in \Omega_T$, $\sup_{n \in \mathbb{N}} J_n(\omega) < T$. ■

2. Limite déterministe du processus normalisé sous l'hypothèse de grande population

On considère une séquence $(c_t^N, \nu_t^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ de processus stochastiques à valeurs dans $H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ similaires au processus décrit dans la partie 1 précédente, de paramètres $F^N, q_k^N, D_k^N, \gamma_{ml}^N$. Par similaire, on entend que (c_t^1, ν_t^1) est le processus microscopique ν_t étudié dans la partie 1. On définit le processus normalisé $\bar{\nu}_t^N$ par

$$\bar{\nu}_t^N = \frac{1}{N} \nu_t^N.$$

Ici, N correspond à l'ordre de grandeur de la population $\langle \nu_t^N, 1 \rangle$ que l'on va faire augmenter avec N , la renormalisation permet alors de conserver une taille de population finie. Lorsque la taille de la population augmente, pour chaque cellule le nombre de voisines augmente proportionnellement et donc la somme des forces F et des interactions via les noyaux D_k augmente également. Le mouvement des cellules qui dépend de la somme des forces et les taux de sauts qui dépendent des interactions peuvent alors exploser lorsque $N \rightarrow \infty$. On divise donc également F et D_k par N . Dans le cas des forces mécaniques, cela revient à diminuer l'intensité de la répulsion et donc à rendre les cellules plus "molles", d'une certaine façon. Enfin, on suppose que la vitesse γ_{ml}^N de consommation/production du métabolite m catalysée par une cellule de type l diminue également proportionnellement à N .

HYPOTHÈSE 2.1. *On suppose que :*

$$F^N = \frac{F}{N}, \quad D_k^N = \frac{D_k}{N}, \quad \gamma_{ml}^N = \frac{\gamma_{ml}}{N}.$$

Le reste des paramètres n'est pas modifié. De plus, on suppose que

$$\bar{\nu}_0^N = \frac{1}{N} \nu_0^N \xrightarrow{\mathcal{L}} \xi_0 \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$$

avec ξ_0 éventuellement aléatoire.

Le but de cette partie est de montrer que $(c_t^N, \bar{\nu}_t^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ converge vers un processus déterministe lorsque N tend vers l'infini.

Soit $N \in \mathbb{N}^*$ et $(c_0^N, \nu_0^N) \in H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$, le processus $(c_t^N, \bar{\nu}_t^N)$ est solution de

$$(90) \quad \forall 1 \leq m \leq N_m, \quad \partial_t c_m^N - \sigma \Delta c_m = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}^N(c^N) \nu_t^{Nl} * \psi_a(z) = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c^N) \bar{\nu}_t^{Nl} * \psi_a(z),$$

$$c_m^N(\cdot, 0) = c_{0m},$$

et

$$(91) \quad \bar{\nu}_t^N = \frac{1}{N} \nu_t^N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{\langle \nu_0^N, 1 \rangle} \delta_{A_t^{Ni}(c_0^N, \nu_0^N)}$$

$$+ \frac{1}{N} \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \left[\sum_{i=1}^{\langle \nu_{s^-}^N + \mu_k(x_{s^-}^{Ni}), 1 \rangle} \delta_{A_{t-s}^{Ni}(c_s^N, \nu_{s^-}^N + \mu_k(x_{s^-}^{Ni}))} - \sum_{i=1}^{\langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle} \delta_{A_{t-s}^{Ni}(c_s^N, \nu_{s^-}^N)} \right]$$

$$\mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(x_{s^-}^{Ni}, \nu_{s^-}^N * D_k^N(x_{s^-}^{Ni}), c_s^N * \psi_a(z_{s^-}^{Ni}))\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds).$$

avec $(A_t^{Ni}(c, \nu))_{1 \leq i \leq \langle \nu, 1 \rangle}$ les solutions couplées de

$$d_t A_t^{Ni}(c, \nu) = v \left(A_t^{Ni}(c, \nu), \tilde{A}_t^N(c, \nu) * F^N(A_t^{Ni}(c, \nu)) \right).$$

Pour tout $n \in \mathbb{N}$, on définit le temps d'arrêt $\tau_n^N = \inf\{t \geq 0, \langle \nu_t^N, 1 \rangle = n\}$. Soit $n \in \mathbb{N}$, on note

$$(92) \quad T_n^N(t) = t \wedge \tau_n^N.$$

Le processus arrêté à n est $(c_{T_n^N(t)}^N, \nu_{T_n^N(t)}^N)_{t \geq 0}$.

LEMME 2.2. *Pour tout $f \in \mathcal{C}^{1,1,\bullet}(\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$, $g \in H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}$, $\psi \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^2)$, $t \in \mathbb{R}$,*

$$(93) \quad \psi(\langle c_{T_n^N(t)}^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_{T_n^N(t)}^N, f_{T_n^N(t)} \rangle) = \psi(\langle c_0^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_0^N, f_0 \rangle)$$

$$+ \int_0^t \partial_1 \psi(\langle c_s^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_s^N, f_s \rangle) \langle \partial_s c_s^N, g \rangle \mathbb{1}_{\{s \leq T_n^N(t)\}} ds$$

$$+ \int_0^t \partial_2 \psi(\langle c_s^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_s^N, f_s \rangle) \langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f_s + \partial_s f_s \rangle \mathbb{1}_{\{s \leq T_n^N(t)\}} ds$$

$$+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \left[\psi(\langle c_s^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_{s^-}^N + \frac{\mu_k}{N}(x_{s^-}^{Ni}), f_s \rangle) - \psi(\langle c_s^N, g \rangle, \langle \bar{\nu}_{s^-}^N, f_s \rangle) \right]$$

$$\times \mathbb{1}_{\{s \leq T_n^N(t)\}}(s) \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(x_{s^-}^{Ni}, \bar{\nu}_{s^-}^N * D_k^N(x_{s^-}^{Ni}), c_s^N * \psi_a(z_{s^-}^{Ni}))\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds).$$

DÉMONSTRATION. On applique la formule du lemme 1.13 p.84 avec $\langle \bar{\nu}_t^N, f_t \rangle = \langle \nu_t^N, \frac{1}{N} f_t \rangle$. De plus, sous l'hypothèse 2.1, $\forall x \in \mathcal{X}$,

$$\nu_s^N * F^N(x) = \nu_s^N * \frac{F(x)}{N} = \bar{\nu}_s^N * F(x)$$

et

$$\nu_{s^-}^N * D_k^N(x) = \bar{\nu}_{s^-}^N * D_k(x).$$

Donc

$$\langle \nu_s^N, v(\cdot, \nu_s^N * F^N) \nabla_z \frac{f_s}{N} + \partial_s \frac{f_s}{N} \rangle = \langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f_s + \partial_s f_s \rangle$$

et dans les indicatrices des termes intégraux :

$$\begin{aligned} & \mathbb{1} \{i \leq \langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle\} \times \mathbb{1} \{\theta \leq q_k(x_{s^-}^{Ni}, \nu_{s^-}^N * D_k^N(x_{s^-}^{Ni}), c_s^N * \psi_a(z_{s^-}^{Ni}))\} \\ = & \mathbb{1} \{i \leq \langle \bar{\nu}_{s^-}^N, 1 \rangle\} \times \mathbb{1} \{\theta \leq q_k(x_{s^-}^{Ni}, \bar{\nu}_{s^-}^N * D_k(x_{s^-}^{Ni}), c_s^N * \psi_a(z_{s^-}^{Ni}))\}. \end{aligned}$$

■

2.1. Propriétés du processus normalisé

On démontre dans cette partie le contrôle de la taille de la population dont découle la stabilité du processus, et une propriété de martingale qui nous sera utile dans la démonstration de la convergence vers une limite déterministe.

LEMME 2.3. *Soient $t \geq 0$ et p un entier non nul. Si $\sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] < +\infty$, alors*

$$(94) \quad \sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] \leq C(p, t) < +\infty$$

où $C(p, t)$ est une constante qui ne dépend que de p et de t .

DÉMONSTRATION. La preuve est similaire à celle du lemme 1.14 p.87 qui peut-être consultée pour plus de détails. Soient $p, N \in \mathbb{N}^*$, $t \geq 0$ et $\tau_n^N = \inf \{t \geq 0, \langle \nu_t^N, 1 \rangle = n\}$. Par la formule du lemme 2.2, on obtient :

$$\begin{aligned} \sup_{s \leq t \wedge \tau_n^N} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p & \leq \langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^{t \wedge \tau_n^N} \int_{\mathbb{N}^*} \frac{C(p)}{N} (\langle \bar{\nu}_{s^-}^N, 1 \rangle^{p-1} + 1) \\ & \quad \mathbb{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbb{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) N_k(d\theta, di, ds) \end{aligned}$$

en appliquant à $\langle \bar{\nu}_{s^-}^N, 1 \rangle$ les inégalités : pour x positif, $(x + \frac{1}{N})^p - x^p = \frac{1}{N^p} ((1 + Nx)^p - (Nx)^p) \leq \frac{C(p)}{N} (x^{p-1} + 1)$ où $C(p) = \sum_{j=1}^{p-1} \binom{p}{j}$. On passe ensuite à l'espérance :

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n^N} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] & \leq \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] + \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathbb{E} \left[\int_0^{t \wedge \tau_n^N} \sum_{k=1}^{\langle \nu_{s^-}^N, 1 \rangle} q_k \frac{C(p)}{N} (\langle \bar{\nu}_{s^-}^N, 1 \rangle^{p-1} + 1) ds \right] \\ & \leq \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] + \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty C(p) \right) \int_0^t \mathbb{E} \left[\sup_{u \leq s \wedge \tau_n^N} \langle \bar{\nu}_u^N, 1 \rangle^p \right] ds. \end{aligned}$$

Par le lemme de Gronwall, on trouve une borne supérieure qui ne dépend pas de n :

$$\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t \wedge \tau_n^N} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] \leq \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] \exp \left(2C(p) \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} \right) t \right) = C_{p,t}^N.$$

On en déduit que la suite des temps d'arrêts $(\tau_n^N)_{n \in \mathbb{N}^*}$ tend vers l'infini p.s., puis que $\mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] \leq C_{p,t}^N$. Enfin, si $\sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] < +\infty$, alors

$$\sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] \leq \sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] \exp \left(2C(p) \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} \right) t \right) \leq C(p, t).$$

■

Afin d'établir la propriété de martingale, nous introduisons pour chaque type de saut $k \in \mathcal{J}$ la mesure aléatoire de Poisson compensée :

$$(95) \quad \tilde{N}_k(d\theta, di, ds) = N_k(d\theta, di, ds) - n_k(d\theta, di, ds).$$

PROPRIÉTÉ 2.4. *On suppose que $\mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^2] < \infty$. Pour tout $f \in \mathcal{C}^{1,1,\bullet}(\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$ et $t \geq 0$,*

$$(96) \quad \begin{aligned} \langle \bar{\nu}_t^N, f_t \rangle &= \langle \bar{\nu}_0^N, f_0 \rangle + \int_0^t \langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f_s + \partial_s f_s \rangle ds \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \bar{\nu}_s^N * D_k(x), c_s^N * \psi_a(z)) \bar{\nu}_s^N(dx) ds \\ &+ Z_t^{f,N} \end{aligned}$$

où $Z_t^{f,N}$ est une martingale de carré intégrable qui vaut

$$(97) \quad Z_t^{f,N} = \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \langle \mu_k(x_{s-}^{Ni}), \frac{1}{N} f_s \rangle \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) \tilde{N}_k(d\theta, di, ds),$$

et dont la variation quadratique est

$$(98) \quad \langle Z^{f,N} \rangle_t = \frac{1}{N} \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle^2 q_k(x, \bar{\nu}_s^N * D_k(x)) \bar{\nu}_s^N(dx) ds.$$

DÉMONSTRATION. La formule (96) découle de (93) (où on a remplacé $T_n^N(t)$ par t , voir 1 du corol. 1.15) grâce au jeu d'écriture qui suit. Pour $k \in \mathcal{J}$,

$$\begin{aligned} &\int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \left[\langle \bar{\nu}_{s-} + \frac{\mu_k}{N}(x_{s-}^i), f_s \rangle - \langle \bar{\nu}_{s-}, f_s \rangle \right] \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) n_k(d\theta, di, ds) \\ &= \int_0^t \int_{\mathbb{N}^*} \int_0^1 \langle \frac{\mu_k}{N}(x_{s-}^i), f_s \rangle \mathbf{1}_{\{i \leq \langle \nu_{s-}^N, 1 \rangle\}}(i) \mathbf{1}_{\{\theta \leq q_k(\cdot)\}}(\theta) q_k^\infty d\theta \sum_{k \in \mathbb{N}^*} \delta_k(di) ds \\ &= q_k^\infty \int_0^t \sum_{i=1}^{\langle \nu_{s-}^N, 1 \rangle} \langle \frac{\mu_k}{N}(x_{s-}^i), f_s \rangle q_k(x_{s-}^{Ni}, \bar{\nu}_s^N * D_k(x_{s-}^{Ni}), c_s^N * \psi_a(z_{s-}^{Ni})) ds \\ &= q_k^\infty \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \bar{\nu}_s^N * D_k(x), c_s^N * \psi_a(z)) \bar{\nu}_s^N(dx) ds. \end{aligned}$$

Les intégrandes de (97) sont prévisibles (continus à gauche adaptés). $q_k(\cdot)$ est bornée, f est bornée sur $[0, t] \times \mathcal{X}$ compact. De plus, par l'hypothèse sur $\bar{\nu}_0^N$ et le lem. 2.3, $\mathbb{E} [\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s, 1 \rangle^2]$ est bornée. Donc $Z_t^{f,N}$ vérifie bien les hypothèses du thm. A.3 que l'on applique pour obtenir le résultat voulu. ■

2.2. Convergence vers une limite déterministe

Soit T positif. Nous montrons maintenant la convergence du processus normalisé vers un processus déterministe dans l'espace

$$\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}) \times \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})).$$

On munit $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ de la métrique de Skorohod, et la topologie de la convergence étroite sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ (voir A.2 p.115). Cette topologie est métrisée par la distance de Prokhorov (voir A.2 p.115). Cependant, \mathcal{X} étant compact, les topologies vague, faible et étroite coïncident en fait sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$.

Nous supposons que les hypothèses 1.2, 1.7, 1.8 et 1.12 sont vérifiées, ainsi que 2.1. Nous faisons les hypothèses additionnelles suivantes :

HYPOTHÈSE 2.5. *Il existe $p \geq 2$ entier tel que $\sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_0^N, 1 \rangle^p] < +\infty$.*

HYPOTHÈSE 2.6.

2.6.a) $v \in \mathcal{C}^1(\mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$. Notons qu'une conséquence de 1.2 est l'existence d'une constante $C(v)$ telle que

$$|v(z, y_1) - v(z, y_2)| \leq C(v)|y_1 - y_2|.$$

2.6.b) $F \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$,

2.6.c) $D_k \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^+)$ (donc en particulier elle est localement lipschitzienne),

2.6.d) $\forall k \in \mathcal{J}, \forall l \in \mathcal{T}, (z, y, c) \mapsto q_k((z, l), y, c)$ est lipschitzienne. On note $K_{k,l}$ la constante de lipschitz et $C(q_k) = \max_{l \in \mathcal{T}} K_{k,l}$.

2.6.e) la fonction λ définie par (79) p.82 est localement lipschitzienne de \mathcal{Z} dans \mathbb{R}^d .

THÉORÈME 2.7. *Sous l'ensemble des hypothèses ci-dessus, le processus $(c_t^N, \bar{\nu}_t^N)_{t \geq 0}$ converge en distribution sur $\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}) \times \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ vers la solution de*

$$(99) \quad \langle \xi_t, f_t \rangle = \langle \xi_0, f_0 \rangle + \int_0^t \langle \xi_s, v(\cdot, \xi_s * F) \nabla_z f_s + \partial_t f_s \rangle ds \\ + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k^\infty q_k((z, l), \xi_s * D_k(z), c_s * \psi_a(z)) \xi_s(dz, l) ds$$

pour tout $f \in \mathcal{C}^{1,1,0}(\mathbb{R}^+ \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$, et

$$(100) \quad \forall 1 \leq m \leq N_m, \quad \partial_t c_m - \sigma \Delta c_m = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \xi_t^l * \psi_a(z), \\ c_m(z, t) = f_m(z, t) \text{ pour } z \in \partial \mathcal{Z}_a, \\ c_m(\cdot, 0) = c_{0m},$$

DÉMONSTRATION. La preuve est en trois étapes.

- 1) unicité de la solution de (99-100) en supposant $(\xi_t)_t$ solution de (99) positive,
- 2) tension de la suite des distributions de $(\bar{\nu}^N)_N$ sur $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$,
- 3) convergence de la suite vers la solution positive de (99).

Etant donné la structure du problème, on montre la convergence dans la suite des mesures $(\bar{\nu}^N)_N$, et on en déduit dans l'étape 3.4 la convergence de la suite des $(c^N)_N$ vers la solution de (100).

2.2.1. Etape 1 : unicité

On procède en deux temps :

1.1) en temps fini, les solutions positives de (99) sont de masses finies,

1.2) unicité de la solution de (99-100) en ayant supposé la solution de (99) positive.

Etape 1.1

Soit $(c_0, \xi_0) \in H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m} \times \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ une condition initiale déterministe. Supposons qu'il existe une solution de (99) $(c_t, \xi_t)_{t \geq 0} \in \mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}) \times \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$. Montrons que la masse de ξ_t est bornée en temps fini par une constante qui dépend uniquement de ξ_0 et t . D'après (99), pour $t \leq T$,

$$(101) \quad \begin{aligned} \langle \xi_t, 1 \rangle &= \langle \xi_0, 1 \rangle + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), 1 \rangle q_k^\infty q_k((z, l), \xi_s * D_k(z), c_s * \psi_a(z)) \xi_s(dz, l) ds \\ &\leq \langle \xi_0, 1 \rangle + \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \xi_s(dz, l) ds = \langle \xi_0, 1 \rangle + \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \int_0^t \langle \xi_s, 1 \rangle ds. \end{aligned}$$

Par le lemme de Gronwall, on voit que

$$\langle \xi_t, 1 \rangle \leq \langle \xi_0, 1 \rangle \exp\left(t \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty\right) < +\infty.$$

On note

$$(102) \quad C(t, \xi_0) = \sup_{s \leq t} \langle \xi_s, 1 \rangle.$$

Etape 1.2

Soient (c_t^1, ξ_t^1) et (c_t^2, ξ_t^2) deux solutions de (99-100) positives sur $[0, T]$ comme à l'étape précédente. On définit la distance de Kantorovitch-Rubinstein d_F sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ par (voir A.2 p.115)

$$d_F(\nu, \xi) = \sup_{f \in \mathcal{L}ip_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R})} \langle \nu - \xi, f \rangle.$$

Pour tout temps $t \in [0, T]$, on va appliquer le lemme de Gronwall à $\|c_t^1 - c_t^2\|_{L^2} + d_F(\xi_t^1, \xi_t^2)$ et montrer que ces deux solutions sont égales.

Soit $t \in [0, T]$. D'après l'étape 1.1, on a

$$C(t, \xi^1 + \xi^2) = \sup_{s \leq t} \langle \xi_s^1 + \xi_s^2, 1 \rangle < \infty.$$

ξ_t^1, ξ_t^2 sont des mesures finies (et positives par hypothèse) donc, par le lemme 1.10 p.79, on a d'abord qu'il existe une constante C telle que

$$(103) \quad \|c_t^1 - c_t^2\|_{L^2} \leq C \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds.$$

Il faut ensuite traiter le terme $d_F(\xi_t^1, \xi_t^2)$ en utilisant la formule (99). Comme dans [124], on annule dans l'équation (99) le terme intégral correspondant à l'évolution entre les sauts du modèle microscopique. Cela nécessite le lemme suivant.

LEMME 2.8. *Sous l'hypothèse 2.6, soit $(\xi_s)_{s \geq 0}$ une solution de (99) sur $[0, T]$, soit $0 \leq t \leq T$ et $u_t(z) \in \mathcal{C}^1(\mathcal{Z}, \mathbb{R})$. Alors, l'équation de transport sur $[0, T]$*

$$(104) \quad \begin{cases} \partial_s u(s, z) + v(\cdot, \xi_s * F) \nabla_z u(s, z) = 0, \\ u(t, z) = u_t(z), \end{cases}$$

admet une unique solution $\mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R})$ constante le long des caractéristiques $Z(s; t, z)$:

$$(105) \quad u(s, z) = u_t(Z(t; s, z)),$$

où les caractéristiques $Z(s; t, z)$ sont solutions de

$$(106) \quad \begin{cases} d_s Z(s; t, z) = v(Z(s; t, z), \xi_s * F(Z(s; t, z))), \\ Z(t; t, z) = z \quad \text{pour } z \in \mathcal{Z}. \end{cases}$$

DÉMONSTRATION. Voir l'appendice A.3 p.119. ■

Soit $u \in \mathcal{Lip}_{1,1} \cap \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$. D'après le lemme 2.8, il existe une unique fonction

$$u^1 : [0, T] \times \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R} \\ (s, z, l) \mapsto u_s^1(z, l)$$

telle que u^1 est solution de (104), avec $\xi_s = \xi_s^1$ et la condition $u_t^1(x) = u(x)$, c'est-à-dire

$$\partial_s u_s^1(z, l) + v(z, \xi_s^1 * F(z)) \nabla_z u_s^1(z, l) = 0 \quad \text{et} \quad u_t^1(x) = u(x).$$

On sait que $u_s^1(z, l) = u(Z^1(s; t, z), l)$ où $Z^1(\cdot)$ sont les caractéristiques associées à (104) lorsque $(\xi_s)_s = (\xi_s^1)_s$. De la même manière, soit $u_s^2(z, l) = u(Z^2(s; t, z), l)$, avec $(\xi_s)_s = (\xi_s^2)_s$ dans (104).

De plus, toujours par le lemme 2.8, pour $i = 1, 2$,

$$u^i(\cdot, l) \in \mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R}).$$

On peut alors appliquer la formule (99), avec $\xi_0^1 = \xi_0^2 = \xi_0$. Pour f lipschitzienne sur \mathcal{X} , alors $\|\frac{f}{\|f\|_{\mathcal{V}}}\|_{\infty} \leq 1$ et $\|\frac{f}{\|f\|_{\mathcal{V}}}\|_{Lip} \leq 1$. Alors,

$$\begin{aligned}
|\langle \xi_t^1 - \xi_t^2, u \rangle| &= |\langle \xi_0, u_0^1 - u_0^2 \rangle \\
&+ \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^1 \rangle q_k((z, l), \xi_s^1 * D_k(z), c_s^1 * \psi_a(z)) \xi_s^1(dz, l) ds}_{(A)} \\
&- \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle q_k((z, l), \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z)) \xi_s^2(dz, l) ds \\
&= \underbrace{|\langle \xi_0, u_0^1 - u_0^2 \rangle|}_{(A)} \\
&+ \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^1 - u_s^2 \rangle q_k((z, l), \xi_s^1 * D_k(z), c_s^1 * \psi_a(z)) \xi_s^1(dz, l) ds}_{(B)} \\
&+ \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle (q_k((z, l), \xi_s^1 * D_k(z), c_s^1 * \psi_a(z)) - q_k((z, l), \xi_s^2 * D_k(z), c_s^1 * \psi_a(z))) \xi_s^1(dz, l) ds}_{(C)} \\
&+ \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle (q_k((z, l), \xi_s^2 * D_k(z), c_s^1 * \psi_a(z)) - q_k((z, l), \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z))) \xi_s^1(dz, l) ds}_{(D)} \\
&+ \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle q_k((z, l), \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z)) (\xi_s^1 - \xi_s^2)(dz, l) ds}_{(E)}.
\end{aligned}$$

On peut déjà borner le terme (C). Rappelons que $\langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle$ est la somme d'au plus deux évaluations ponctuelles de u_s^2 . Donc $\|\langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle\|_{\infty} \leq 2$. On a supposé q_k lipschitzienne par rapport à sa troisième variable donc il existe une constante $C(q_k)$ telle que

$$\begin{aligned}
(C) &\leq 2 \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} C(q_k) |\xi_s^1 * D_k(z) - \xi_s^2 * D_k(z)| \xi_s^1(dz, l) ds \\
&\leq 2C(q_k)C(t, \xi^1 + \xi^2) \|D_k|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_{\mathcal{V}} \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds,
\end{aligned}$$

où, pour passer à la dernière inégalité, on a utilisé le fait que D_k est localement lipschitz en z par hypothèse donc lipschitzienne sur le compact $\bar{\mathcal{Z}} = \{z - y : (z, y) \in \mathcal{Z}^2\}$. On pose $C_{(C)} := 2C(q_k)C(t, \xi_1 + \xi_2) \|D_k|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_{\mathcal{V}}$, alors

$$(C) \leq C_{(C)} \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds.$$

On borne également le terme (D) en utilisant le caractère lipschitz de q_k en sa troisième variable :

$$\begin{aligned}
\text{(D)} &\leq 2 \sum_{k \in \mathcal{J}} C(q_k) \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} |(c_s^1 - c_s^2) * \psi_a(z)| \xi_s^1(dz, l) ds \\
&\leq 2 \sum_{k \in \mathcal{J}} C(q_k) \|\psi_a\|_{L^2} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} \xi_s^1(dz, l) ds \\
&\leq 2 \sum_{k \in \mathcal{J}} C(q_k) \|\psi_a\|_{L^2} C(t, \xi_1) \int_0^t \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} ds \\
&\leq C_{\text{(D)}} \int_0^t \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} ds
\end{aligned}$$

en posant $C_{\text{(D)}} := 2 \sum_{k \in \mathcal{J}} C(q_k) \|\psi_a\|_{L^2(\mathbb{R}^d)} C(t, \xi_1)$.

On passe ensuite au terme (E). Soit $f_s : (z, l) \mapsto \langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle q_k(z, l, \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z))$ définie sur \mathcal{X} . Montrons que

$$C_{\text{(E)}} := \sup_{s \leq t} \|f_s\|_{\vee} < \infty.$$

D'une part, q_k et u^2 étant bornée, on a bien $\sup_{s \leq t} \|f_s\|_{\infty} < \infty$.

De plus, $\forall l \in \mathcal{T}$, $z \mapsto q_k(z, l, \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z))$ est bien lipschitzienne uniformément sur $s \leq t$. En effet, $\xi_s^2 * D_k(z)$ l'est (voir raisonnement pour le terme (C)). On montre également que $c_s^2 * \psi_a(z)$ l'est en utilisant que : $\sup_{s \leq t} \|c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} < \infty$ d'après le lemme 1.9, $\psi_a(z)$ est lipschitzienne par hypothèse, et l'inégalité de Cauchy-Schwartz. Enfin, $\forall l \in \mathcal{T}$, $q_k(\cdot, l, \cdot)$ est lipschitzienne par hypothèse donc $z \mapsto q_k(z, l, \xi_s^2 * D_k(z), c_s^2 * \psi_a(z))$ lipschitzienne uniformément sur $s \leq t$ par la prop. 1.1.

De plus, par le lemme A.17 p.124, $z \mapsto u_s^2(z, l) = u^2(Z(s; t, z), l)$ est Lipschitz uniformément en temps donc u_s^2 l'est aussi sur \mathcal{X} . Dès lors, lorsque k correspond à une différenciation ou une extrusion, $\langle \mu_k(z, l), u_s^2 \rangle$ l'est également. Si k correspond à une division, c'est toujours le cas car $\lambda(z)$ est aussi lipschitzienne par hypothèse. Enfin, le produit de deux fonctions lipschitziennes bornées est lipschitzien. D'où

$$\text{(E)} \leq C_{\text{(E)}} \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds.$$

Pour appliquer le lemme de Gronwall, il faut encore traiter les termes (A) et (B). Pour cela, on va chercher à borner $|u_s^1(z) - u_s^2(z)|$ en fonction de $d_F(\xi_s^1, \xi_s^2)$. Or,

$$\begin{aligned}
|u_s^1(z) - u_s^2(z)| &= |u(Z^1(t; s, z)) - u(Z^2(t; s, z))| \\
&\leq \|u\|_{\vee} |Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)| \leq |Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)|
\end{aligned}$$

car $u \in \mathcal{L}ip_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$. On borne $|Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)|$ selon $d_F(\xi_s^1, \xi_s^2)$. C'est l'objet de la propriété suivante.

PROPRIÉTÉ 2.9. *Soit $z \in \mathcal{Z}$ et $0 \leq s \leq t$,*

$$(107) \quad |Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)| \leq A(t) \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr$$

avec $A(t)$ une constante qui dépend de t .

DÉMONSTRATION. La démonstration est faite dans l'annexe A.4 p.124. ■

Par la (2.9), on peut borner le terme (A)

$$\begin{aligned}
(A) &= \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} u(Z^1(t; 0, z), l) - u(Z^2(t; 0, z), l) \xi_0(dz, l) \\
&\leq \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} |Z^1(t; 0, z) - Z^2(t; 0, z)| \xi_0(dz, l) \\
&\leq \|\xi_0\|_{TV} |\mathcal{J}| A(t) \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds \\
&\leq C_{(A)} \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds
\end{aligned}$$

en posant $C_{(A)} := \|\xi_0\|_{TV} |\mathcal{J}| A(t)$. Grâce à la Propriété 2.9, on traite également le terme (B) :

$$\begin{aligned}
(B) &\leq \sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty C(t, \xi^1 + \xi^2) A(t) \int_0^t \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr ds \\
&\leq \sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty C(t, \xi^1 + \xi^2) A(t) t \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds \\
&\leq C_{(B)} \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds
\end{aligned}$$

en posant $C_{(B)} := \sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty C(t, \xi^1 + \xi^2) A(t) t$.

On a donc montré qu'il existe une constante C telle que, $\forall u \in \mathcal{L}ip_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R}) \cap \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$,

$$|\langle \xi_t^1 - \xi_t^2, u \rangle| \leq C \int_0^t \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z})} + d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds.$$

Cette majoration est uniforme en u donc on peut passer au $\sup_{u \in \mathcal{L}ip_{1,1} \cap \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})}$ dans le terme de gauche. \mathcal{X} étant compact, par une application du théorème de Stone-Weierstrass, les fonctions $\mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ sont denses dans les fonctions $\mathcal{C}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ pour la norme uniforme. D'où

$$\sup_{u \in \mathcal{L}ip_{1,1} \cap \mathcal{C}^{1,\bullet}} |\langle \xi_t^1 - \xi_t^2, u \rangle| = \sup_{u \in \mathcal{L}ip_{1,1} \cap \mathcal{C}} |\langle \xi_t^1 - \xi_t^2, u \rangle| = d_F(\xi_t^1, \xi_t^2).$$

D'où

$$(108) \quad d_F(\xi_t^1, \xi_t^2) \leq C \int_0^t d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) + \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z})} ds.$$

En association avec la majoration obtenue en (103) p.94, on trouve finalement qu'il existe une constante C telle que

$$(109) \quad \|c_t^1 - c_t^2\|_{L^2} + d_F(\xi_t^1, \xi_t^2) \leq C \int_0^t \|c_s^1 - c_s^2\|_{L^2(\mathcal{Z})} + d_F(\xi_s^1, \xi_s^2) ds.$$

Alors par le lemme de Gronwall,

$$\|c_t^1 - c_t^2\|_{L^2} + d_F(\xi_t^1, \xi_t^2) = 0$$

ce qui prouve l'unicité.

2.2.2. *Etape 2 : tension de $(\bar{\nu}^N)_{N \geq 0}$*

On prouve maintenant la tension de la suite des lois de $(\bar{\nu}^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ vues comme des mesures de probabilités sur $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$. Par un théorème de Roelly (Thm. 2.1 de [28]), cela est équivalent à la tension des lois de $(\langle \bar{\nu}^N, f \rangle)_{N \in \mathbb{N}^*}$ sur $\mathcal{D}([0, T], \mathbb{R})$, pour tout f prise dans une partie dense de $\mathcal{C}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ muni de la topologie de la convergence uniforme. On choisit ici $f \in \mathcal{C}^{1, \bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$. Finalement, une condition suffisante pour la propriété précédente est donné par le critère d'Aldous-Rebolledo (Cor. 2.3.3 [62]) :

2.1) pour tout t positif, la suite $(\langle \bar{\nu}_t^N, f \rangle)_{N \in \mathbb{N}^*}$ est tendue sur \mathbb{R} .

2.2) Soit la décomposition de semi-martingale définie à la Propriété 2.4 p.92

$$\langle \bar{\nu}_t^N, f \rangle = \langle \bar{\nu}_0^N, f \rangle + A_t^{f, N} + Z_t^{f, N}$$

où $A_t^{f, N}$ est un processus à variation finie et $Z_t^{f, N}$ est une martingale. Pour $t \geq 0$, $\epsilon > 0$, $\eta > 0$, il existe $\delta > 0$ et $N_0 \in \mathbb{N}^*$ tels que pour toute suite de temps d'arrêt $(\tau_N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ (τ_N étant un \mathcal{F}^N -temps d'arrêt) avec $\tau_N \leq t$,

$$(110) \quad \sup_{N \geq N_0} \sup_{\theta \in [0, \delta]} \mathbb{P}(|A_{\tau_N + \theta}^{f, N} - A_{\tau_N}^{f, N}| \geq \eta) \leq \epsilon,$$

$$(111) \quad \sup_{N \geq N_0} \sup_{\theta \in [0, \delta]} \mathbb{P}(|\langle Z_{\tau_N + \theta}^{f, N} \rangle - \langle Z_{\tau_N}^{f, N} \rangle| \geq \eta) \leq \epsilon.$$

DÉMONSTRATION. **2.1)** Soit $f \in \mathcal{C}^{1, \bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ et $t \geq 0$. Sous l'hypothèse 2.5, par le lemme 2.3 p.91, il existe $p \geq 2$ entier et une constante $C(p, t)$ tels que $\sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^p \right] \leq C(p, t)$. Alors pour tout entier $q \leq p$,

$$(112) \quad \sup_{N \in \mathbb{N}^*} \mathbb{E} \left[\sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^q \right] \leq C(p, t) + 1.$$

Par l'inégalité de Markov,

$$\begin{aligned} \mathbb{P}(\langle \bar{\nu}_t^N, f \rangle \geq K) &\leq \frac{1}{K} \|f\|_\infty \mathbb{E} [\langle \bar{\nu}_t^N, 1 \rangle] \\ &\leq \frac{1}{K} \|f\|_\infty (C(p, t) + 1). \end{aligned}$$

Cette majoration est uniforme en N , donc la suite $(\langle \bar{\nu}_t^N, f \rangle)_{N \in \mathbb{N}^*}$ est tendue.

2.2) Soit $t, \eta, \epsilon, \delta \geq 0$, et $\theta \leq \delta$, $\tau_N < t$. Par la propriété 2.4,

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[|A_{\tau_N + \theta}^{f, N} - A_{\tau_N}^{f, N}| \right] &\leq \mathbb{E} \left[\left| \int_{\tau_N}^{\tau_N + \theta} \langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f \rangle ds \right| \right] \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathbb{E} \left[\left| \int_{\tau_N}^{\tau_N + \theta} \int_{\mathcal{X}} q_k(x, \bar{\nu}_s^N * D_k(x), c_s^N * \psi_a(z)) \langle \mu_k(x), f \rangle \bar{\nu}_s^N(dx) ds \right| \right] \end{aligned}$$

Or, par l'hypothèse 2.6,

$$|\langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f \rangle| \leq \|\nabla_z f\|_\infty \langle \bar{\nu}_s^N, C(v) | \bar{\nu}_s^N * F(\cdot) | \rangle.$$

D'où

$$\begin{aligned} |\langle \bar{\nu}_s^N, v(\cdot, \bar{\nu}_s^N * F) \nabla_z f \rangle| &\leq \|\nabla_z f\|_\infty \langle \bar{\nu}_s^N, C(v) |\bar{\nu}_s^N * F(\cdot)| \rangle \\ &\leq \|\nabla_z f\|_\infty C(v) \|F|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_\infty \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^2 \end{aligned}$$

car, $\forall z \in \mathcal{Z}$, $|\bar{\nu}_s^N * F(z)| \leq \|F|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_\infty \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle$. D'où

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[|A_{\tau_N+\theta}^{f,N} - A_{\tau_N}^{f,N}| \right] &\leq \|\nabla_z f\|_\infty C(v) \|F|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_\infty \mathbb{E} \left[\int_{\tau_N}^{\tau_N+\theta} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^2 ds \right] \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty \|f\|_\infty \mathbb{E} \left[\int_{\tau_N}^{\tau_N+\theta} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle ds \right]. \end{aligned}$$

Or $\int_{\tau_N}^{\tau_N+\theta} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^2 ds \leq \delta \sup_{s \leq t} \langle \bar{\nu}_s^N, 1 \rangle^2$. Donc en appliquant le lemme 2.3 sous l'hypothèse 2.5, on obtient

$$\begin{aligned} \mathbb{E} \left[|A_{\tau_N+\theta}^{f,N} - A_{\tau_N}^{f,N}| \right] &\leq \delta \times \|\nabla_z f\|_\infty C(v) \|F|_{\bar{\mathcal{Z}}}\|_\infty (C(p, t + \delta) + 1) \\ &+ \delta \times \sum_{k \in \mathcal{J}} 2q_k^\infty \|f\|_\infty (C(p, t + \delta) + 1). \end{aligned}$$

Comme δ peut être rendu arbitrairement petit et que la majoration est uniforme en N et θ , on obtient (110) via l'inégalité de Markov. Par le même type de raisonnement, on obtient que

$$\mathbb{E} \left[|\langle Z^N \rangle_{\tau_N+\theta} - \langle Z^N \rangle_{\tau_N}| \right] \leq \frac{\delta}{N} \times C_{t+\theta,1} \sum_{k=1}^{|\mathcal{T}|} 2q_k^\infty \|f\|_\infty$$

et, comme précédemment, on en déduit (111). ■

2.2.3. Etape 3 : identification de la limite

Par le théorème de Prokhorov, la tension de la suite des lois de $(\bar{\nu}^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ sur $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ implique que l'on peut en extraire une sous-suite qui converge en loi. Notons $\tilde{\nu}$ une telle valeur d'adhérence et $(\bar{\nu}^{N(n)})_n$ une sous-suite qui converge vers $\tilde{\nu}$. Montrons alors que $\tilde{\nu}$ est solution de (99). Soit $t \in [0, T]$, $f \in \mathcal{C}^{1,1,\bullet}([0, T] \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$ et, pour $\nu \in \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, on définit

$$(113) \quad \begin{aligned} \Psi_t(\nu) &= \langle \nu_t, f_t \rangle - \langle \nu_0, f_0 \rangle - \int_0^t \langle \nu_s, v(\cdot, \nu_s * F(\cdot)) \nabla_z f_s + \partial_s f_s \rangle ds \\ &- \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \nu_s * D_k(x), c_s * \psi_a(z)) \nu_s(dx) ds, \end{aligned}$$

avec c la solution de (100) associée à ν . Si, pour tout t et f , $\Psi_t(\nu) = 0$ ps, alors ν est solution de (99). On procède en trois étapes :

- 3.1) la limite est continue ps : $\tilde{\nu} \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ ps,
- 3.2) Ψ_t est continue en ν lorsque $\nu \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$,
- 3.3) la limite $\tilde{\nu}$ est solution,

3.4) la suite des concentrations $(c^N)_N$ converge également vers la solution de (100) dans $\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$.

Etape 3.1

LEMME 2.10. $\tilde{\nu} \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ ps.

DÉMONSTRATION. Par définition, $\tilde{\nu}$ est continue à droite, il faut juste prouver la continuité à gauche. On va utiliser la distance de la variation totale sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ (voir partie A.2 p.115) définie par

$$d_{TV}(\mu, \nu) = \sup \{ \langle \mu - \nu, f \rangle; f \in \mathcal{C}(\mathcal{X}), \|f\|_\infty \leq 1 \}.$$

Soit $f \in \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$, $\|f\|_\infty \leq 1$. Pour tout n , les sauts de $\bar{\nu}^{N(n)}$ se produisent un à la fois p.s. donc

$$\sup_{0 \leq t \leq T} | \langle \bar{\nu}_t^{N(n)}, f \rangle - \langle \bar{\nu}_{t^-}^{N(n)}, f \rangle | \leq 2 \frac{\|f\|_\infty}{N(n)} \leq \frac{2}{N(n)} \text{ ps.}$$

La majoration est uniforme en f donc on peut passer au sup :

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \sup_{\substack{f \in \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R}), \\ \|f\|_\infty \leq 1}} | \langle \bar{\nu}_t^{N(n)}, f \rangle - \langle \bar{\nu}_{t^-}^{N(n)}, f \rangle | = \sup_{0 \leq t \leq T} d_{TV}(\bar{\nu}_t^{N(n)}, \bar{\nu}_{t^-}^{N(n)}) \leq \frac{2}{N(n)} \text{ ps}$$

où, pour passer au sup sur les fonctions de $\mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ à d_{TV} , on utilise le fait que $\mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ est dense dans $\mathcal{C}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ pour la norme uniforme. La distance de la variation totale domine la distance de Prokhorov sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ (Propriété A.9 p.118). D'où, par le théorème 10.2 p.148 de [43],

$$\sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\tilde{\nu}_t, \tilde{\nu}_{t^-}) = \lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\bar{\nu}_t^{N(n)}, \bar{\nu}_{t^-}^{N(n)}) = 0 \text{ ps}$$

et $\tilde{\nu}_t$ est continue en temps ps. ■

Etape 3.2

On démontre d'abord une propriété technique.

PROPRIÉTÉ 2.11. Soient $\nu \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ et $(\nu^n)_{n \in \mathbb{N}}$ une suite de $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ telle que $d_{PR}(\nu, \nu^n) \xrightarrow[n]{\rightarrow} 0$. Soit $G : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ Lipschitz bornée. Alors

$$\sup_{z \in \mathcal{Z}} |(\nu - \nu^n) * G(z)| \xrightarrow[n]{\rightarrow} 0.$$

DÉMONSTRATION. On rappelle que si $d_{PR}(\nu^n, \nu) \xrightarrow[n]{\rightarrow} 0$ alors $\|\nu^n\|_{TV} \xrightarrow[n]{\rightarrow} \|\nu\|_{TV}$, où $\|\nu\|_{TV} = \nu(\mathcal{X})$ lorsque $\nu \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$. En effet, si $d_{PR}(\nu, \nu^n) \leq \epsilon$, par la définition (134), $|\nu(\mathcal{X}) - \nu^n(\mathcal{X})| \leq \epsilon$.

Traisons le cas où ν est la mesure nulle. Alors, $\forall z \in \mathcal{Z}$,

$$\begin{aligned} |(\nu - \nu^n) * G(z)| &\leq |\nu * G(z)| + |\nu^n * G(z)| = \|G\|_\infty \|\nu^n\|_{TV} \\ &\xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} 0. \end{aligned}$$

On suppose désormais que $\|\nu\|_{TV} > 0$. De plus, comme $\|\nu^n\|_{TV} \rightarrow \|\nu\|_{TV}$, on peut supposer que $\|\nu^n\|_{TV} > 0 \forall n \in \mathbb{N}$. On souhaite appliquer la propriété A.4 p.115 qui porte sur des mesures de probabilité. Montrons d'abord que si

$$(114) \quad d_{PR}(\nu, \nu^n) \xrightarrow[n]{} 0 \quad \text{alors} \quad d_{PR}\left(\frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}}, \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}}\right) \xrightarrow[n]{} 0.$$

En effet,

$$\begin{aligned} & d_{PR}\left(\frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}}, \frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}}\right) \\ & \leq \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} d_{PR}\left(\frac{\|\nu\|_{TV}}{\|\nu^n\|_{TV}} \nu^n, \nu\right) \\ & \leq \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} d_{PR}\left(\frac{\|\nu\|_{TV}}{\|\nu^n\|_{TV}} \nu^n, \nu^n\right) + \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} d_{PR}(\nu^n, \nu) \\ & \leq \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} \times \left| \frac{\|\nu\|_{TV}}{\|\nu^n\|_{TV}} - 1 \right| \times \|\nu^n\|_{TV} + \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} d_{PR}(\nu^n, \nu) \\ & \leq \left| \frac{\|\nu^n\|_{TV}}{\|\nu\|_{TV}} - 1 \right| + \frac{1}{\|\nu\|_{TV}} d_{PR}(\nu^n, \nu) \end{aligned}$$

où on est passé à la troisième inégalité par la proposition A.11. Et comme $d_{PR}(\nu, \nu^n) \rightarrow 0$, $\frac{\|\nu^n\|_{TV}}{\|\nu\|_{TV}} \rightarrow 1$. D'où la relation (114).

Soit ϵ tel que $0 < \epsilon < \text{diam}(\mathcal{Z})$. D'après ce qui précède il existe N_ϵ tel que, si $n \geq N_\epsilon$,

$$d_{PR}\left(\frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}}, \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}}\right) \leq \epsilon \quad \text{et} \quad \left| 1 - \frac{\|\nu^n\|_{TV}}{\|\nu\|_{TV}} \right| \leq \epsilon.$$

Soit $n \geq N_\epsilon$. Soient $G^+(z)$ et $G^-(z)$ deux fonctions positives telles que $G(z) = G^+(z) - G^-(z)$.

$$|(\nu^n - \nu) * G(z)| \leq |(\nu^n - \nu) * G^+(z)| + |(\nu^n - \nu) * G^-(z)|.$$

$$\begin{aligned} |(\nu - \nu^n) * G^+(z)| &= \|\nu\|_{TV} \times \left| \left(\frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}} - \frac{\|\nu^n\|_{TV}}{\|\nu\|_{TV}} \times \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}} \right) * G^+(z) \right| \\ &\leq \|\nu\|_{TV} \times \left| \left(\frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}} - \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}} \right) * G^+(z) \right| + \|\nu\|_{TV} \times \left| \left(1 - \frac{\|\nu^n\|_{TV}}{\|\nu\|_{TV}} \right) \times \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}} * G^+(z) \right| \\ &\leq \|\nu\|_{TV} \times \left| \left(\frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}} - \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}} \right) * G^+(z) \right| + \|\nu\|_{TV} \epsilon \|G^+\|_\infty \end{aligned}$$

On note $\hat{\nu}^n := \frac{\nu^n}{\|\nu^n\|_{TV}}$ et $\hat{\nu} := \frac{\nu}{\|\nu\|_{TV}}$, qui sont des mesures de probabilités sur \mathcal{X} . D'après la propriété A.4 p.115, $\forall \delta$ tel que $\epsilon < \delta < \text{diam}(\mathcal{Z})$, il existe une mesure de probabilité sur $\mathcal{X} \times \mathcal{X}$ $\gamma \in \Pi(\hat{\nu}^n, \hat{\nu})$ et un ensemble $E \supset \{(x, y) \in \mathcal{X}^2 : d(x, y) \geq \delta\}$ tels

que $\gamma(E) \leq \delta$. Dès lors

$$\begin{aligned}
(\hat{\nu}^n - \hat{\nu}) * G^+(z) &= \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} G^+(z - y) (\hat{\nu}^n - \hat{\nu})(dy, dl) \\
&= \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} G^+(z - y) \hat{\nu}^n(dy, dl) - \sum_{k \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} G^+(z - u) \hat{\nu}(du, dk) \\
&= \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \sum_{k \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} G^+(z - y) - G^+(z - u) \gamma(dy, dl, du, dk) \\
&\leq 2\delta \|G^+\|_{\infty} + \int_{\mathcal{X} \setminus E} \|G^+\|_{Lip} \delta \gamma(dy, dl, du, dk) \\
&\leq \delta(2\|G^+\|_{\infty} + \|G^+\|_{Lip}).
\end{aligned}$$

L'hypothèse $\delta < \text{diam}(\mathcal{Z})$ permet d'assurer que pour tout $x^1 = (z^1, l^1)$, $x^2 = (z^2, l^2) \in \mathcal{X}^2$, si $l^1 \neq l^2$, alors $(x^1, x^2) \in E$. On peut alors utiliser le caractère Lipschitz en espace de G^+ pour majorer l'intégrale sur le domaine $\mathcal{X} \setminus E$. Cette majoration étant vérifiée pour tout $\delta > \epsilon$, on obtient

$$(115) \quad (\hat{\nu}^n - \hat{\nu}) * G^+(z) \leq \epsilon(2\|G^+\|_{\infty} + \|G^+\|_{Lip}).$$

On obtient le même type de majoration pour le terme $|(\nu^n - \nu) * G^-(z)|$. D'où, $\forall z \in \mathcal{Z}$,

$$|(\nu^n - \nu) * G(z)| \leq 2\epsilon \|\nu\|_{TV} (3\|G\|_{\infty} + \|G\|_{Lip}).$$

D'où la propriété car $\epsilon \rightarrow 0$. ■

Le résultat que l'on souhaite établir est le suivant.

LEMME 2.12. *Soit $\nu \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, posons $C(T, \nu) = \max_{[0, T]} \langle \nu_t, 1 \rangle$, alors pour toute suite $(\nu^n)_{n \in \mathbb{N}}$ d'éléments de $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ telle que $\lim_{n \rightarrow \infty} \nu^n = \nu$ on a*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \Psi_t(\nu^n) = \Psi_t(\nu).$$

DÉMONSTRATION. Sous l'hypothèse $\lim_{n \rightarrow \infty} \nu^n = \nu$, comme $\nu \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, on sait (Prop. A.7) que la convergence est uniforme en temps, donc pour tout $\epsilon > 0$, il existe $N_{\epsilon} \in \mathbb{N}$ tel que pour tout $n \geq N_{\epsilon}$

$$(116) \quad \sup_{t \in [0, T]} d_{PR}(\nu_t^n, \nu_t) \leq \epsilon$$

On en déduit comme conséquence de la définition de d_{PR} et en utilisant le fait que les supports des ν_t^n et ν_t sont contenus dans \mathcal{X} que

$$(117) \quad \sup_{t \in [0, T]} \langle \nu_t^n, 1 \rangle \leq \sup_{t \in [0, T]} \langle \nu_t, 1 \rangle + \epsilon \leq C(T, \nu) + \epsilon$$

En conséquence, on peut se restreindre sans impacter le résultat à des suites telles que pour tout $n \in \mathbb{N}$,

$$(118) \quad \max_{t \in [0, T]} \langle \nu_t^n, 1 \rangle \leq 2C(T, \nu),$$

ce que nous faisons dans la suite.

Pour tout $t \leq T$, la projection à t $\pi_t : \nu \mapsto \nu_t$ est continue de $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ muni de la distance de Skorokhod dans $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ muni de la distance de Prokhorov, en tout point de $\mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ (thm. 12.5 p.134 de [10]; en fait, on peut montrer que la convergence dans l'espace de Skorokhod vers une fonction continue implique la

convergence uniforme). De plus, la distance de Prokhorov métrise la topologie étroite sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$, c'est-à-dire que pour toute fonction continue bornée $f \in \mathcal{C}_b(\mathcal{X}, \mathbb{R})$, l'application $\nu \mapsto \langle \nu, f \rangle$ est continue sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$. Donc, $\nu \mapsto \langle \pi_t(\nu), f \rangle$ est continue en tout point de $\mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$.

Nous pouvons maintenant montrer la continuité en ν de Ψ_t . Pour cela, nous formons

$$\begin{aligned} \Psi_t(\nu^n) - \Psi_t(\nu) &= \underbrace{\langle \nu_t^n - \nu_t, f_t \rangle - \langle \nu_0^n - \nu_0, f_0 \rangle - \int_0^t \langle \nu_s^n - \nu_s, \partial_s f_s \rangle ds}_{(A_n)} \\ &\quad - \underbrace{\left(\int_0^t \langle \nu_s^n, v(\cdot, \nu_s^n * F(\cdot)) \nabla_z f_s \rangle ds - \int_0^t \langle \nu_s, v(\cdot, \nu_s * F(\cdot)) \nabla_z f_s \rangle ds \right)}_{(B_n)} \\ &\quad - \underbrace{\sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \left(\int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \nu_s^n * D_k(x), c_s^n * \psi_a(z)) \nu_s^n(dx) ds - \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \nu_s * D_k(x), c_s * \psi_a(z)) \nu_s(dx) \right) ds}_{(C_n)} \end{aligned}$$

D'après les propriétés rappelées ci-dessus et la régularité de f , nous avons $\lim_{n \rightarrow +\infty} A_n = 0$. D'autre part, nous avons $B_n = B_n^1 + B_n^2$ avec

$$B_n^1 = \int_0^t \langle \nu_s^n - \nu_s, v(\cdot, \nu_s * F(\cdot)) \nabla_z f_s \rangle ds$$

et

$$B_n^2 = \int_0^t \langle \nu_s^n, (v(\cdot, \nu_s^n * F(\cdot)) - v(\cdot, \nu_s * F(\cdot))) \nabla_z f_s \rangle ds$$

Or $x = (z, l) \rightarrow V_s(x) = v(x, \nu_s * F(z)) \nabla_z f_s(x)$ est continue bornée par construction, donc l'intégrande converge ponctuellement vers 0, et pour tout $s \in [0, T]$,

$$\begin{aligned} |\langle \nu_s^n - \nu_s, V_s \rangle| &\leq \langle \nu_s^n, V_s \rangle + \langle \nu_s, V_s \rangle \\ &\leq 3C(T, \nu) \max_{x \in \mathcal{X}, |y| \leq 2C(T, \nu) \|F\|_\infty} |v(x, y)| \end{aligned}$$

Le théorème de convergence dominée sur $[0, T]$ permet donc de conclure que $B_n^1 \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$.

D'autre part,

$$B_n^2 \leq \int_0^t \langle \nu_s^n, \|v\|_{Lip} |\nu_s^n * F(\cdot) - \nu_s * F(\cdot)| \nabla_z f_s \rangle ds.$$

Par le caractère Lipschitz de F , on peut appliquer la propriété 2.11 : $\forall t \in [0, T]$,

$$\sup_{z \in \mathcal{Z}} |(\nu_t^n - \nu_t) * F(z)| \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

Donc, $\forall s \in [0, t]$, l'intégrande tend vers 0. Par le théorème de convergence dominée, $B_n^2 \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} 0$.

Soit $C_n = C_n^1 + C_n^2$ avec

$$C_n^1 = \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle q_k(x, \nu_s^n * D_k(x), c_s^n * \psi_a(z)) (\nu_s^n(dx) - \nu_s(dx)) ds$$

et

$$C_n^2 = \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \int_{\mathcal{X}} \langle \mu_k(x), f_s \rangle (q_k(x, \nu_s * D_k(x), c_s * \psi_a(z)) - q_k(x, \nu_s^n * D_k(x), c_s^n * \psi_a(z))) \nu_s(dx) ds$$

Le terme $C_n^1 \xrightarrow{n} 0$ car les q_k sont bornées. Pour traiter le terme C_n^2 , on commence par établir la majoration suivante, pour tout $t \in [0, T]$ et tout $z \in \mathcal{Z}_a$,

$$\begin{aligned} |(c_t^n - c_t) * \psi_a(z)| &\leq \|\psi_a\|_{L^2} \|c_t^n - c_t\|_{L^2} \\ &\leq \|\psi_a\|_{L^2} \sqrt{N_m} e^{Ct} \gamma^\infty \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|(\nu_s^{nl} - \nu_s^l) * \psi_a\|_{L^2} ds \\ &\leq K \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \|(\nu_s^{nl} - \nu_s^l) * \psi_a\|_{L^2} ds \end{aligned}$$

où on a utilisé le lemme 1.10 et où $C = \sqrt{N_m} \|\psi_a\|_\infty \|\gamma\|_{Lip} B$ et $K = \|\psi_a\|_{L^2} \sqrt{N_m} e^{CT} \gamma^\infty$. Par application de la propriété 2.11 et du théorème de convergence dominée,

$$\sup_{z \in \mathcal{Z}} |(c_t^n - c_t) * \psi_a(z)| \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

Ensuite, en utilisant le caractère Lipschitz de q_k , la propriété 2.11 pour le terme avec D_k et le théorème de convergence dominée, on obtient $C_n^2 \xrightarrow{n} 0$.

On a donc bien montré la continuité de Ψ_t en ν . ■

Étape 3.3

Maintenant, montrons que $\tilde{\nu}$ est solution de (99) c'est-à-dire

$$\Psi_t(\tilde{\nu}) = 0 \text{ p.s.} \Leftrightarrow \mathbb{E} [|\Psi_t(\tilde{\nu})|] = 0.$$

DÉMONSTRATION. Premièrement, notons que

$$\Psi_t(\bar{\nu}^N) = Z_t^{f,N}$$

où $Z_t^{f,N}$ est la martingale définie à la Propriété 2.4. Puis

$$(119) \quad \mathbb{E} [|\Psi_t(\bar{\nu}^{N(n)})|^2] = \mathbb{E} [\langle Z_t^{f,N(n)} \rangle_t] \leq \frac{1}{N(n)} \|f\|_\infty^2 t (C(p, t) + 1) \sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0$$

donc $(\Psi_t(\bar{\nu}^{N(n)}))_n$ converge dans L^2 , et donc dans L^1 , vers 0 c'est-à-dire

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \mathbb{E} [|\Psi_t(\bar{\nu}^N)|] = 0.$$

Deuxièmement, par le *continuous mapping theorem*, comme $\bar{\nu}^{N(n)} \rightarrow \tilde{\nu}$ en loi et Ψ_t est continue à $\tilde{\nu}$, $|\Psi_t(\bar{\nu}^{N(n)})| \rightarrow |\Psi_t(\tilde{\nu})|$ en loi. De plus, par le lemme 2.3 et sous les hypothèses 2.5, 2.6, la suite $(\Psi_t(\bar{\nu}^{N(n)}))_n$ est uniformément intégrable, on peut donc prendre la limite sous l'espérance et on obtient :

$$0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E} [|\Psi_t(\bar{\nu}^{N(n)})|] = \mathbb{E} [|\Psi_t(\tilde{\nu})|].$$

On a donc prouvé que les valeurs d'adhérences de $(\bar{\nu}^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ sont des solutions, positives par hypothèse, de (99). De plus, on a montré dans l'étape 1 p.94 que pour une condition initiale $\xi_0 \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ fixée, la solution positive est unique. Par l'hypothèse

2.6, $\bar{\nu}_0^N \xrightarrow{\mathcal{L}} \xi_0$ donc converge vers l'unique solution de (99) issue de ξ_0 (éventuellement aléatoire). ■

Etape 3.4

Enfin, on montre que la suite $(c^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ converge vers \tilde{c} la solution de (100) dans $\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$. Soit l'application

$$(120) \quad \begin{aligned} \Phi : \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})) &\rightarrow \left(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1} \right)^{N_m} \cap \mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}) \\ \nu &\mapsto \Phi(\nu) = c, \end{aligned}$$

qui à ν associe la solution de l'équation de réaction-diffusion (71). Entre autres, $\forall N \in \mathbb{N}^*$, $c^N = \Phi(\bar{\nu}^N)$ et $\tilde{c} = \Phi(\xi)$ avec (\tilde{c}, ξ) les solutions couplées de (99-100). Si Φ est continue, alors par le *continuous mapping theorem*, la convergence en loi de $(\bar{\nu}^N)_N$ vers ξ implique la convergence en loi de $(c^N)_{N \in \mathbb{N}^*}$ vers \tilde{c} . On montre donc

PROPRIÉTÉ 2.13. Φ est continue de $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$ dans $\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$.

DÉMONSTRATION. Soit une suite $(\nu^N)_N$ qui converge vers ξ quelconque dans $\mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$. On note c^N et $\tilde{c} \in \mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$ les solutions de l'équation de réaction diffusion (71) associées, à c_0 et f fixées. Soit

$$F_N = \left(\sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{1l}(c^N) \nu^{Nl} * \psi_a(\cdot), \dots, \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{Nml}(c^N) \nu^{Nl} * \psi_a(\cdot) \right) \in \left(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0} \right)^{N_m}$$

et

$$F = \left(\sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{1l}(\tilde{c}) \xi^l * \psi_a(\cdot), \dots, \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{Nml}(\tilde{c}) \xi^l * \psi_a(\cdot) \right) \in \left(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0} \right)^{N_m}.$$

L'injection continue de $\mathcal{C}([0, T], H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m})$ dans $(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1})^{N_m}$ et les propriétés de régularité 1.4, 1.5 et 1.6 appliquées avec $u = F_N - F$ permettent d'obtenir

$$\sup_{t \in [0, T]} \|c^N(t) - \tilde{c}(t)\|_{H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} \leq \beta_1 \|c^N - \tilde{c}\|_{(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1})^{N_m}}$$

et

$$\|c^N - \tilde{c}\|_{(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{2,1})^{N_m}} \leq \beta_2 \|F_N - F\|_{(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0})^{N_m}}.$$

Puis, par des majorations similaires à celles utilisées dans les propriétés 1.9 et 1.10,

$$\begin{aligned} \|F_N - F\|_{(W_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^{0,0})^{N_m}} &\leq \sum_{m=1}^{N_m} \left(\int_0^T \left\| \sum_{l \in \mathcal{T}} (\gamma_{ml}(c^N(t)) \nu_t^{Nl} * \psi_a - \gamma_{ml}(\tilde{c}(t)) \xi^l * \psi_a) \right\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)}^2 dt \right)^{1/2} \\ &\leq N_m \left[\gamma^\infty \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_0^T \|(\nu_t^{lN} - \xi_t^l) * \psi_a\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} dt \right. \\ &\quad \left. + \|\psi_a\|_\infty \|\gamma\|_{\text{Lip}} \mathcal{C}(T, \xi) \int_0^T \|c^N(t) - \tilde{c}(t)\|_{(L^2(\mathcal{Z}_a))^{N_m}} dt \right]. \end{aligned}$$

avec, pour tout $\nu \in \mathcal{D}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$, $C(T, \nu) = \sup_{[0, T]} \|\nu_t\|_{TV} < \infty$. Or, par le lemme 1.10,

$$\|c^N(t) - \tilde{c}(t)\|_{(L^2(\mathcal{Z}_a))^{N_m}} \leq N_m e^{Ct} \gamma^\infty \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_0^t \|(\nu_s^{lN} - \xi_s^l) * \psi_a\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} ds$$

avec C une constante qui dépend de $C(T, \xi)$ et $C(T, \nu^N)$. On rappelle que TV converge. On a donc montré qu'il existe une constante C telle que

$$(121) \quad \sup_{t \in [0, T]} \|c^N(t) - \tilde{c}(t)\|_{H^1(\mathcal{Z}_a)^{N_m}} \leq C \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_0^T \|(\nu_t^{lN} - \xi_t^l) * \psi_a\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} dt.$$

Par la propriété A.8, pour presque tout $t \in [0, T]$, $d_{PR}(\nu_t^N, \xi_t) \xrightarrow[n]{} 0$. D'où, pour presque tout t , $d_{PR}(\nu_t^{lN}, \xi_t^l) \xrightarrow[n]{} 0$. Et par la propriété 2.11, pour presque tout t ,

$$\sup_{z \in \mathcal{Z}_a} |(\nu_t^N - \xi_t) * \psi_a^l(z)| \xrightarrow[n]{} 0 \Rightarrow \|(\nu_t^{lN} - \xi_t^l) * \psi_a\|_{L^2(\mathcal{Z}_a)} \xrightarrow[n]{} 0.$$

Enfin, par le théorème de convergence dominée, on conclut que le membre de droite de (121) tend vers 0 lorsque $N \rightarrow \infty$. ■

■

2.3. Conclusion

Le modèle présenté dans le chapitre 3 satisfait toutes les hypothèses de régularité pour que le résultats de convergence 2.7 s'applique, nous obtenons donc la convergence de ce modèle renormalisé vers une limite déterministe.

3. Modèle limite en petite taille de cellules

Nous allons maintenant dériver formellement un modèle limite alternatif à partir du modèle limite de *self-aggregation* obtenu ci-dessus, si l'on suppose que la taille des cellules, et donc le support du noyau d'interaction, tend vers 0. Dans cette partie, nous supposons que la dimension d'espace est égale à 1 et nous considérons l'expression de la force d'interaction entre cellules du modèle présenté au chapitre 3, c'est à dire

$$v(z, \xi * F) = \phi(z) \xi * F(z).$$

Nous allons supposer que, $\forall l \in \mathcal{T}$, les mesures $\xi_t^{(l)}(dz)$ sur \mathcal{Z} admettent une densité notée $\rho_l(z, t)$ appartenant à un certain espace fonctionnel \mathcal{H} de fonctions régulières. On note $\rho_l(t)$ la fonction $z \mapsto \rho_l(z, t)$. Nous allons de plus faire l'hypothèse que le noyau d'interaction F dérive d'un potentiel W . Ainsi, $F = \partial_z W$. L'équation limite devient donc

$$(122) \quad \langle \rho_l(t), f_t \rangle = \langle \rho_l(0), f_0 \rangle + \int_0^t \langle \rho_l(s), \phi(\rho(s)) * \partial_z W \rangle \nabla_z f_s + \partial_t f_s ds \\ + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k^\infty q_k(z, l, \rho(s)) * D_k(z), c_s * \psi_a(z) \rangle \rho_l(z, s) dz ds$$

avec $\rho = \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l$. Et pour les concentrations, $\forall 1 \leq m \leq N_m$,

$$(123) \quad \partial_t c_m - \sigma_m \partial_{zz} c_m = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \times (\rho_l(t) * \psi_a(z))$$

avec des conditions de bord inchangées par rapport au modèle précédent.

Nous introduisons des noyaux d'interactions normalisés en espace. On définit \bar{F} , \bar{W} et \bar{D}_k , définis sur $(0, 1)$ tels que, $\forall z \in (-a, a)$,

$$F(z) := \bar{F}\left(\frac{z}{a}\right), \quad W(z) := \bar{W}\left(\frac{z}{a}\right), \quad D_k(z) := \bar{D}_k\left(\frac{z}{a}\right),$$

et $\psi_a(z) = \psi_1\left(\frac{z}{a}\right)$ (voir hypothèse 1.7). Par la suite, pour alléger les notations, les $\bar{\cdot}$ seront abandonnées.

3.0.1. Adimensionnement

Nous notons

$$\tilde{t} = \frac{t}{T}, \quad \tilde{z} = \frac{z}{Z},$$

où T et Z sont des grandeurs caractéristiques de temps de renouvellement et de taille de crypte.

Nous notons aussi les grandeurs caractéristiques R , P et Q les grandeurs caractéristiques de courbure, de densité de population et de fonction source, ainsi que les fonctions $\tilde{\rho}$, $\tilde{\phi}$, \tilde{h}_k telles que

$$R\tilde{\rho}_l(\tilde{t}, \tilde{z}) = \rho_l(t, z), \quad P\tilde{\phi}(\tilde{z}) = \phi(z), \quad Q\tilde{q}_k = q_k^\infty q_k$$

Nous adimensionnons également les intensités des noyaux d'interaction en introduisant \mathcal{F} , \mathcal{W} , \mathcal{D} et \mathcal{B} les grandeurs caractéristiques de force, de potentiel, de régulation densité-dépendante et de densité de cellules de la fonction source, ainsi que les fonctions \tilde{F} , \tilde{W} , \tilde{D}_k et $\tilde{\psi}_1$ telles que

$$\mathcal{F}\tilde{F}(\tilde{z}) = F(\tilde{z}), \quad \mathcal{W}\tilde{W}(\tilde{z}) = W(\tilde{z}), \quad \mathcal{D}\tilde{D}_k(\tilde{z}) = D_k(\tilde{z}), \quad \mathcal{B}\tilde{\psi}_1(\tilde{z}) = \psi_1(\tilde{z})$$

Nous notons que dans ces expressions, contrairement à précédemment, seule l'intensité est redimensionnée, puisque les noyaux d'interaction ont été précédemment normalisés spatialement.

De même, on introduit C , S et M des grandeurs caractéristiques de concentration en métabolites, de diffusion et de réaction, et

$$C\tilde{c}(\tilde{t}, \tilde{z}) = c(t, z), \quad S\tilde{\sigma}_m = \sigma_m, \quad M\tilde{\gamma}_{ml}(\tilde{c}) = \gamma_{ml}(c)$$

Un changement de variable dans le terme convolutif de (122) montre que

$$\begin{aligned}\rho(t) * \partial_z W(z) &= \int_{-a}^a \partial_y W\left(\frac{y}{a}\right) \rho(t, z - y) dy \\ &= \int_{-1}^1 a^2 \partial_{\tilde{y}} \mathcal{W} \tilde{W}(\tilde{y}) \tilde{\rho}(t, \tilde{z} - a\tilde{y}) d\tilde{y} = - \int_{-1}^1 a^2 \mathcal{W} \tilde{W}(\tilde{y}) \partial_{\tilde{y}} \tilde{\rho}(t, \tilde{z} - a\tilde{y}) d\tilde{y} \\ &= - \int_{-1}^1 a \mathcal{F} \tilde{W}(\tilde{y}) \partial_{\tilde{y}} \tilde{\rho}(t, \tilde{z} - a\tilde{y}) d\tilde{y} := -a \mathcal{F} \tilde{W} \bar{*} \partial_{\tilde{z}} \tilde{\rho}\end{aligned}$$

où on a utilisé le fait que comme $F = \partial_z W$, nous avons $\mathcal{F}\tilde{F} = a\mathcal{W}\partial_{\tilde{y}}\tilde{W}$ et $\mathcal{F} = a\mathcal{W}$.

De même, dans la définition du second membre de l'équation (122), le terme de régulation densité-dépendante s'écrit :

$$(124) \quad \rho(t) * D_k = \int_{-a}^a \rho(z - y) D_k\left(\frac{y}{a}\right) dy = a\mathcal{D} \int_{-1}^1 \tilde{\rho}(z - a\tilde{y}) \tilde{D}_k(\tilde{y}) d\tilde{y} := a\mathcal{D} \tilde{D}_k \bar{*} \tilde{\rho}.$$

Le terme de réaction dans (123) s'écrit :

$$(125) \quad \rho_l(t) * \psi_1 = \int_{-a/2}^{a/2} \rho_l(z - y) \psi_1\left(\frac{y}{a}\right) dy = aB \int_{-1/2}^{1/2} \tilde{\rho}_l(z - a\tilde{y}) \tilde{\psi}_1(\tilde{y}) d\tilde{y} := aB \tilde{\psi}_1 \bar{*} \tilde{\rho}_l.$$

Le terme de régulation par la concentration dans les taux de sauts s'écrit $c_t * \psi_1 = aB \tilde{\psi}_1 \bar{*} \tilde{c}_t$.

La version adimensionnée des équations (122) et (123) s'écrit donc, en abandonnant les tildes pour alléger les notations :

$$(126) \quad \begin{aligned}\langle \rho_l(t), f_t \rangle &= \langle \rho_l(0, \cdot), f_0 \rangle + \int_0^t \langle \rho_l(s), \frac{-aPTRR\mathcal{F}}{Z} \phi(z) \partial_z \rho(s) \bar{*} W \partial_z f_s + \partial_t f_s \rangle ds \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \mathcal{Q}T \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k(z, l, a\mathcal{D}\rho(s) \bar{*} D_k(z), aBc_s \bar{*} \psi_1(z)) \rho_l(z, s) dz ds\end{aligned}$$

et

$$(127) \quad \partial_t c_m - \frac{S}{Z^2 T} \sigma_m \partial_{zz} c_m = \frac{aMTB}{C} \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(c) \times (\rho_l(t) \bar{*} \psi_1(z)).$$

3.0.2. Hypothèses et passage à la limite

Nous allons maintenant nous intéresser au cas où le rayon des cellules, c'est à dire des noyaux d'interaction, tend vers 0. Nous allons introduire un facteur de changement d'échelle n et nous allons construire une suite de rayon de cellules

$$a_n = \frac{a}{n}$$

Nous faisons maintenant l'hypothèse que la densité de population, le rayon de courbure, le temps, la taille de la crypte et les termes de réaction sont tous du même ordre

de grandeur, et donc

$$\frac{PTR}{Z} = 1 \quad QT = 1$$

Pour que le terme de transport de l'équation (126) et le noyau d'interaction dans la définition de q_k ne dégénèrent pas, nous reparamétrisons les noyaux d'interactions en introduisant les suites \mathcal{F}_n et \mathcal{D}_n telles que

$$a_n \mathcal{F}_n = a\mathcal{F} \quad , \quad a_n \mathcal{D}_n = a\mathcal{D} \quad \text{et} \quad a_n B_n = aB$$

c'est à dire que la force d'interaction $\mathcal{F}_n = n\mathcal{F}$, la régulation densité-dépendante $\mathcal{D}_n = n\mathcal{D}$ des termes de sources et $B_n = nB$ sont d'ordre $1/a_n$ quand a_n devient petit.

De la même manière, dans l'équation (127), nous supposons que C est d'ordre 1 et que

$$\frac{S}{Z^2 T} = 1 \quad \frac{MT}{C} = 1.$$

Comme ρ_l est une fonction régulière, sa dérivée reste bornée sur $(0, 1)$, et d'après le théorème de convergence dominée, nous avons

$$a_n \mathcal{F}_n W \bar{*} \partial_z \rho = a\mathcal{F} \int_{-1}^1 W(y) \partial_y \rho(t, z - a_n y) dy \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} a\mathcal{F} \partial_z \rho \int_{-1}^1 W(y) dy$$

Et de la même manière,

$$a_n \mathcal{D}_n D \bar{*} \rho \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} a\mathcal{D} \rho \int_{-1}^1 D(y) dy \quad \text{et} \quad a_n B_n \rho_l(t) \bar{*} \psi_1(z) \xrightarrow{a_n \rightarrow 0} aB \rho_l \int_{-1/2}^{1/2} \psi_1(y) dy.$$

Enfin, dans la définition de q_k , nous avons également $\lambda(z) \xrightarrow{a_n \rightarrow 0} 0$ et

$$q_k(z - \lambda(z), l, \rho \bar{*} D_k, \psi_1 \bar{*} c_s) \rho_l(z - \lambda(z)) \xrightarrow{a_n \rightarrow 0} q_k \left(z, l, a\mathcal{D} \rho \int_{-1}^1 D_k(y) dy, aB c_s \int_{-1/2}^{1/2} \psi_1(y) dy \right) \rho_l(z).$$

Ainsi, lorsque n tend vers $+\infty$, nous nous attendons à ce que la suite de solutions (ρ_l^n, c^n) du système d'équations (126,127) indicé par a_n converge faiblement vers $(\hat{\rho}_l, \hat{c})$ solution de

$$(128) \quad \langle \hat{\rho}_l(t), f_t \rangle = \langle \hat{\rho}_l(0), f_0 \rangle + \int_0^t \langle \hat{\rho}_l(s), \frac{-aPTR\mathcal{F}}{Z} \phi(z) \hat{W} \partial_z \hat{\rho}_l(s) \partial_z f_s + \partial_t f_s \rangle ds \\ + \sum_{k \in \mathcal{J}} QT \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k(z, l, a\mathcal{D} \hat{\mathcal{D}}_k \hat{\rho}, aB c_s) \hat{\rho}_l(s, z) dz ds$$

où $\hat{\rho} = \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l$, $\hat{W} := \int_{-1}^1 W(y) dy$ et $\hat{\mathcal{D}}_k := \int_{-1}^1 D_k(y) dy$. On a de plus utilisé le fait que $\int_{-1/2}^{1/2} \psi_1(z) = 1$. Et $\forall 1 \leq m \leq N_m$,

$$(129) \quad \partial_t \hat{c}_m - \frac{S}{Z^2 T} \sigma_m \partial_{zz} \hat{c}_m = \frac{aBMT}{C} \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(\hat{c}) \hat{\rho}_l.$$

Ces équations s'écrivent, dans les dimensions d'origine,

$$(130) \quad \langle \hat{\rho}_l(t), f_t \rangle = \langle \hat{\rho}_l(0), f_0 \rangle + \int_0^t \langle \hat{\rho}_l(s), -\phi(z)\bar{W}\partial_z\hat{\rho}(s, \cdot)\partial_z f_s + \partial_t f_s \rangle ds \\ + \sum_{k \in \mathcal{J}} \int_0^t \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(z, l), f_s \rangle q_k(z, l, \bar{D}_k \hat{\rho}, \hat{c}_s) \hat{\rho}_l(s, z) dz ds$$

où $\bar{W} := \frac{1}{a} \int_{-a}^a \int_{-a}^z F(\frac{y}{a}) dy dz$ et $\bar{D}_k = \int_{-a}^a D_k(\frac{y}{a}) dy$. Et, $\forall m$,

$$(131) \quad \partial_t \hat{c}_m - \sigma_m \partial_{zz} \hat{c}_m = \sum_{l \in \mathcal{T}} \gamma_{ml}(\hat{c}_m) \hat{\rho}_l.$$

REMARQUE. La convergence des équations de transport non linéaires, dont le champ de vitesse est défini par un noyau de convolution comme en (126), vers une équation de type milieux poreux comme en (128), a été montré dans [23] lorsqu'il n'y a pas de terme source. De même, dans un contexte de particules (ici nos cellules) en interaction dont les déplacements sont soumis à des bruits diffusifs, et en l'absence d'événements de sauts, il a été montré dans [46] que la limite déterministe en grande population et en petites tailles du modèle individu centré est l'équation des milieux poreux avec diffusion. Enfin, la démarche d'obtention de modèle que nous avons suivie dans ce travail, en obtenant d'abord une équation de *self-aggregation* en faisant tendre la taille de la population vers l'infini, à taille d'individus fixés, puis une équation de type milieux poreux en faisant tendre la taille des individus vers 0 et les noyaux d'interaction vers des Diracs, est très proche de ce qui a été proposé dans [83], mais pour un modèle très différent. A notre connaissance, pour notre modèle, la convergence de (122) vers (130) est un problème ouvert.

REMARQUE. Une version forte de l'équation (130) s'écrit

$$(132) \quad \forall l \in \mathcal{T}, \quad \partial_t \hat{\rho}_l(z, t) - \nabla \cdot \left(\phi(z) \bar{W} \partial_z \hat{\rho}(t) \hat{\rho}_l \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\hat{\rho}(t)](z, l, c(t, z))$$

avec

$$\bar{h}_k[\hat{\rho}(t)](z, l, c(t, z)) := \begin{cases} \pm q_k^\infty q_k(z, l, \bar{D}_k \hat{\rho}(z, t), c(t, z)) \hat{\rho}_l(z, t) & \text{si } k \text{ n'est pas une division,} \\ q_k^\infty q_k(z, l, \bar{D}_k \hat{\rho}(z, t), c(t, z)) \rho_l(z, t) & \text{sinon.} \end{cases}$$

C'est donc une équation du type de l'équation des milieux poreux.

Par la suite, nous allons montrer dans la partie 2 du chapitre 5 la convergence numérique des solutions de l'équation (122) vers l'équation (132).

A. Annexes

A.1. Résultats fondamentaux sur les PDMP et les mesures aléatoires

De façon informelle, les PDMP, aussi appelés systèmes hybrides, sont des systèmes dynamiques déterministes dont l'évolution est modifiée à des instants aléatoires par des phénomènes qui peuvent être eux même aléatoires, comme par exemple des sauts de l'état du système dynamique ou des changements de son comportement dynamique. D'abord introduits dans un cadre formel rigoureux par [33] pour des processus à valeur dans \mathbb{R}^n , ils ont été largement étudiés (voir [5] pour une revue récente) et en particulier étendus à des processus à valeur dans des espaces très généraux ([60], [15]). La définition d'un PDMP nécessite un espace d'état sur lequel on définit un flot déterministe qui décrit l'évolution du modèle entre les sauts, une intensité de saut qui donne la probabilité de sauter à chaque instant et dans chaque état, et enfin un noyau de transition qui donne la probabilité de sauter vers un autre point de l'espace d'état.

En suivant les idées et notations de [60], nous introduisons les définitions et hypothèses suivantes :

- \mathcal{B}_0 est la tribu des boréliens de \mathbb{R}^+ ,
 - G est un espace polonais (métrique complet séparable), muni de sa tribu des boréliens \mathcal{G} ,
 - $D = \{(s, t, y) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times G / s \leq t\}$,
 - le flot déterministe $\Phi : D \rightarrow G$ est mesurable, tel que $t \mapsto \Phi(t; s, y)$ est continue sur $[s, +\infty[$ pour tout $s \geq 0$ et $y \in G$, et de plus, en notant $\Phi_{st}(y) = \Phi(t; s, y)$,
- $$(133) \quad \forall (s, t, u, y) \in (\mathbb{R}^+)^3 \times G / s \leq t \leq u, \quad \Phi_{su}(y) = \Phi_{tu}(\Phi_{st}(y))$$
- $$\Phi_{tt}(y) = y$$
- l'intensité de saut $q : \mathbb{R}^+ \times G \rightarrow \mathbb{R}^+$ est $\mathcal{B}_0 \otimes \mathcal{G}$ -mesurable. On note $q_t(x) = q(t, x)$ et on suppose que q est localement intégrable à droite le long des trajectoires, c'est à dire que pour tout $t \geq 0$ et $x \in G$, il existe $h > 0$ tel que $\int_t^{t+h} q_s(\Phi_{ts}(x)) ds < +\infty$,
 - le noyau de transition $r : \mathbb{R}^+ \times G \times \mathcal{G} \rightarrow [0, 1]$ est tel que
 - à t fixé, $r_t : G \times \mathcal{G} \rightarrow [0, 1]$ défini par $r_t(x, C) = r(t, x, C)$ vérifie

$$\forall C \in \mathcal{G}, x \mapsto r_t(x, C) \text{ est } \mathcal{G}\text{-mesurable,}$$

$$\forall x \in G, C \mapsto r_t(x, C) \text{ est une probabilité sur } (G, \mathcal{G}).$$

De plus, pour tout $C \in \mathcal{G}$, $(t, x) \mapsto r_t(x, C)$ est $\mathcal{B}_0 \times \mathcal{G}$ -mesurable.

- $\forall (t, x) \in \mathbb{R}^+ \times G, r_t(x, \{x\}) = 0$.

Sous ces hypothèses, on peut définir pour tout $x_0 \in G$ les familles de noyaux de transition $(P_{z_n|x_0}^{(n)})_{n \in \mathbb{N}}$ et $(\pi_{z_n, t|x_0}^{(n)})_{n \in \mathbb{N}}$ qui déterminent respectivement la loi des temps de sauts et la loi de la valeur des sauts. Soit

$$P_{|x_0}^{(0)}([t, +\infty]) = \exp\left(-\int_0^t q_s(\Phi_{0s}(x_0)) ds\right), \quad t \geq 0$$

$$\pi_{t|x_0}^{(0)}(C) = r_t(\Phi_{0t}(x_0), C), \quad t \geq 0, C \in \mathcal{G}$$

et pour $n \in \mathbb{N}^*$, $t_1 \leq \dots \leq t_n \leq t$, $x_1, \dots, x_n \in G^n$ et $z_n = (t_1, \dots, t_n; x_1, \dots, x_n)$,

$$P_{z_n|x_0}^{(n)}([t, +\infty]) = \exp\left(-\int_{t_n}^t q_s(\Phi_{t_n s}(x_n)) ds\right), \quad t \geq t_n$$

$$\pi_{z_n, t|x_0}^{(n)}(C) = r_t(\Phi_{t_n t}(x_n), C), \quad t \geq t_n, C \in \mathcal{G}.$$

On définit $\bar{\mathbb{R}}_+ = \mathbb{R}_+ \cup \{+\infty\}$ et $\bar{G} = G \cup \{\nabla\}$ où ∇ est un élément muet qui correspond à un état jamais atteignable, et l'espace des suites

$$\bar{K}_G = \{((t_n); (x_n))_{n \geq 1} \in \bar{\mathbb{R}}_+^{\mathbb{N}} \times \bar{G}^{\mathbb{N}} : \forall n \geq 1, \\ (t_{n+1} \geq t_n) \\ \text{et } ((t_n < +\infty) \Rightarrow (t_n < t_{n+1})) \\ \text{et } ((t_n < +\infty) \Leftrightarrow (x_n \in G))\}$$

que l'on munit de la tribu engendrée par les projections sur les coordonnées, notée $\bar{\mathcal{K}}_G$. On définit de la même façon l'espace

$$K_G = \{((t_n), (x_n))_{n \geq 1} \in \mathbb{R}_+^{\mathbb{N}} \times G^{\mathbb{N}} : \forall n \geq 1, t_{n+1} > t_n\}$$

que l'on munit de la tribu engendrée par les projections sur les coordonnées, notée \mathcal{K}_G .

D'après [60], théorème 3.2.1, en complétant la définition des noyaux par

$$P_{|x_0}^{(0)}(\{+\infty\}) = 1, \quad \pi_{t|x_0}^{(0)}(\{\nabla\}) = 1 \text{ si } t = +\infty,$$

$$P_{z_n|x_0}^{(n)}(\{+\infty\}) = 1 \text{ si } t_n = +\infty, \quad \pi_{z_n, t|x_0}^{(n)}(\{\nabla\}) = 1 \text{ si } t = +\infty,$$

on peut construire un processus ponctuel marqué $Y = (T_n, X_n)_{n > 1}$ dont les trajectoires sont dans $(\bar{K}_G, \bar{\mathcal{K}}_G)$ tel que la distribution de T_1 est $P_{|x_0}^{(0)}$, celle de X_1 sachant $T_1 = t$ est $\pi_{t|x_0}^{(0)}$, et pour $n \geq 1$, la distribution de T_{n+1} conditionnellement à $Z_n = (T_1, \dots, T_n; X_1, \dots, X_n) = z_n$ est $P_{z_n|x_0}^{(n)}$ et celle de X_{n+1} conditionnellement à $Z_n = z_n$ et $T_{n+1} = t$ est $\pi_{z_n, t|x_0}^{(n)}$. Alors le théorème suivant, adapté des théorèmes 3.2.1 et 7.3.1 de [60] est vérifié.

THÉORÈME A.1. *Soit $Y = (T_n, X_n)_{n \in \mathbb{N}}$ avec $T_0 \equiv 0$ et $X_0 \equiv x_0$ le processus ponctuel marqué dont la distribution conditionnellement à x_0 est déterminée par les familles $(P_{z_n|x_0}^{(n)})_{n \in \mathbb{N}}$ et $(\pi_{z_n, t|x_0}^{(n)})_{n \in \mathbb{N}}$, qui représentent les instants de sauts et les états atteints à chaque saut. Si Y est stable, c'est à dire que dans un temps fini il ne se produit qu'un nombre fini de sauts, alors Y est bien défini comme processus à trajectoires dans (K_G, \mathcal{K}_G) , et le processus X_t défini par $X_0 \equiv x_0$ et*

$$X_t = \Phi(T_{\langle t \rangle}, t, X_{\langle t \rangle})$$

où $\langle t \rangle = \sum_{k \geq 1} \mathbf{1}_{[0, t]}(T_k)$ est un PDMP dont les probabilités de transition ne dépendent pas de x_0 .

Le processus Y est la chaîne de Markov incluse du PDMP X_t .

Enfin, nous rappelons la définition d'une mesure aléatoire de Poisson, introduite par exemple dans [61]. Celle ci sera utile par la suite pour définir une représentation alternative d'un PDMP à valeurs dans l'espace des mesures ponctuelles finies sur un compact C de \mathbb{R}^d , appelée représentation trajectorielle.

DÉFINITION A.2. Soit $(E; \mathcal{E})$ un espace mesurable muni d'une mesure σ -finie positive μ . Une mesure de Poisson homogène N d'intensité $\mu(dh)dt$ sur $(\mathbb{R}_+ \times E)$ est une mesure aléatoire sur $(\mathbb{R}_+ \times E; \mathcal{B}_0 \otimes \mathcal{E})$ définie sur un espace de probabilité $(\Omega; \mathcal{F}; \mathbb{P})$ qui vérifie les propriétés suivantes :

- (1) N est une mesure de comptage, c'est à dire $\forall \hat{A} \in \mathcal{B}_0 \otimes \mathcal{E}, \forall \omega \in \Omega, N(\omega, \hat{A}) \in \mathbb{N} \cup \{+\infty\}$,
- (2) $\forall \omega \in \Omega, N(\omega, \{0\} \times E) = 0$,
- (3) $\forall \hat{A} \in \mathcal{B}_0 \otimes \mathcal{E}, \mathbb{E}(N(\hat{A})) = \nu(\hat{A})$, où $\nu(dt; dh) = \mu(dh)dt$.
- (4) Si \hat{A} et \hat{B} sont deux éléments disjoint de $\mathcal{B}_0 \otimes \mathcal{E}$ et si $\mathbb{E}(\hat{A}) < +\infty$ et $\mathbb{E}(\hat{B}) < +\infty$, alors les variables aléatoires $N(\hat{A})$ et $N(\hat{B})$ sont indépendantes.

Une représentation de N peut être obtenue lorsque E est de mesure finie sous la forme

$$N(\omega) = \sum_1^{\infty} \delta_{(T_n(\omega), X_n(\omega))}$$

où les T_n sont les instants de sauts d'un processus de Poisson homogène d'intensité $\mu(E)$ et les X_n sont des variables aléatoires indépendantes à valeur dans E distribuées selon $\mu/\mu(E)$. Elle est donc la mesure aléatoire associée au processus ponctuel marqué (T_n, X_n) (voir [60]). Cette expression permet de définir l'intégrale stochastique contre des mesures de Poisson aléatoires. L'intégrale se généralise au cas de mesures σ -finies (voir [61] ou II.3 de [59]), et on a le résultat fondamental suivant.

THÉORÈME A.3. Soit $T \geq 0$. Considérons un processus prévisible $G(s, h)$ sur $\mathbb{R}_+ \times E$ et supposons que

$$\mathbb{E} \left(\int_0^T \int_E |G(s, h)| \mu(dh) ds \right) < +\infty.$$

- (1) Pour toute suite d'ensembles de mesure finie $(E_p)_{p \in \mathbb{N}}$ telle que $E = \cup_p E_p$, la limite dans L^1 de la suite de variables aléatoires $\lim_{p \rightarrow \infty} \left(\int_0^T \int_{E_p} G(s, h) N(dh, ds) \right)$ existe et est unique. Elle définit l'intégrale de G sur E , $\int_0^T \int_E G(s, h) \mu(dh) ds$, et on a

$$\mathbb{E} \left(\int_0^T \int_E G(s, h) N(ds, dh) \right) = \mathbb{E} \left(\int_0^T \int_E G(s, h) \mu(dh) ds \right).$$

- (2) Pour $t \leq T$, le processus $M_t = \int_0^t \int_E G(s, h) N(ds, dh) - \int_0^t \int_E G(s, h) \mu(dh) ds$ est une martingale.
- (3) Si de plus

$$\mathbb{E} \left[\int_0^T \int_E G(s, h)^2 \mu(dh) ds \right] < +\infty$$

alors $(M_t)_{t \leq T}$ est une martingale de carré intégrable, de variation quadratique

$$\langle M \rangle_t = \int_0^t \int_E G(s, h)^2 \mu(dh) ds.$$

A.2. Métriques sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$

On rappelle que (\mathcal{X}, d) , avec d définie en (56) p.72 est un espace métrique complet et séparable (espace polonais). Pour F un fermé de \mathcal{X} et $\epsilon \geq 0$, soit $F_\epsilon = \{x \in \mathcal{X} : d(x, F) < \epsilon\}$. On définit la distance de Prokhorov d_{PR} sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ par (Appendix A2.5 dans [30])

$$(134) \quad d_{PR}(\mu, \nu) = \inf \{ \epsilon \geq 0 : \text{pour tout } F \subset \mathcal{X} \text{ fermé, } \mu(F) \leq \nu(F_\epsilon) + \epsilon \\ \text{et } \nu(F) \leq \mu(F_\epsilon) + \epsilon \}.$$

La première propriété importante de la distance de Prokhorov est qu'elle métrise la topologie de la convergence étroite sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ (Corollary A2.5.II dans [30]) et c'est pour cette raison qu'on l'utilise. L'autre est que, si (\mathcal{X}, d) est polonais, l'espace $(\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR})$ l'est aussi (Proposition A.2.5.III de [30]).

On utilisera également les propriétés suivantes.

PROPRIÉTÉ A.4 (Théorème 1.2 p.96 [43]). *Soient μ et ν deux mesures de probabilités sur \mathcal{X} . Soient $\Pi(\mu, \nu)$ l'ensemble des mesures de probabilités sur $\mathcal{X} \times \mathcal{X}$ de marginales μ et ν . Alors*

$$(135) \quad d_{PR}(\mu, \nu) = \inf_{\gamma \in \Pi(\mu, \nu)} \inf \{ \epsilon > 0 : \gamma\{(x, y) \in \mathcal{X}^2 : d(x, y) \geq \epsilon\} \leq \epsilon \}.$$

PROPRIÉTÉ A.5. *L'espace des mesures ponctuelles finies*

$$\mathcal{M}_P(\mathcal{X}) = \left\{ \sum_{i=1}^n \delta_{x^i}; n \in \mathbb{N}, x^i \in \mathcal{X} \right\}$$

muni de la distance de Prokhorov d_{PR} est un espace polonais.

DÉMONSTRATION. On prouve d'abord que $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ est fermé dans $(\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR})$. Soit une suite $(\mu_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ qui tend vers μ dans $(\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR})$, on va montrer que $\mu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$. Soit

$$q := \langle \mu, 1 \rangle, \text{ alors } q \in \mathbb{N}.$$

En effet, pour $\nu, \xi \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$, si $|\langle \nu, 1 \rangle - \langle \mu, 1 \rangle| = \alpha > 0$, alors $d_{PR}(\xi, \nu) \geq \alpha$ (remplacer F par \mathcal{X} dans (134)). Or, pour tout $n \in \mathbb{N}$, $\langle \mu_n, 1 \rangle \in \mathbb{N}$ et $d_{PR}(\mu_n, \mu) \rightarrow 0$. De plus, il existe N tel que $\forall n \geq N$,

$$\langle \mu_n, 1 \rangle = q.$$

Si $q = 0$, $\mu \in \mathcal{M}_P(\mathcal{X})$. Traitons ensuite le cas $q \in \mathbb{N}^*$.

On a montré que, $\forall n \geq N$, il existe $(x_{n,1}, \dots, x_{n,q}) \in \mathcal{X}^q$ tel que $\mu_n = \sum_{i=1}^q \delta_{x_{n,i}}$. De plus, il existe $(N(n))_{n \in \mathbb{N}}$ une suite strictement croissante avec $N(0) = 0$ et, pour $n \geq 1$ telle que $\forall k, l \geq N(n)$,

$$d_{PR}(\mu_k, \mu_l) \leq \frac{1}{2^n}.$$

Soit $n \in \mathbb{N}^*$. Par la propriété A.6, il existe une suite de bijections $(\sigma_k^n)_k$ telle que $\forall i \in [1, q]$, $\forall k \geq N(n)$,

$$d(x_{N(n),i}, x_{k, \sigma_k^n(i)}) \leq 1/2^n.$$

De plus, $\forall k \in \mathbb{N}$, on pose $\sigma_k^0 = Id$.

On va maintenant construire q suites de Cauchy de \mathcal{X} . Soit la suite de bijections $(s_k)_{k \in \mathbb{N}}$ définit par

$$s_k = \sigma_{k-N(n)}^n \quad \text{si } N(n) \leq k < N(n+1).$$

De plus, pour $1 \leq i \leq q$, soit la suite $(j_n^i)_{n \in \mathbb{N}}$ défini par

$$j_0^i = i \quad \text{et} \quad j_{n+1}^i = s_{N(n+1)-1}(j_n^i).$$

Alors, pour $1 \leq i \leq q$, la suite $(X_k^i)_{k \in \mathbb{N}}$ défini par

$$X_k^i = x_{k, s_k(j_n^i)} \quad \text{si} \quad N(n) \leq k < N(n+1)$$

est une suite de Cauchy dans \mathcal{X} , donc convergente.

En effet, si $k \in [N(n), N(n+1)[, \forall l \geq k$,

$$\begin{aligned} d(X_k^i, X_l^i) &\leq d(X_k^i, X_{N(n+1)}^i) + \sum_{r=n+1}^{\infty} d(X_{N(r)}^i, X_{N(r+1)}^i) \\ &\leq \frac{1}{2^n} + \sum_{r=n+1}^{\infty} \frac{1}{2^r} = \frac{1}{2^{n-1}}. \end{aligned}$$

On pose

$$X = (X^1, \dots, X^q) := (\lim_k X_k^1, \dots, \lim_k X_k^q)$$

et on va montrer que

$$(136) \quad \mu = \sum_{i=1}^q \delta_{X^i}.$$

En effet, pour $k \geq N(n)$, $d(x_{k, s_k(i)}, X^i) \leq \frac{1}{2^{n-1}}$ pour $1 \leq i \leq n$. Par la propriété A.6, $d_{PR}(\mu_k, \sum_{i=1}^q \delta_{X^i}) \leq \frac{1}{2^{n-1}}$. Donc (136) est vérifiée.

On en déduit que $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ est un sous-espace fermé dans $(\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR})$. C'est donc un espace polonais. ■

PROPRIÉTÉ A.6. Soient $n \in \mathbb{N}^*$, μ et ν des éléments de $\mathcal{M}_P(\mathcal{X})$ tels que $\mu = \sum_{i=1}^n \delta_{x_i}$ et $\nu = \sum_{i=1}^n \delta_{y_i}$. Soit $\epsilon < 1$.

$$\begin{aligned} d_{PR}(\mu, \nu) &\leq \epsilon \\ \Leftrightarrow \exists \sigma \text{ bijective} \quad &d(x_i, y_{\sigma(i)}) \leq \epsilon, \quad 1 \leq i \leq n. \end{aligned}$$

DÉMONSTRATION. On note $S_\nu = \cup_{i=1}^n \{x_i\}$ le support de ν et S_μ le support de μ .

\Rightarrow : On va construire par récurrence sur $[1, n]$ une telle bijection σ . Pour $i = 1$, on choisit $j \in [1, n]$ tel que $d(x_1, y_j) \leq \epsilon$ et on pose $\sigma(1) := j$. Un tel choix est toujours possible. Le cas contraire implique en effet que $d(x_1, S_\nu) = \epsilon + h > \epsilon$. Soit h' tel que $\epsilon + h' < \min(1, \epsilon + h)$. Alors

$$\mu(\{x_1\}) \geq 1 > \epsilon + h' = \nu(\{x_1\})^{\epsilon+h'} + \epsilon + h'$$

et donc $d_{PR} > \epsilon + h'$ ce qui contredit nos hypothèses. Puis supposons que l'on dispose de $(\sigma(1), \dots, \sigma(p))$, montrons que l'on peut choisir $\sigma(p+1) \in [1, n] \setminus \{\sigma(1), \dots, \sigma(p)\}$ et tel que $d(x_{p+1}, y_{\sigma(p+1)}) \leq \epsilon$. Si un tel élément n'existe pas, alors $d(x_{p+1}, S_\nu \setminus \{y_{\sigma(1)}, \dots, y_{\sigma(p)}\}) = \epsilon + h > \epsilon$. En reprenant les notations du cas $i = 1$, alors

$$\mu(\{x_1, \dots, x_{p+1}\}) \geq p+1 > p + \epsilon + h' = \nu(\{x_1, \dots, x_{p+1}\})^{\epsilon+h'} + \epsilon + h'$$

et donc $d_{PR} > \epsilon + h'$ ce qui contredit nos hypothèses.

\Leftarrow : Dans ce cas, pour tout F fermé et $\alpha > \epsilon$, $\mu(F) = |F \cap S_\mu|$ et $\nu(F^\alpha) \geq (F \cap S_\mu)^\alpha = |F \cap S_\mu|$ d'où

$$\mu(F) \leq \nu(F^\alpha) + \alpha.$$

On peut inverser les rôles de μ et ν , alors $d_{PR}(\mu, \nu) \leq \epsilon$. ■

Une fois que l'on a défini une métrique sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$, on peut définir la métrique de Skorohod sur $\mathcal{D}([0, T], (\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR}))$ (voir [10]). L'espace $\mathcal{D}([0, T], (\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR}))$ muni de la distance de Skorohod hérite de la structure d'espace polonais de $(\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}), d_{PR})$, qui est la structure que l'on recherche pour étudier la convergence faible de variables aléatoires.

PROPRIÉTÉ A.7. *Soient une suite $(\nu^n)_{n \in \mathbb{N}}$ qui converge vers ν dans $\mathcal{D}[0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$. Supposons de plus $\nu \in \mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$. Alors $(\nu^n)_n$ converge vers ν uniformément en temps c'est-à-dire*

$$\sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\nu_t^n, \nu_t) \xrightarrow{n} 0.$$

DÉMONSTRATION. Par la définition de la distance de Skorohod (Prop. 5.3 p.119 [43]), $\nu_n \rightarrow \nu$ ssi

- (1) il existe une famille de fonctions $(\lambda_n)_n$ strictement croissantes de $[0, T]$ dans $[0, T]$, avec $\lambda_n(0) = 0$ et $\lambda_n(T) = T$, et telles que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{0 \leq t \leq T} |t - \lambda_n(t)| = 0.$$

- (2) Et

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\nu_t^n, \nu_{\lambda_n(t)}) = 0.$$

Dès lors :

$$\sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\nu_t^n, \nu_t) \leq \sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\nu_t^n, \nu_{\lambda_n(t)}) + \sup_{0 \leq t \leq T} d_{PR}(\nu_{\lambda_n(t)}, \nu_t).$$

Or, lorsque $n \rightarrow \infty$, le premier termes du membre de droite tend vers 0 par définition de la convergence dans l'espace de Skorohod, et le second termes tend vers 0 également par uniforme continuité en temps de ν sur $[0, T]$. ■

PROPRIÉTÉ A.8. *Soient une suite $(\nu^n)_{n \in \mathbb{N}}$ qui converge vers ν dans $\mathcal{D}[0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$. Alors $(\nu_t^n)_n$ converge vers ν_t pour presque tout $t \in [0, T]$, c'est-à-dire*

$$d_{PR}(\nu_t^n, \nu_t) \xrightarrow{n} 0 \quad t - \text{presque partout.}$$

DÉMONSTRATION. ν possède au plus un ensemble dénombrable de discontinuité en temps, noté A (lemme 5.1 de [43]). Alors, par la définition de la distance de Skorohod (voir propriété A.7), $\forall t_0 \in [0, T] \setminus A$,

$$d_{PR}(\nu_{t_0}^n, \nu_{t_0}) \leq d_{PR}(\nu_{t_0}^n, \nu_{\lambda_n(t_0)}) + d_{PR}(\nu_{\lambda_n(t_0)}, \nu_{t_0}) \xrightarrow{n} 0.$$

En effet, le premier termes du membre de droite tend vers zéro par la définition de la convergence en distance de Skorohod, et le second car ν_t est continue en t_0 . ■

On définit également sur l'espace $\mathcal{M}_F(\mathcal{X})$ la norme en variation totale :

$$(137) \quad \begin{aligned} \|\mu\|_{TV} &= \mu^+(\mathcal{X}) + \mu^-(\mathcal{X}) \\ &= \sup_{f \text{ mesurable}, \|f\|_\infty \leq 1} \left\{ \int_{\mathcal{X}} f \, d\mu \right\} \end{aligned}$$

où le couple μ^+, μ^- est la décomposition de Hahn-Jordan de μ . Cette norme induit une distance sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$. On utilisera les propriétés suivantes :

PROPRIÉTÉ A.9. *La distance en variation totale domine la distance de Prokhorov sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$.*

DÉMONSTRATION. Pour toute $\mu \in \mathcal{M}_F(\mathcal{X})$, on admet que (cela se démontre simplement avec la décomposition de Hahn-Jordan de μ)

$$(138) \quad \|\mu\|_{TV} \leq 2 \sup_{B \in \mathcal{B}(\mathcal{X})} \{|\mu(B)|\} \leq 2\|\mu\|_{TV}.$$

Soient F un fermé de \mathcal{X} , μ et $\nu \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$,

$$\begin{aligned} \mu(F) &= \mu(F) - \nu(F) + \nu(F) \leq \sup_{B \in \mathcal{B}(\mathcal{X})} \{|\mu(B) - \nu(B)|\} + \nu(F) \\ &\leq \frac{1}{2} \|\mu - \nu\|_{TV} + \nu(F^{\frac{1}{2}\|\mu - \nu\|_{TV}}) \end{aligned}$$

où on a utilisé pour la dernière inégalité (138) et le fait que ν est une mesure positive. Par symétrie, on peut inverser les rôles et μ et ν et on obtient que

$$d_{PR}(\mu, \nu) \leq \frac{1}{2} \|\mu - \nu\|_{TV}. \quad \blacksquare$$

PROPRIÉTÉ A.10. *Soit $\nu \in \mathcal{M}_F(\mathcal{X})$,*

$$(139) \quad \|\nu\|_{TV} = \sup \{ \langle \nu, f \rangle; f \in \mathcal{C}(\mathcal{X}), \|f\|_\infty \leq 1 \}.$$

DÉMONSTRATION. Par définition de $\|\cdot\|_{TV}$,

$$\sup \{ \langle \nu, f \rangle; f \in \mathcal{C}(\mathcal{X}), \|f\|_\infty \leq 1 \} \leq \|\nu\|_{TV},$$

montrons l'égalité. Soient $\epsilon > 0$ et f_ϵ mesurable, $\|f_\epsilon\|_\infty \leq 1$ telle que

$$\langle \nu, f_\epsilon \rangle \geq \|\nu\|_{TV} - \epsilon.$$

La mesure ν est finie donc $L^\infty(\mathcal{X}, |\nu|) \subset L^1(\mathcal{X}, |\nu|)$ avec $|\nu| = \nu^+ + \nu^-$. Or les fonctions continues sont denses dans $L^1(\mathcal{X}, |\nu|)$ donc il existe une suite $(f_{\epsilon,n})_n$ de fonctions continues qui tend vers f_ϵ dans $L^1(\mathcal{X}, |\nu|)$. Comme $\|f_\epsilon\|_\infty \leq 1$, on peut de plus choisir la suite telle que $\|f_{\epsilon,n}\|_\infty \leq 1$. Soit N telle que $\langle |\nu|, |f_\epsilon - f_{\epsilon,N}| \rangle \leq \epsilon$. Alors

$$|\langle \nu, f_\epsilon - f_{\epsilon,N} \rangle| \leq \langle |\nu|, |f_\epsilon - f_{\epsilon,N}| \rangle \leq \epsilon.$$

D'où

$$\langle \nu, f_{\epsilon,N} \rangle = \langle \nu, f_{\epsilon,N} - f_\epsilon \rangle + \langle \nu, f_\epsilon \rangle \geq \|\nu\|_{TV} - 2\epsilon. \quad \blacksquare$$

PROPRIÉTÉ A.11. *Soient $\alpha \in \mathbb{R}^+$, $\nu \in \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$,*

$$d_{PR}(\alpha\nu, \nu) \leq |\alpha - 1| \times \|\nu\|_{TV}.$$

DÉMONSTRATION. Supposons $0 \leq \alpha \leq 1$. Soit $\epsilon \geq 0$, F un fermé de \mathcal{X} . Alors

$$\alpha\nu(F) \leq \nu(F^\epsilon) + \epsilon \quad \Rightarrow \quad \epsilon \geq 0$$

car ν est une mesure positive. Puis

$$\begin{aligned} \nu(F) &\leq \alpha\nu(F^\epsilon) + \epsilon \\ \Leftrightarrow \nu(F) - \alpha\nu(F^\epsilon) &\leq \epsilon. \end{aligned}$$

Or, $\forall \epsilon \geq 0$, $\nu(F) - \alpha\nu(F^\epsilon) \leq \nu(F) - \alpha\nu(F) \leq (1 - \alpha)\|\nu\|_{TV}$. Donc, d'après la définition (134),

$$d_{PR}(\alpha\nu, \nu) \leq (1 - \alpha)\|\nu\|_{TV}.$$

Supposons $\alpha \geq 1$. Alors $d_{PR}(\alpha\nu, \nu) = d_{PR}(\mu, \frac{1}{\alpha}\mu)$ avec $\mu := \alpha\nu$. En utilisant ce qui précède, on obtient que

$$d_{PR}(\alpha\nu, \nu) \leq (\alpha - 1)\|\nu\|_{TV}.$$

On peut alors conclure. ■

On utilisera également la distance de Kantorovitch-Rubinstein définie sur $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ par

$$(140) \quad d_F(\nu, \xi) = \sup_{f \in \mathcal{L}ip_{1,1}(\mathcal{X}, \mathbb{R})} \langle \nu - \xi, f \rangle.$$

A.3. Démonstration du lemme 2.8 p.95

A.3.1. Un résultat général sur les équations de transport

On expose ici un résultat général sur l'existence de solution forte à une équation de transport non-conservative dont le lemme 2.8 est une application directe. Davantage de détails peuvent être obtenus dans [97]. Soit l'équation

$$(141) \quad \begin{cases} \partial_t u(t, x) + v(t, x) \cdot \nabla_x u(t, x) = 0, & t \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}^d, \\ u(0, x) = f(x). \end{cases}$$

HYPOTHÈSE A.12. On suppose que

$$v \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d).$$

De plus, on suppose que v vérifie les conditions de Cauchy-Lipschitz. C'est-à-dire que pour tout $T > 0$, $R > 0$, il existe deux constantes $C_1(T, R)$, $C_2(T)$ telles que :

- $\|v(t, x) - v(t, y)\| \leq C_1(T, R) \|x - y\|$ pour $|t| \leq T$ et $\|x\|, \|y\| \leq R$. On note que cette condition est automatiquement vérifiée si $v \in \mathcal{C}^1$.
- $\|v(t, x)\| \leq C_2(T)(\|x\| + 1)$ pour $|t| \leq T$, $x \in \mathbb{R}^d$.

Lorsque v vérifie les conditions de Cauchy-Lipschitz, on peut définir par le théorème de Cauchy-Lipschitz global les caractéristiques (ou flot) associées à l'équation (141)

$$t \in \mathbb{R} \mapsto X(t; s, x) \in \mathbb{R}^d, \text{ pour tout } s \in \mathbb{R}, x \in \mathbb{R}^d.$$

Il s'agit des positions au temps t des points transportés par les champs de vecteurs v en partant de la position x à s . C'est-à-dire, pour $s \in \mathbb{R}$, $x \in \mathbb{R}^d$,

$$(142) \quad \begin{cases} d_t X(t; s, x) = v(t, X(t; s, x)) & \text{pour tout } t \in \mathbb{R}, \\ X(s; s, x) = x. \end{cases}$$

De plus, en supposant $v \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$, $X(t; s, \cdot) : x \mapsto X(t; s, x)$ est un \mathcal{C}^1 -difféomorphisme sur \mathbb{R}^d , d'inverse $X(s; t, \cdot)$. C'est le théorème de différentiabilité du flot. On peut alors donner une formule de représentation de la solution de (141).

THÉORÈME A.13 (Solution forte de l'équation de transport). *Soit $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R})$. Sous l'hypothèse A.12, l'équation (141) admet une unique solution $u(t, x) \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R})$ donnée par*

$$(143) \quad u(t, x) = f(X(0; t, x)).$$

DÉMONSTRATION. Comme $X(0; t, \cdot) \circ X(t; 0, \cdot)(x) = x$,

$$u(t, x) = f(X(0; t, x)) \Leftrightarrow u(t, X(t; 0, x)) = f(x),$$

la solution est constante le long des caractéristiques. Puis, $\forall y \in \mathbb{R}^d$:

$$\begin{aligned} d_t u(t, X(t; 0, y)) &= 0 \\ &= \partial_t u(t, X(t; 0, y)) + d_t X(t; 0, y) \cdot \nabla_x u(t, X(t; 0, y)) \\ &= \partial_t u(t, X(t; 0, y)) + v(t, X(t; 0, y)) \cdot \nabla_x u(t, X(t; 0, y)) \\ &= \partial_t u(t, x) + v(t, x) \cdot \nabla_x u(t, x) \end{aligned}$$

avec $x = X(t; 0, y)$, donc être solution de (141) est équivalent à être constant le long des caractéristique avec la condition initiale $u(0, x) = f(x)$. De plus, $u(t, x)$ est $\mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R})$ comme

$$\nabla_z u(t, x) = D_x X(0; t, x) \cdot \nabla_z f(X(0; t, x))$$

qui est continue sous A.12 et pour $f \in \mathcal{C}^1$, et

$$\partial_t u(t, x) = -v(t, x) \cdot \nabla_x u(t, x)$$

qui est également continue. ■

A.3.2. Démonstration du lemme

Comme mentionné précédemment, le lemme 2.8 est une application du théorème A.13 qui nécessite de vérifier les hypothèses A.12. C'est ce que l'on va démontrer dans cette partie. On commence par une propriété utile.

PROPRIÉTÉ A.14. *Soit $f \in \mathcal{C}([0, T] \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$. Soit $(\xi_t)_t$ une solution de (99). Alors la fonction $t \mapsto \langle \xi_t, f_t \rangle$ est continue sur $[0, T]$.*

DÉMONSTRATION. Soit $f \in \mathcal{C}([0, T] \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$, avec $f(t, x) = f_t(x)$. Soit $t \in [0, T]$ et $(s_n)_n$ une suite qui tend vers t . Montrons que

$$\langle \xi_{s_n}, f_{s_n} \rangle \xrightarrow{s_n \rightarrow t} \langle \xi_t, f_t \rangle.$$

En effet,

$$\begin{aligned} &|\langle \xi_{s_n}, f_{s_n} \rangle - \langle \xi_t, f_t \rangle| = |\langle \xi_{s_n}, f_{s_n} - f_t \rangle - \langle \xi_t - \xi_{s_n}, f_t \rangle| \\ &\leq \langle \xi_{s_n}, |f_{s_n} - f_t| \rangle + |\langle \xi_t - \xi_{s_n}, f_t \rangle| \\ (A) \quad &\leq C(T, \xi_0) \|f_{s_n} - f_t\|_\infty \\ (B) \quad &+ |\langle \xi_t - \xi_{s_n}, f_t \rangle| \end{aligned}$$

où $C(T, \xi_0) = \sup_{t \leq T} \langle \xi_t, 1 \rangle < \infty$ d'après 2.2.1.

Soit $\epsilon > 0$. Majorons le terme (A). \mathcal{X} étant compact, $f_s(x) \xrightarrow{s \rightarrow t} f_t(x)$ uniformément sur \mathcal{X} , donc il existe \tilde{n} tel que, pour tout $n \geq \tilde{n}$, $\|f_{s_n} - f_t\|_\infty < \frac{\epsilon}{3C(T, \xi_0)}$. Donc pour tout $n \geq \tilde{n}$, (A) $< \frac{\epsilon}{3}$.

Majorons le terme (B). Soit $(f_m)_m$ une suite de fonctions de $\mathcal{C}^{1,1,0}([0, T] \times \mathcal{X}, \mathbb{R})$ qui tend vers f pour la norme uniforme sur $[0, T] \times \mathcal{X}$. Alors

$$\begin{aligned} |\langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_t \rangle| &= |\langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_t - f_{t,m} \rangle + \langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_{t,m} \rangle| \\ &\leq \langle \xi_{s_n}, |f_t - f_{t,m}| \rangle + \langle \xi_t, |f_t - f_{t,m}| \rangle + |\langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_{t,m} \rangle| \\ &\leq 2C(T, \xi_0) \|f_t - f_{t,m}\|_\infty + |\langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_{t,m} \rangle| \end{aligned}$$

Il existe m^* tel que $\|f_t - f_{t,m^*}\|_\infty < \frac{\epsilon}{6C(T, \xi_0)}$. De plus, il existe n^* tel que pour tout $n \geq n^*$, $|\langle \xi_{s_n} - \xi_t, f_{t,m^*} \rangle| < \epsilon/3$. En effet, à t fixé, $f_{t,m^*} \in \mathcal{C}^{1,\bullet}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ donc on peut appliquer la formule (99) entre s_n et t , qui permet de borner cette quantité par une grandeur de la forme $K|s_n - t|$, où K est une constante positive. Donc pour tout $n \geq n^*$,

$$(B) < 2C(T, \xi_0) \times \frac{\epsilon}{6C(T, \xi_0)} + \frac{\epsilon}{3} < \frac{2}{3}\epsilon.$$

Dès lors, pour tout $n \geq \max(\tilde{n}, n^*)$, $|\langle \xi_{s_n}, f_{s_n} \rangle - \langle \xi_t, f_t \rangle| < \epsilon$ ce qui clôt la démonstration. \blacksquare

On en déduit que :

COROLLAIRE A.15. *Lorsqu'on munit $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ de la topologie étroite, $(\xi_t)_t$ la solution de (99) appartient à $\mathcal{C}([0, T], \mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X}))$.*

DÉMONSTRATION. En effet, on a muni $\mathcal{M}_{F^+}(\mathcal{X})$ de la topologie étroite c'est-à-dire la topologie "associée" aux applications continues sur \mathcal{X} . Or, on a vu dans la propriété A.14 que pour toute fonction $f \in \mathcal{C}(\mathcal{X}, \mathbb{R})$, $t \mapsto \langle \xi_t, f \rangle$ est continue. \blacksquare

On rappelle ci-dessous les hypothèses 2.6 de la p.93 que l'on a faite pour obtenir du modèle microscopique.

HYPOTHÈSE 2.6.

A.15.a) $v \in \mathcal{C}^1(\mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$. Notons qu'une conséquence de 1.2 est l'existence d'une constante $C(v)$ telle que

$$|v(z, y_1) - v(z, y_2)| \leq C(v)|y_1 - y_2|.$$

A.15.b) $F \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$,

A.15.c) $D_k \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^+)$ (donc en particulier elle est localement lipschitzienne),

A.15.d) $\forall k \in \mathcal{J}, \forall l \in \mathcal{T}, (z, y, c) \mapsto q_k((z, l), y, c)$ est lipschitzienne. On note $K_{k,l}$ la constante de lipschitz et $C(q_k) = \max_{l \in \mathcal{T}} K_{k,l}$.

A.15.e) la fonction λ définie par (79) p.82 est localement lipschitzienne de \mathcal{Z} dans \mathbb{R}^d .

Pour pouvoir appliquer le thm. A.13, le point délicat est alors d'établir que

PROPRIÉTÉ A.16. *Sous l'hypothèse 2.6,*

$$(z, t) \mapsto v(z, \xi_t * F(z)) \in \mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R}^d).$$

DÉMONSTRATION. Comme v est \mathcal{C}^1 par hypothèse sur $\mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d$, il s'agit de montrer que $(z, t) \mapsto \xi_t * F(z)$ appartient à $\mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R}^d)$.

Commençons par la continuité de $\xi_t * F(z)$ sur $[0, T] \times \mathcal{Z}$. Pour z fixé, la fonction

$$t \mapsto \xi_t * F(z)$$

est continue par application du corollaire A.15. En effet, $\xi_t * F(z) = \langle \xi_t, F(z - \cdot) \rangle$ et $F(z - \cdot)$ est continue par hypothèse. Si on montre que

$$z \mapsto \xi_t * F(z)$$

est continue, uniformément pour $t \in [0, T]$, on aura le résultat souhaité. Or, à t fixé,

$$\xi_t * F(z) - \xi_t * F(y) = \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} (F(z - x) - F(y - x)) \xi_t(dx, l).$$

F étant continue, elle est uniformément continue sur le compact $\bar{\mathcal{Z}} = \{z - y : (z, y) \in \mathcal{Z} \times \mathcal{Z}\}$ donc, pour tout $\epsilon > 0$, il existe δ tel que, si $|z - y| \leq \delta$, $|F(z) - F(y)| \leq \epsilon$. Pour un tel choix de couple (z, y) ,

$$\begin{aligned} & \left| \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} (F(z - x) - F(y - x)) \xi_t(dx, l) \right| \\ & \leq \epsilon C(T, \xi_0) |\mathcal{J}| \end{aligned}$$

où $C(T, \xi_0) = \sup_{t \leq T} \langle \xi_t, 1 \rangle < \infty$ d'après 2.2.1 p.94. Donc $z \mapsto \xi_t * F(z)$ est continue, uniformément pour $t \in [0, T]$, d'où la continuité de

$$(t, z) \mapsto \xi_t * F(z).$$

Maintenant, montrons que

$$\nabla_z (\xi_t * F(z)) = \nabla_z \left(\sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} F(z - x) \xi_t(dx, l) \right)$$

est continue sur $\mathcal{Z} \times [0, T]$. $z \mapsto F(z - x)$ est dérivable sur \mathcal{Z} pour tout x et de dérivée bornée car F est \mathcal{C}^1 sur \mathcal{Z} compact. Par le théorème de dérivation sous le signe intégrale,

$$\nabla_z (\xi_t * F(z)) = \xi_t * \nabla_z F(z).$$

Avec les mêmes arguments que pour la continuité de $\xi_t * F(z)$ et en utilisant le fait que F est \mathcal{C}^1 par hypothèse, on montre que $(t, z) \mapsto \xi_t * \nabla_z F(z)$ est continue sur $[0, T] \times \mathcal{Z}$.

Enfin, montrons que $\partial_t (\xi_t * F(z))$ est continue sur $\mathcal{Z} \times [0, T]$. F étant continument dérivable sur \mathcal{Z} , on applique la formule (99) à $\xi_t * F(z) = \langle \xi_t, F(z - \cdot) \rangle$ et on dérive par rapport au temps chaque membre de l'égalité. Dès lors,

$$(144) \quad \begin{aligned} \partial_t \langle \xi_t, F(z - \cdot) \rangle &= -\langle \xi_t, v(\cdot, \xi_t * F) \nabla_z F(z - \cdot) \rangle \\ &+ \sum_{k \in \mathcal{J}} \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\mathcal{Z}} \langle \mu_k(y, l), F(z - \cdot) \rangle q_k(y, l, \xi_t * D_k(y, l), c_t * \psi_a(y)) \xi_t(dy, l). \end{aligned}$$

Montrons d'abord la continuité en temps à z fixé. v appartient à $\mathcal{C}^1(\mathcal{Z} \times \mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$ par hypothèse et on a montré que $(t, z) \mapsto \xi_t * F(z)$ est continue sur $[0, T] \times \mathcal{Z}$. De plus, pour tout $z \in \mathcal{Z}$, $y \mapsto \nabla_z F(z - y)$ est continue sur \mathcal{Z} par hypothèse. Donc par la propriété

A.14, le premier terme du membre de droite est continu en temps. Pour le second terme, on va montrer que, $\forall k \in \mathcal{J}$ et $\forall z \in \mathcal{Z}$,

$$(145) \quad (t, y) \mapsto \langle \mu_k(y, l), F(z - \cdot) \rangle q_k(y, l, \xi_t * D_k(y, l), c_t * \psi_a(y))$$

est continue sur $[0, T] \times \mathcal{Z}$ et appliquer de nouveau la propriété A.14. Dans les cas où le type de saut $k \in \mathcal{J}$ correspond à une différenciation, $y \mapsto \langle \mu_k(y, l), F(z - \cdot) \rangle = F(z - y) - F(z - y) = 0$ (voir sec. 1.3) est continue pour tout $l \in \mathcal{T}$. Dans le cas où le type de saut k correspond à une division, $y \mapsto \langle \mu_k(y, l), F(z - \cdot) \rangle = F(z - (y + \lambda(y)))$ (voir sec. 1.3) est continue par l'hyp. 2.6.e) pour tout $l \in \mathcal{T}$. Par ailleurs, pour tout $k \in \mathcal{J}$, q_k est continue par l'hyp. 2.6. Il faut encore montrer que, $\forall l \in \mathcal{T}$, $(t, y) \mapsto \xi_t * D_k(y, l)$; ce qui est le cas car D_k est continue sur \mathcal{X} par l'hyp. 2.6, on peut alors appliquer la prop. A.14. Enfin, $(t, y) \mapsto c_t * \psi_a(y)$ est également continue par la propriété 1.9 et par l'effet régularisant de la convolution par ψ_a qui est \mathcal{C}^1 . On peut donc appliquer la prop. A.14 à la fonction définie en (145), et dès lors, le second membre du terme de droite de (144) est bien continu en temps à z fixé.

Montrons maintenant la continuité en espace uniformément pour $0 \leq t \leq T$ de $z \mapsto \partial_t (\xi_t * F(z))$. Montrons que

$$\partial_t (\xi_t * F(z)) - \partial_t (\xi_t * F(y)) \xrightarrow{s \rightarrow t} 0.$$

On utilise la formule (144). Toutes les fonctions qui interviennent dans cette formule sont continues en espace, donc elles admettent un majorant sur \mathcal{X} compact. De plus, on sait que $(\xi_t)_{t \leq T}$ est de masse finie. Donc, par la formule (144), il existe une constante A_T telle que, pour tout $t \leq T$,

$$\begin{aligned} & |\partial_t (\xi_t * F(z)) - \partial_t (\xi_t * F(y))| \\ & \leq A_T \sup_{x \in \mathcal{Z}} \{ |\nabla_z F(z - x) - \nabla_z F(y - x)| + |F(z - x) - F(y - x)| \} \\ & \leq A_T \epsilon \end{aligned}$$

dès que $|x - y| \leq \delta$ par l'uniforme continuité de $\nabla_z F$ et F . Ceci prouve la continuité de $z \mapsto \partial_t (v(z, \xi_t * F(z)))$ uniformément pour $t \leq T$.

On a finalement établi que $(z, t) \mapsto \xi_t * F(z) \in \mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R}^d)$ et donc $(z, t) \mapsto v(z, \xi_t * F(z))$ également. ■

On peut alors démontrer le lemme 2.8 p.95 dont on rappelle ci-dessous l'énoncé.

LEMME 2.8. *Sous l'hypothèse 2.6, soit $(\xi_s)_{s \geq 0}$ une solution de (99) sur $[0, T]$, soit $0 \leq t \leq T$ et $u_t(z) \in \mathcal{C}^1(\mathcal{Z}, \mathbb{R})$. Alors, l'équation de transport sur $[0, T]$*

$$(104) \quad \begin{cases} \partial_s u(s, z) + v(\cdot, \xi_s * F) \nabla_z u(s, z) = 0, \\ u(t, z) = u_t(z), \end{cases}$$

admet une unique solution $\mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R})$ constante le long des caractéristiques $Z(s; t, z)$:

$$(105) \quad u(s, z) = u_t(Z(t; s, z)),$$

où les caractéristiques $Z(s; t, z)$ sont solutions de

$$(106) \quad \begin{cases} d_s Z(s; t, z) = v(Z(s; t, z), \xi_s * F(Z(s; t, z))), \\ Z(t; t, z) = z \quad \text{pour } z \in \mathcal{Z}. \end{cases}$$

DÉMONSTRATION. On applique le théorème A.13 qui nécessite les hypothèses A.12 p.119, à savoir :

$$i) (s, z) \mapsto v(z, \xi_s * F(z)) \text{ est } \mathcal{C}^1([0, T] \times \mathcal{Z}, \mathbb{R}^d),$$

et il existe deux constantes $C_1(T, R)$ et $C_2(T)$ telles que :

$$ii) |v(z, \xi_t * F(z)) - v(y, \xi_t * F(y))| \leq C_1(T, R)|z - y| \text{ pour } 0 \leq t \leq T \text{ et } |z - y| \leq R,$$

$$iii) |v(z, \xi_t * F(z))| \leq C_2(T)(1 + |z|) \text{ pour } 0 \leq t \leq T, z \in \mathcal{Z}.$$

Or $i)$ est vérifié sous les hypothèses 2.6 p.93, c'est l'objet de la propriété A.16 précédente. Les hypothèses $ii)$ et $iii)$ sont alors également vérifiées car $(z, t) \mapsto v(z, \xi_t * F(z))$ est lipschitzienne comme \mathcal{Z} est compact.

Dans ce cas, on peut définir les caractéristiques $Z(t, z)$ qui sont solutions de

$$(146) \quad \begin{cases} \dot{Z}(t; 0, z) = v(Z(t; 0, z), \xi_t * F(Z(t; 0, z))), \\ Z(0; 0, z) = z \in \mathcal{Z}. \end{cases}$$

Elles sont définies sur $0 \leq t \leq T$ et de plus, $z \mapsto Z(t, z)$ est un \mathcal{C}^1 -difféomorphisme sur \mathcal{Z} . ■

A.4. Lemmes techniques

LEMME A.17. Soient $Z(\cdot)$ les caractéristiques associées à (104). Alors, pour tout $(s, t) \in [0, T]^2$ tel que $s \leq t$, il existe une constante $C(T)$ telle que $Z(t; s, \cdot)$ est $C(T)$ -lipschitzienne sur \mathcal{Z} .

DÉMONSTRATION. Pour tout $(z, z') \in \mathcal{Z}^2$,

$$\begin{aligned} |Z(t; s, z) - Z(t; s, z')| &\leq |z - z'| \\ &+ \int_s^t |v(Z(r; s, z), \xi_r * F(Z(r; s, z))) - v(Z(r; s, z'), \xi_r * F(Z(r; s, z')))| dr. \end{aligned}$$

Or, on a supposé $v \in \mathcal{C}^1$ donc elle est lipschitzienne sur le compact $K_0 = \mathcal{Z} \times B_{\mathbb{R}^d}(0, C(t, \xi^1 + \xi^2))$ avec $B_{\mathbb{R}^d}(z, r)$ la boule de \mathbb{R}^d fermée de centre z et de rayon r et $\bar{\mathcal{Z}} = \{z - y : (z, y) \in \mathcal{Z}^2\}$. De même, $F \in \mathcal{C}^1$ donc elle est lipschitzienne sur $\bar{\mathcal{Z}}$. D'où

$$\begin{aligned} |Z(t; s, z) - Z(t; s, z')| &\leq |z - z'| \\ &+ \|v\|_{K_0} \|Lip\| \int_s^t |Z(r; s, z) - Z(r; s, z')| + |\xi_r * (F(Z(r; s, z)) - F(Z(r; s, z')))| dr \\ &\leq |z - z'| + \|v\|_{K_0} \|Lip\| \int_s^t |Z(r; s, z) - Z(r; s, z')| dr \\ &+ \|v\|_{K_0} \|Lip\| \|F\|_{\bar{\mathcal{Z}}} \|Lip\| C(\xi, t) \int_s^t |Z(r; s, z) - Z(r; s, z')| dr. \end{aligned}$$

Par le lemme de Gronwall, on obtient que

$$\begin{aligned} |Z(t; s, z) - Z(t; s, z')| &\leq |z - z'| \exp((t - s) \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip} C(\xi, t))) \\ &\leq |z - z'| \exp(T \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip} C(\xi, tT))) \\ &= |z - z'| C(T). \end{aligned}$$

■

PROPRIÉTÉ 2.9. Soit $z \in \mathcal{Z}$ et $0 \leq s \leq t$,

$$(107) \quad |Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)| \leq A(t) \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr$$

avec $A(t)$ une constante qui dépend de t .

DÉMONSTRATION. Soit q tel que $s \leq q \leq t$. On a supposé $v \in \mathcal{C}^1$ donc elle est lipschitzienne sur le compact $K_0 = \mathcal{Z} \times B_{\mathbb{R}^d}(0, C(t, \xi^1 + \xi^2) \|F_{|\bar{Z}}\|_{\infty})$. D'où

$$\begin{aligned} |Z^1(q; s, z) - Z^2(q; s, z)| &= |z + \int_s^q v(Z^1(r; s, z), \xi_r^1 * F(Z^1(r; s, z))) dr \\ &\quad - z - \int_s^q v(Z^2(r; s, z), \xi_r^2 * F(Z^2(r; s, z))) dr| \\ &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} \int_s^q |Z^1(r; s, z) - Z^2(r; s, z)| + |\xi_r^1 * F(Z^1(r; s, z)) - \xi_r^2 * F(Z^2(r; s, z))| dr \\ &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} \int_s^q |Z^1(r; s, z) - Z^2(r; s, z)| dr \\ (A) \quad &+ \|v_{|K_0}\|_{Lip} \int_s^q |\xi_r^1 * F(Z^1(r; s, z)) - \xi_r^1 * F(Z^2(r; s, z))| dr \\ (B) \quad &+ \|v_{|K_0}\|_{Lip} \int_s^q |\xi_r^1 * F(Z^2(r; s, z)) - \xi_r^2 * F(Z^2(r; s, z))| dr \end{aligned}$$

On a également supposé $F \in \mathcal{C}^1$ donc elle est lipschitzienne sur le compact $\bar{\mathcal{Z}} = \{z - y : (z, y) \in \mathcal{Z}^2\}$. Dès lors, on peut borner le terme (A) par

$$(A) \leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{\mathcal{Z}}}\|_{Lip} \int_s^q |Z^1(r; s, z) - Z^2(r; s, z)| dr$$

Enfin, on borne (B) par

$$\begin{aligned} \text{(B)} &= \|v_{|K_0}\|_{Lip} \int_s^q \sum_{l \in \mathcal{T}} \int_{\bar{Z}} |F(Z^2(r; s, z) - y) (\xi_r^1 - \xi_r^2) (dy, l)| dr \\ &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} \int_s^q d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr. \end{aligned}$$

On a donc

$$\begin{aligned} |Z^1(q; s, z) - Z^2(q; s, z)| &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip}) \int_s^q |Z^1(r; s, z) - Z^2(r; s, z)| dr \\ &\quad + \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} \int_s^q d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr \\ &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip}) \int_s^q |Z^1(r; s, z) - Z^2(r; s, z)| dr \\ &\quad + \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr \end{aligned}$$

On applique alors le lemme de Gronwall. Pour tout $q, s \leq q \leq t$,

$$\begin{aligned} |Z^1(q; s, z) - Z^2(q; s, z)| &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr \\ &\quad \times e^{(q-s) \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip})}. \end{aligned}$$

Pour $q = t$, on voit que pour tout $s \leq t$,

$$\begin{aligned} |Z^1(t; s, z) - Z^2(t; s, z)| &\leq \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr \\ &\quad \times e^{(t-s) \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip})} \\ &\leq A(t) \int_s^t d_F(\xi_r^1, \xi_r^2) dr \end{aligned}$$

où $A(t) = \|v_{|K_0}\|_{Lip} \|F_{|\bar{Z}}\|_{\vee} e^{t \|v_{|K_0}\|_{Lip} (1 + C(t, \xi^1) \|F_{|\bar{Z}}\|_{Lip})}$.

■

Simulations

Dans ce chapitre, nous allons mener l'exploration numérique des modèles introduits durant cette thèse. Tout d'abord, nous étudierons en profondeur le modèle individu-centré dans la partie 1, notamment en étudiant l'impact de paramètres clés sur la restitution qualitative de caractéristiques physiologiques attendues. Ensuite, nous illustrerons numériquement dans la partie 2 la convergence du modèle individu-centré vers le modèle de *self-aggregation* (47), c'est à dire vers sa limite en grande population, puis du modèle de *self-aggregation* vers l'équation des milieux poreux (51), c'est à dire vers sa limite quand le noyau d'interaction tend vers 0. Enfin, nous décrirons les schémas numériques utilisés pour la résolution des trois modèles de la thèse introduits au chapitre 3, i.e. le modèle PDMP individu-centré, le modèle de *self-aggregation* (47) et le modèle des milieux poreux (51).

1. Exploration numérique du modèle individu-centré

Nous débutons par l'exploration numérique du modèle cellule-centré décrit au chapitre 3. Ce modèle possède de nombreux paramètres dont l'impact sur les sorties du modèle est peu prévisible. Afin de mieux appréhender le comportement du modèle, nous avons réalisé des simulations de complexité croissante, afin d'isoler certains paramètres d'une part, et de se centrer sur certaines caractéristiques physiologiques d'intérêt. Dans un premier temps, nous allons nous intéresser au comportement du modèle mécanique, puis dans un second temps nous rajouterons au modèle mécanique une partie stochastique pour un seul type cellulaire (division et extrusion). Ensuite, nous complexifierons le modèle de population par l'ajout d'un second type cellulaire. Puis nous étudierons le modèle complet de population, mais sans couplage avec les métabolites de la crypte (butyrate et O_2). Enfin, nous effectuerons des simulations avec le modèle complet, métabolites y compris.

1.1. Comportement du modèle d'interactions mécaniques

On s'intéresse d'abord au modèle mécanique d'interactions répulsives entre cellules décrit dans la partie 1.2 du chapitre 3, en l'absence d'évènements aléatoires de sauts. La figure 1 montre les trajectoires de 700 cellules dont la position initiale est tirée dans une loi uniforme sur $[0, z_{max}]$. Notons que toutes les cellules ont les mêmes propriétés mécaniques. Comme nous n'incluons pas de saut aléatoire, nous pouvons considérer que toutes les cellules sont du même type. On voit que les cellules se rassemblent en groupes. La position des cellules à la base et au sommet de la crypte varie moins vite dû à la fonction $\phi(z)$ qui modélise la courbure de la membrane basale (ici, le rayon de courbure à la base et au sommet de la crypte est $r_0 = 12 \mu m$). Le paramètre de frottement des cellules avec la membrane basale η_{bm} sera dorénavant toujours supposé égal à 1. L'intensité maximale

de la force de répulsion définie en (26) au chapitre 3 est alors égale au paramètre de rigidité k ($N/\mu m$). k détermine la vitesse de déplacement des cellules comme on le voit en comparant les figures 1a et 1b. En effet, quand $k = 1N/\mu m$, les cellules atteignent leur position stationnaire beaucoup plus rapidement que quand $k = 0.2N/\mu m$.

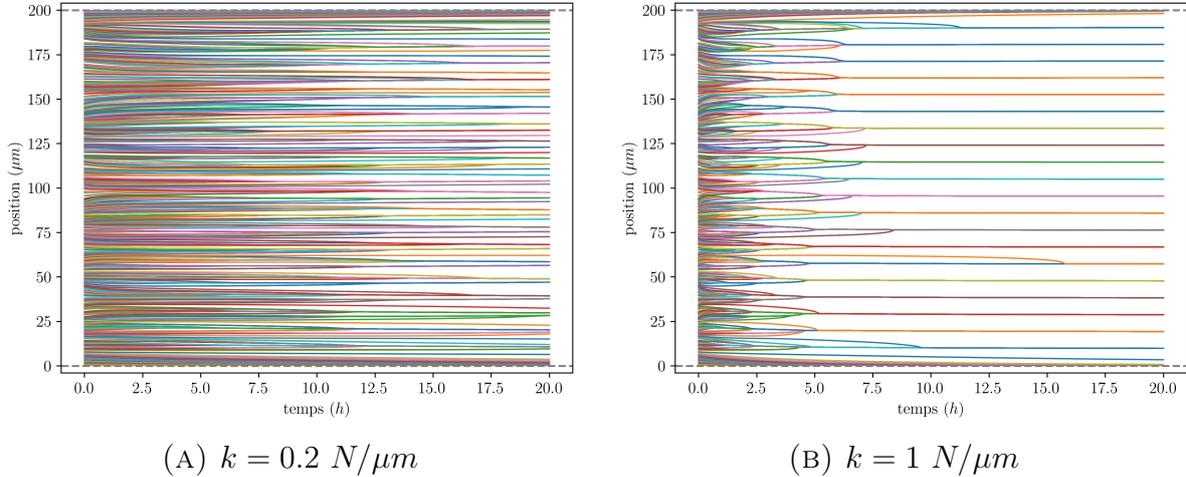


FIGURE 1. **Effet de la rigidité des ressorts sur le mouvement des cellules.** $r_b = 12 \mu m$

Puis, on fait varier le paramètre b , calibrant la raideur du noyau d'interaction entrant dans la définition de la force. Lorsque b diminue, le noyau d'interaction converge vers une fonction constante par morceaux sur $]-a, 0[$ et sur $]0, a[$. En particulier, le noyau d'interaction devient plus raide autour de 0 pour les petites valeurs de b , augmentant les interactions entre cellules très proches. La fig. 2 montre le résultat des simulations en ayant tiré la position des 700 cellules dans une loi $U(0, z_{max})$. On voit que lorsque la valeur de b diminue, la vitesse de convergence diminue aussi car l'intensité des interactions répulsives entre cellules très proches augmente, ralentissant le moment où elles se superposent. De plus, l'espacement entre les groupes de cellules obtenu dans l'état final est modifié. Lorsque $b = 0.5$, 0.1 ou 0.01, on forme respectivement 27, 23 et 21 groupes de cellules dans l'état final en partant de la même condition initiale.

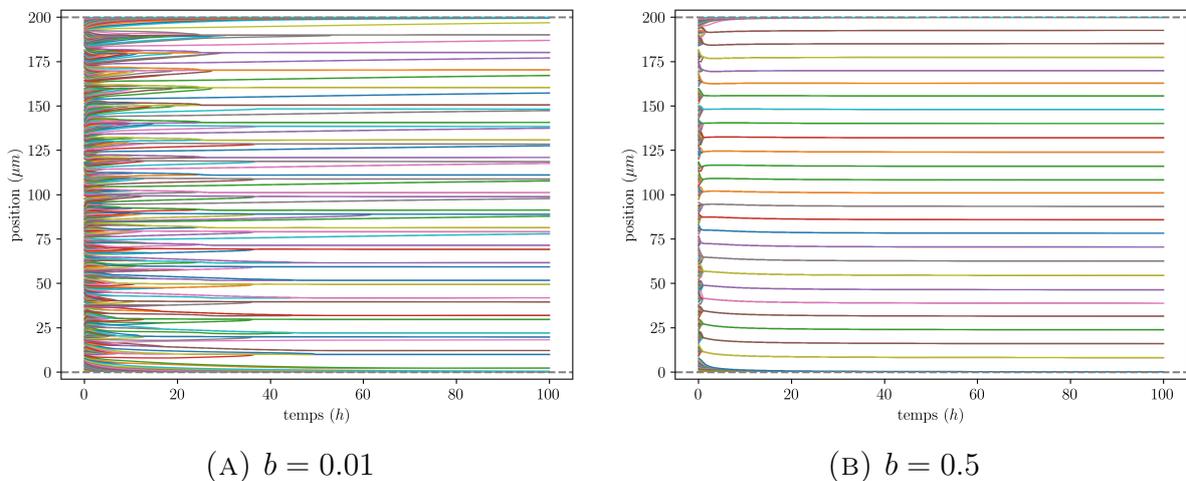


FIGURE 2. **Effet du paramètre b sur l'organisation spatiale.**

On voit dans la figure 3 que, pour les valeurs testées, le nombre de cellules N dans la population ne semble pas influencer outre mesure l'organisation spatiale finale, notamment le nombre de groupes de cellules formés. Les valeurs de taille de population testées couvrent la gamme des valeurs attendues *in vivo*, où la population est de l'ordre de 700 [116]. Cette observation est faite pour une condition initiale où les cellules sont régulièrement espacées sur $[0, z_{max}]$ (fig. 3a) et pour une condition initiale où la position de chaque cellule est tirée dans une loi $U(0, z_{max})$ (fig. 3b).

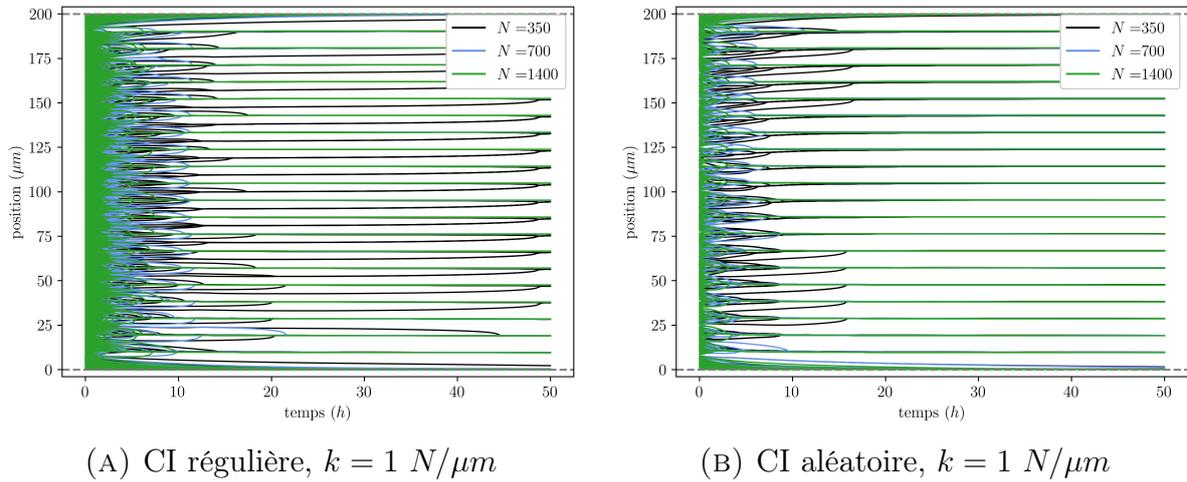


FIGURE 3. Effet du nombre total de cellules sur l'organisation spatiale.

En revanche, la taille de consigne des cellules a , et donc la taille du support d'interaction entre cellules, influence fortement l'organisation spatiale (fig. 4) : plus la taille des cellules est élevée, moins il y a de groupes de cellules dans l'état final et plus ils sont espacés. On utilisera par la suite un diamètre de cellules $a = 10 \mu m$ qui correspond aux valeurs utilisés dans d'autres modèles de crypte [17, 38].

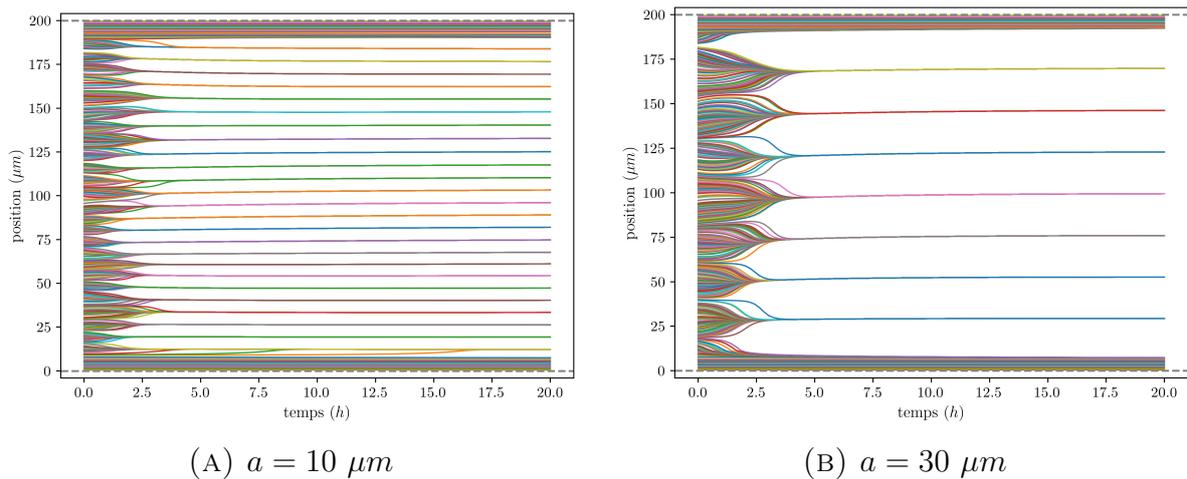


FIGURE 4. Effet du diamètre de consigne sur l'organisation spatiale.

Le modèle mécanique d'interaction entre cellules que nous utilisons est raide ce qui nécessite l'utilisation de pas de temps courts. Et la valeur des pas de temps doit être réduite si l'intensité de la force augmente. Pour $k = 10 N/\mu m$, le pas de temps maximal (cf partie 3.1 pour la définition du pas de temps pour le modèle d'interaction) est

$\Delta t_{max} = 0.001 h = 3.6 sec$; pour $k = 1 N/\mu m$, $\Delta t_{max} = 0.005 h = 18 sec$. Or, les durées des simulations que l'on souhaite réaliser sont de l'ordre de la semaine ou du mois (168 – 720 h), sa résolution est donc coûteuse numériquement. Les valeurs standards pour l'intensité de la force utilisée dans les modèles de crypte sont de 15 à $30 N/\mu m$ (voir A.1.7). Dans la suite de cette exploration numérique, qui vise à comprendre l'impact des différents paramètres sur le comportement du modèle, nous utiliserons des valeurs plus faibles pour k afin de pouvoir réaliser des simulations en un temps raisonnable.

1.2. Ajout de la division et de l'extrusion

On considère toujours un seul type de cellules, mais nous ajoutons désormais des événements stochastiques : la division (symétrique) et la mort par extrusion de l'épithélium. On suppose que les taux de sauts ne dépendent que de la densité locale de la population évaluée par l'expression $d(z) \times \nu_t * D_a(z)$ où $D_a(z)$ est un noyau d'interaction et $d(z)$ est une fonction qui corrige les effets de bords (voir 1.3.2 chap. 3). La densité inhibe la division (c'est l'inhibition de contact) et renforce l'extrusion. Les taux de saut pour la division et l'extrusion s'écrivent respectivement :

$$(147) \quad q_{div}(z, \nu_t) = q_{div}^{\infty} \frac{K_{div}^{m_{div}}}{K_{div}^{m_{div}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{div}}},$$

$$(148) \quad q_{ex}(z, \nu_t) = q_{ex}^{\infty} \frac{(d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ex}}}{K_{ex}^{m_{ex}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ex}}}.$$

L'état d'équilibre du système devrait être atteint lorsque $q_{div}(z, \nu_t)$ est proche de $q_{ex}(z, \nu_t)$. Supposons que $m_{div} = m_{ex} := m_{ci}$. Alors, si $q_{div}^{\infty} = q_{ex}^{\infty}$ et $K_{div} = \beta K_{ex}$, alors

$$q_{div}(z, \nu_t) = q_{ex}(z, \nu_t) \Leftrightarrow d(z) \times \nu_t * D_a(z) = K_{ex} \sqrt{\beta}.$$

Si $q_{div}^{\infty} = \alpha q_{ex}^{\infty}$ et $K_{div} = K_{ex}$, alors

$$q_{div}(z, \nu_t) = q_{ex}(z, \nu_t) \Leftrightarrow d(z) \times \nu_t * D_a(z) = K_{ex} \sqrt[n]{\alpha}.$$

Enfin, si $q_{div}^{\infty} = q_{ex}^{\infty}$ et $K_{div} = K_{ex} := K_{ci}$,

$$q_{div}(z, \nu_t) = q_{ex}(z, \nu_t) \Leftrightarrow d(z) \times \nu_t * D_a(z) = K_{ci}.$$

Dans les simulations que nous allons présenter dans cette partie, on fait l'hypothèse que

$$m_{div} = m_{ex} := m_{ci}, \quad q_{div}^{\infty} = q_{ex}^{\infty} := q_{ci}^{\infty}$$

et $K_{div} = K_{ex} := K_{ci}$,

Ici, l'indice ci fait référence à *contact inhibition*, terme générique pour désigner le mécanisme de régulation de la division et l'extrusion. On a donc :

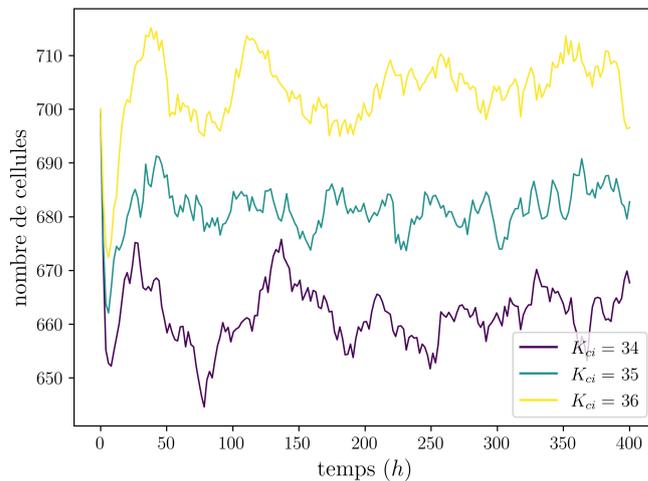
$$(149) \quad q_{div}(z, \nu_t) = q_{ci}^{\infty} \frac{K^{m_{ci}}}{K^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}},$$

$$(150) \quad q_{ex}(z, \nu_t) = q_{ci}^{\infty} (1 - q_{div}(z, \nu_t)) = q_{ci}^{\infty} \frac{(d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}}{K^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}}.$$

Toute chose égale par ailleurs, le nombre total de cellules dans la crypte devrait donc être déterminé par la valeur de K_{ci} . C'est bien ce qu'on observe dans la fig. 5a : pour des tailles de population initiale différentes, le système converge vers une taille de population déterminée par la valeur de K . On calcule de plus, pour chaque trajectoire, la taille de

population moyenne observée pour $t \geq 100$ h. Avec $K_{ci} = 36$, il y a en moyenne 704 cellules dans la crypte ce qui correspond au nombre de cellules *in vivo* [116].

On cherche ensuite à comprendre le rôle de l'exposant m_{ci} . Notre idée est que m_{ci} module l'amplitude des fluctuations autour du nombre de cellules moyen : plus m_{ci} est élevé, moins il y a de fluctuations. En effet, lorsque m tend vers l'infini, les fonctions de Hill du type $f(x) = \frac{x^m}{K^m + x^m}$ convergent pp. vers les indicatrices $\mathbb{1}_{\{[K, +\infty]\}}(x)$. Dès lors, le comportement du système devient binaire : lorsque $d(z) \times \nu_t * D_a(z) > K$, les événements aléatoires sont des extrusion et, lorsque $d(z) \times \nu_t * D_a(z) < K$, ce sont des divisions. C'est ce qu'on observe dans le tableau 5b. Pour chaque trajectoire du processus, on évalue la moyenne de la taille de la population pour des temps $t \geq 100$ h, noté N . La valeur moyenne du nombre de cellules ne semble pas dépendre de m_{ci} mais l'écart-type à cette moyenne diminue lorsque m_{ci} augmente. L'effet est cependant modéré, et semble se stabiliser pour $m_{ci} \geq 5$.



(A) Variations de K_{ci} . Moyennes pour 10 trajectoires par valeur.

m_{ci}	\bar{N}	$\sigma(N)$
2	702	16.0
3	703	13.8
4	700	13.7
5	704	12.3
6	702	12.4
7	702	12.5

(B) Variations de m_{ci} . \bar{N} : moyenne des valeurs de N (N étant déjà une moyenne temporelle, voir texte). $\sigma(N)$: écart-type. 15 trajectoires par valeur, $t \geq 100$ h.

FIGURE 5. Effet des paramètres de l'intensité de saut sur le nombre de cellules total dans la crypte.

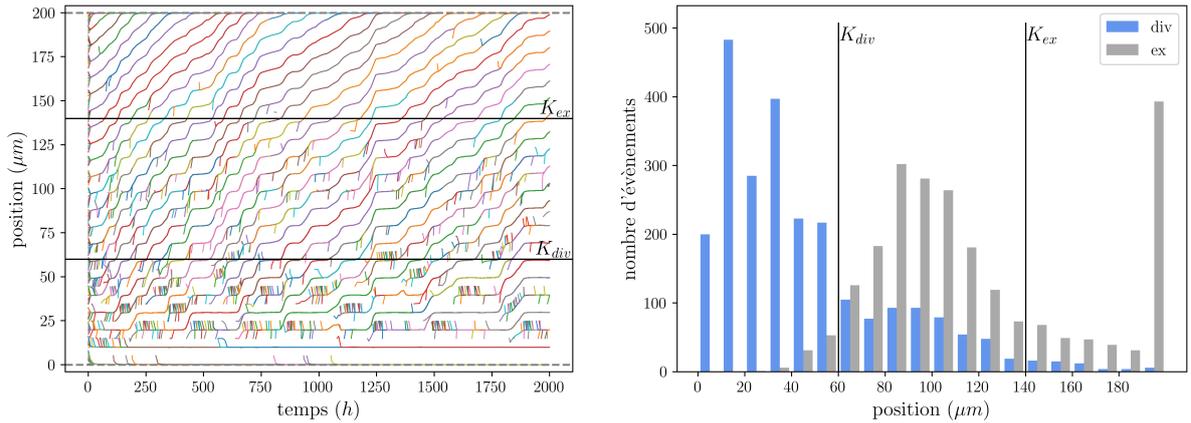
Puis, on introduit une dépendance des taux de sauts en l'altitude des cellules dans la crypte. On peut par exemple considérer que la division dépend de la concentration locale en Wnt qui décroît en s'éloignant de la base de la crypte. Au contraire, le taux d'extrusion

augmente lorsque l'on approche du sommet de la crypte. C'est-à-dire que l'on utilise :

$$(151) \quad q_{div}(z, \nu_t) = q_{ci}^\infty \frac{K_{ci}^{m_{ci}}}{K_{ci}^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}} \times \frac{K_{div}^m}{K_{div}^m + z^m},$$

$$(152) \quad q_{ex}(z, \nu_t) = q_{ci}^\infty \frac{(d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}}{K_{ci}^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}} \times \frac{z^m}{K_{ex}^m + z^m},$$

où K_{div} et K_{ex} sont des constantes (en μm) qui marquent respectivement la limite supérieure de la zone de prolifération et la limite inférieure de la zone d'extrusion. On utilise $K_{div} = 0.3 \times z_{max} = 60 \mu m$ et $K_{ex} = 0.7 \times z_{max} = 140 \mu m$. On observe alors (voir fig. 6a) la mise en place d'un "tapis roulant" caractéristique de l'épithélium de la crypte intestinale : les cellules naissent à la base de la crypte, migrent vers le sommet du fait de la pression mitotique, et extrudées (fig. 6b). En fait, on voit qu'il y a deux types de déplacement durant la vie d'une cellule. Le premier, rapide, a lieu à la naissance d'une cellule et lui fait rejoindre un groupe de cellules déjà formé. Le second correspond au "tapis roulant" : les groupes de cellules migrent lentement vers le sommet de la crypte. Le modèle a un comportement presque périodique : un nouveau groupe de cellules est initié à intervalle régulier. Les cellules qui forment ce nouveau groupe, noté A , sont initialement peu nombreuses, donc soumises à une faible inhibition de contact et peuvent se diviser. Les cellules issues de ces divisions intègrent le groupe A , ainsi que les cellules issues des divisions des groupes voisins, jusqu'à ce que le nombre de cellules dans le groupe A soit comparable à ceux des groupes voisins. A ce moment, pour une cellule naissant à proximité du groupe A , la force de répulsion exercée par le groupe A est proche de celle exercée par le groupe de cellules voisin. La somme des forces exercées sur une nouvelle cellule est alors proche de 0, donc cette cellule ne bouge pas et permet la formation d'une nouvelle couche, *etc.* L'apparition d'une nouvelle couche pousse les couches supérieures vers le sommet de la crypte. Ce phénomène ne semble pas transitoire puisque la vitesse ascensionnelle est conservée tout le long de la simulation ($T = 2000 h$, fig. 6a), y compris lorsque la population totale est stabilisée (aux alentours de $t \geq 750 h$).



(A) Trajectoire des cellules

(B) Répartition spatiale des événements aléatoires. div : division, ex : extrusion.

FIGURE 6. **Effet de la spatialisation des taux de sauts.** $K_{div} = 60 \mu m$, $K_{ex} = 140 \mu m$.

L'intensité des interactions mécaniques entre cellules influence la vitesse de migration des cellules. On réalise différentes simulations en faisant varier l'intensité maximale de la

force k . On voit fig. 7a que la migration des cellules est plus rapide pour $k = 5 N/\mu m$ que pour $k = 0.2 N/\mu m$. Pour quantifier cette différence, on mesure ensuite la vitesse moyenne des cellules dans la zone entre $50 \mu m$ et $175 \mu m$ pour s'affranchir des effets de bords. Soit $z^i(t)$ la position de la cellule i pour t compris entre le temps de naissance (éventuellement égal à 0) et le temps de mort (éventuellement égal à t_{final}) de la cellule i . On note $t_0^i = \inf\{t : z_i(t) \in [50, 175]\}$ et $t_1^i = \sup\{t : z_i(t) \in [50, 175]\}$ puis

$$T^i = t_1^i - t_0^i \quad \text{et} \quad Z^i = z(t_0^i) - z(t_1^i).$$

La vitesse moyenne pour une simulation est égale à

$$(153) \quad \sum_i Z^i / (\sum_i T^i)$$

où i parcourt l'ensemble des cellules ayant existé dans cette simulation. De plus, pour vérifier que des variations éventuelles de vitesse moyenne ne soient pas dues à des phénomènes transitoires en début de simulation, nous calculons également la vitesse moyenne pour $t \geq 600 h$. Cette vitesse augmente avec la valeur de k (fig. 7b), que la vitesse soit calculée sur l'ensemble de la simulation ou pour $t \geq 600 h$. De plus, le nombre total de divisions ayant eu lieu au cours de chaque simulation augmente également avec la valeur de k (fig. 7c) alors que la taille de la population diminue (fig. 7d). Cela suggère un épithélium plus actif.

Puis on fait varier la sensibilité à la densité de cellules locales dans les taux d'extrusions. C'est-à-dire que l'on utilise les taux de saut

$$(154) \quad q_{div}(z, \nu_t) = q^\infty \frac{K_{ci,div}^{m_{ci}}}{K_{ci,div}^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}} \times \frac{K_{div}^m}{K_{div}^m + z^m},$$

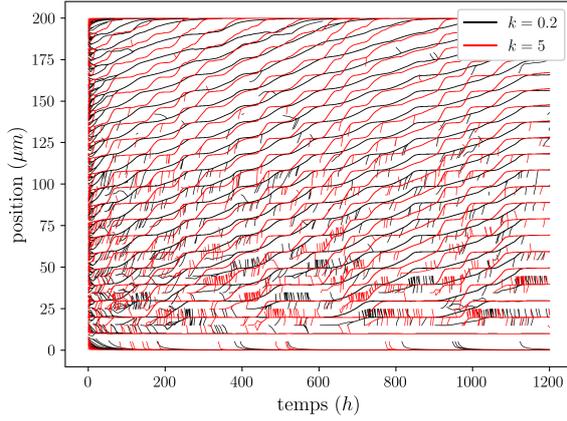
$$(155) \quad q_{ex}(z, \nu_t) = q^\infty \frac{(d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}}{K_{ci,ex}^{m_{ci}} + (d(z) \times \nu_t * D_a(z))^{m_{ci}}} \times \frac{z^m}{K_{ex}^m + z^m}.$$

Par rapport aux expériences précédentes, on ne suppose donc plus que $K_{ci,ex} = K_{ci,div}$. On fixe $K_{ci,div} = 36$ et on fait varier $K_{ci,ex}$. Si $K_{ci,ex}$ augmente, le taux d'extrusion sera moins élevé pour les mêmes valeurs de densité de cellules. On observe que la vitesse de migration (fig.8a) et la prolifération des cellules diminue lorsque $K_{ci,ex}$ augmente (fig.8a et fig.8b). Comme attendu, la taille de la population augmente avec $K_{ci,ex}$ (fig.8c).

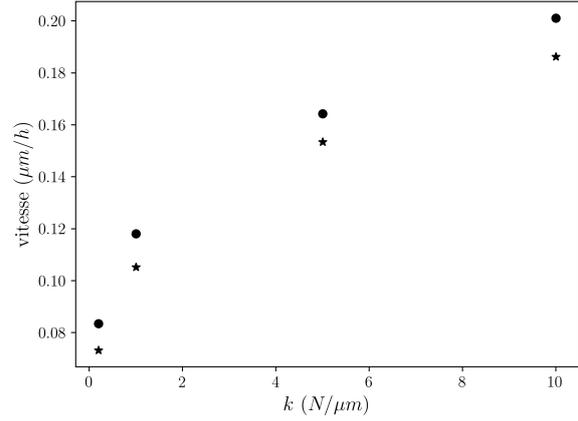
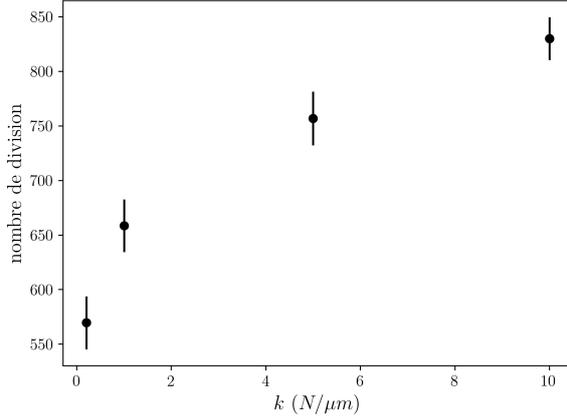
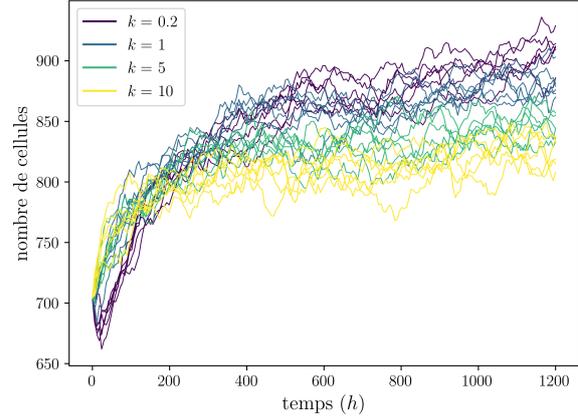
Lorsque l'on augmente la répulsion entre les cellules, ou la sensibilité de l'extrusion à la densité de cellules, la vitesse de migration des cellules augmente également. Cela s'accompagne d'une augmentation du nombre de divisions et d'une diminution de la taille de la population, ce qui suggère un épithélium plus actif. Si l'on cherche à comprendre ce qui détermine la vitesse de migration des cellules, davantage de simulations seraient nécessaires pour distinguer les effets du nombre total de cellules de ceux des paramètres mécaniques. Les vitesses de migration obtenue dans ces simulations ne correspondent pas à la réalité biologique ($3 - 6 \mu m/h$, voir A.1.4). L'une des raisons envisagées est que la force de répulsion est extrêmement plate au voisinage de 0, ce qui favorise l'agrégation des cellules. Afin d'augmenter la répulsion entre cellules, on pourrait utiliser une force de répulsion dont la dérivée en zéro n'est pas nulle.

1.3. Ajout d'un second type cellulaire

Nous allons maintenant simuler un cas simple de différenciation spatiale, c'est à dire de séparation spatiale de cellules de types différent. Nous considérons que la crypte contient



(A) Trajectoire des cellules

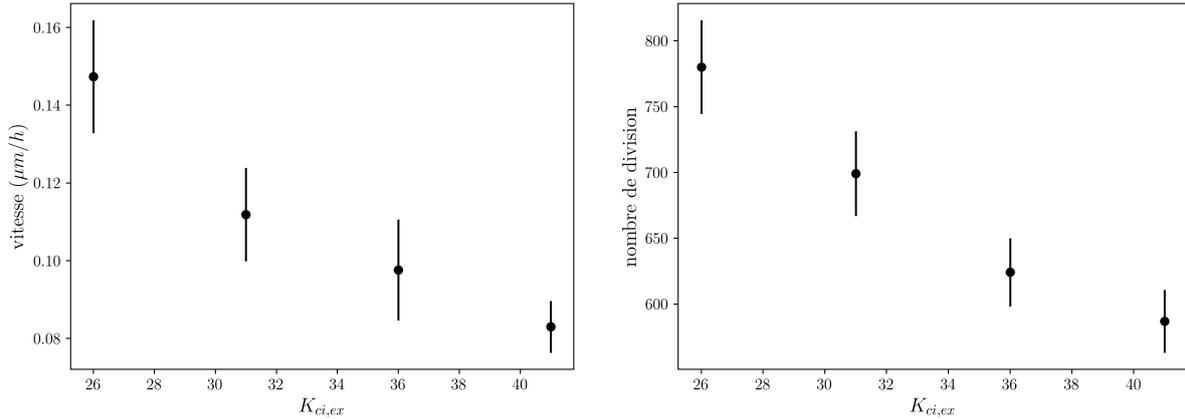
(B) Vitesse (153) des cellules dans la zone 50 à 175 μm . \bullet : vitesse moyenne sur l'ensemble de la simulation. \star : données pour $t \geq 600 h$. Moyenne de 6 simulations par valeur. Écart-types $\leq 5\%$.(C) Nombre total de divisions. $t \geq 600 h$. Moyenne de 6 simulations par valeur.

(D) Taille de la population

FIGURE 7. Effet de différentes valeurs de l'intensité de la force k .
 $K_{div} = 60 \mu m$, $K_{ex} = 140 \mu m$.

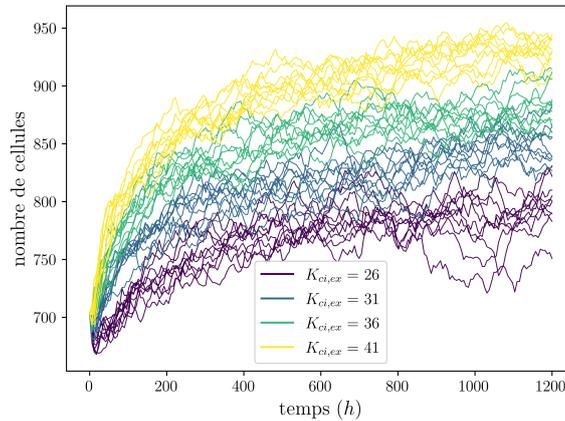
deux types de cellules, que nous appelons souches et progénitrices. Les deux types de cellules se divisent de façon symétrique et sont extrudées avec des taux de sauts donnés par (149) qui ne dépendent que de la densité locale, et qui sont les mêmes pour les deux types cellulaires. De plus, les cellules souches se différencient en cellules progénitrices selon un taux qui augmente avec la hauteur dans la crypte, et réciproquement les cellules progénitrices se différencient lorsqu'elles sont trop bas dans la crypte. Plus précisément :

$$(156) \quad q_{sc,pc}(z) = q_{sc,pc}^{\infty} \frac{z^m}{K_{sc,pc}^m + z^m}, \quad q_{pc,sc}(z) = q_{sc,pc}^{\infty} \left(1 - \frac{z^m}{K_{sc,pc}^m + z^m}\right).$$



(A) Vitesse (153) des cellules dans la zone entre $50 \mu\text{m}$ et $175 \mu\text{m}$. $t \geq 600 h$. Moyenne de 10 simulations par valeur.

(B) Nombre total de divisions. $t \geq 600 h$, 10 simulations par valeur.



(C) Taille de la population

FIGURE 8. Effet de différentes valeurs de $K_{ci,ex}$. $K_{div} = 60 \mu\text{m}$, $K_{ex} = 140 \mu\text{m}$.

On part d'une condition initiale où la position de chaque cellule est tirée dans une loi $U(0, z_{max})$, indépendamment du type cellulaire. Les deux types cellulaires sont donc mélangés. La fig. 9 montre que, comme attendu, une organisation stable se met en place avec des cellules souches à la base de la crypte et des cellules progénitrices dans la partie supérieure.

On fait ensuite varier la valeur de l'exposant m de (156). La figure 10 présente les densités de chaque type cellulaire au temps final $t = 600h$, partant d'une condition initiale où les types cellulaires sont mélangés. Lorsque m augmente, la transition spatiale entre cellules souches et progénitrices est plus abrupte.

Dans cette situation, le choix des paramètres du taux de différenciation (156) nous permet de contrôler la position ($K_{sc,pc}$) et la rapidité (m) de la transition entre zone des cellules souches et des progénitrices. Le paramètre $q_{sc,pc}^\infty$ pourrait déterminer la vitesse de convergence vers cette organisation spatiale.

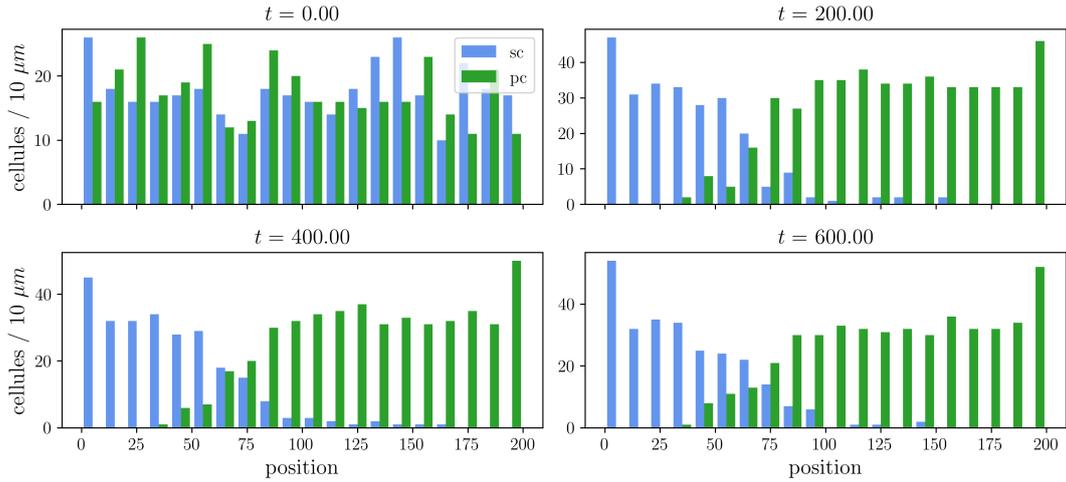


FIGURE 9. Mise en place d'une différenciation spatiale. $K_{sc,pc} = 66 \mu m$, sc : cellule souche, pc : cellule progénitrice. Exemple d'une trajectoire.

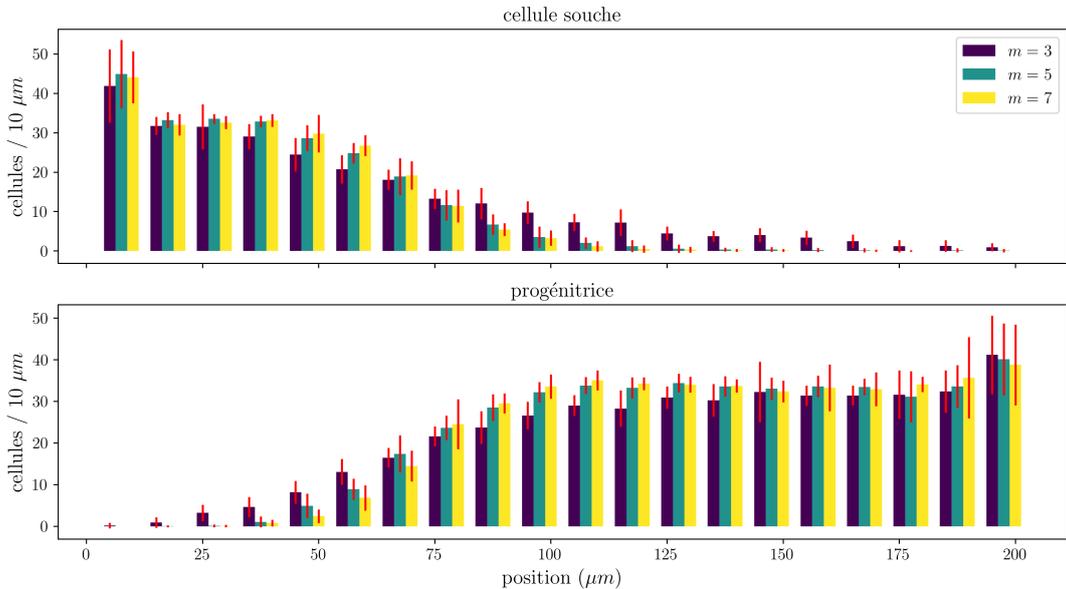


FIGURE 10. Effet de l'exposant m sur l'organisation spatiale. $K_{sc,pc} = 66 \mu m$, $t = 600 h$, sc : souche, pc : progénitrice. Valeurs moyennes calculées pour 20 trajectoires.

1.4. Modèle de crypte sans métabolite

On introduit maintenant l'ensemble des types cellulaires que l'on souhaite modéliser. Les taux de sauts prennent en compte l'effet de la densité de la population et de la position des cellules. Les résultats présentés dans cette partie sont issue d'une même simulation.

Comme nous voulons tester la capacité du modèle à conserver un état homéostatique, nous définissons comme état initial une crypte dans un état physiologique proche des observations expérimentales. La position de 700 cellules est tirée dans une loi $\mathcal{U}(0, z_{max})$. Les cellules sont ensuite ordonnées par altitude croissante dans la crypte. Parmi les 42

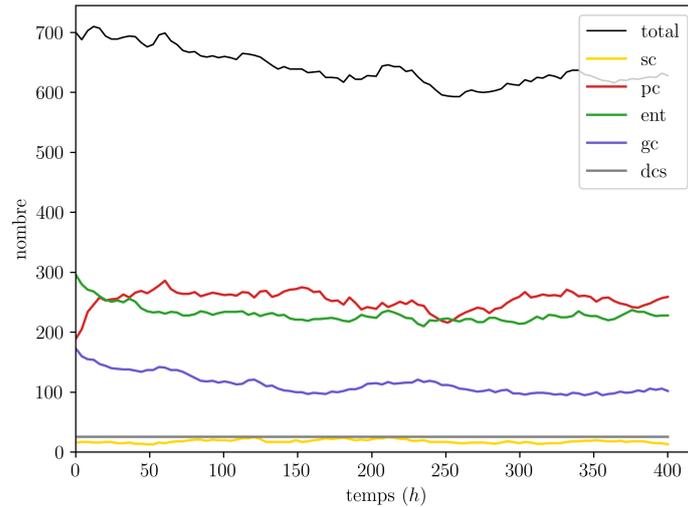


FIGURE 11. **Evolution temporelle du nombre de cellules de chaque type.** sc : cellule souche, pc : progénitrice, ent : entérocyte, gc : cellule en gobelet, dcs : DCS. Exemple d’une trajectoire.

premières, on tire 16 cellules souches et 26 cellules DCS (niche des cellules souches) ; les 189 cellules suivantes sont des progénitrices (zone des cellules progénitrices) ; et parmi les cellules restantes : 173 cellules en gobelet et 296 entérocytes (zone des cellules différenciées). Les proportions de chaque type cellulaire sont de 2.2, 3.7, 27, 24.7, 42.2% pour respectivement les cellules souches, DCS, progénitrices, en gobelet et entérocytes, et correspondent aux valeurs trouvées dans la littérature pour une crypte à l’homéostasie (voir A.1.2).

La figure 11 nous donne l’exemple de l’évolution temporelle de la composition de la crypte pour une réalisation du processus. On semble atteindre un état stationnaire où le nombre total de cellules est légèrement plus faible qu’attendu (~ 650 au lieu de 700). La population de cellules souches semble stable et correspond à ce qui est observé *in vivo*. La population des cellules progénitrices est en revanche trop importante ($\sim +25\%$ par rapport à la condition initiale). Les populations d’entérocytes et de cellules en gobelet sont elles plus faibles (respectivement $\sim -25\%$ et $\sim -50\%$) qu’*in vivo*. On rappelle que les cellules DCS sont supposées immobiles, immortelles et sans activité biologique d’où leur état constant en tout temps.

Pour la même réalisation du processus, la figure 12 présente la répartition spatiale des différents types cellulaires à l’initialisation et au temps final ($t = 400 h$). On retrouve l’évolution des tailles de population évoquées précédemment. En revanche, la structure spatiale de la crypte est bien conservée et l’on distingue clairement les trois zones attendues : niche des cellules souches, zone des cellules progénitrices et zone des cellules différenciées. Enfin, la figure 13 présente les trajectoires de quelques cellules. Ces cellules sont initialement à la base de la crypte dans un état indifférencié (souche ou progénitrice) où elles réalisent des divisions. Au cours de leur migration vers le sommet de la crypte, ces cellules se différencient. Certaines cellules sont alors extrudées. Ces extrusions ont cependant lieu trop bas dans la crypte (à partir de $60\mu m$).

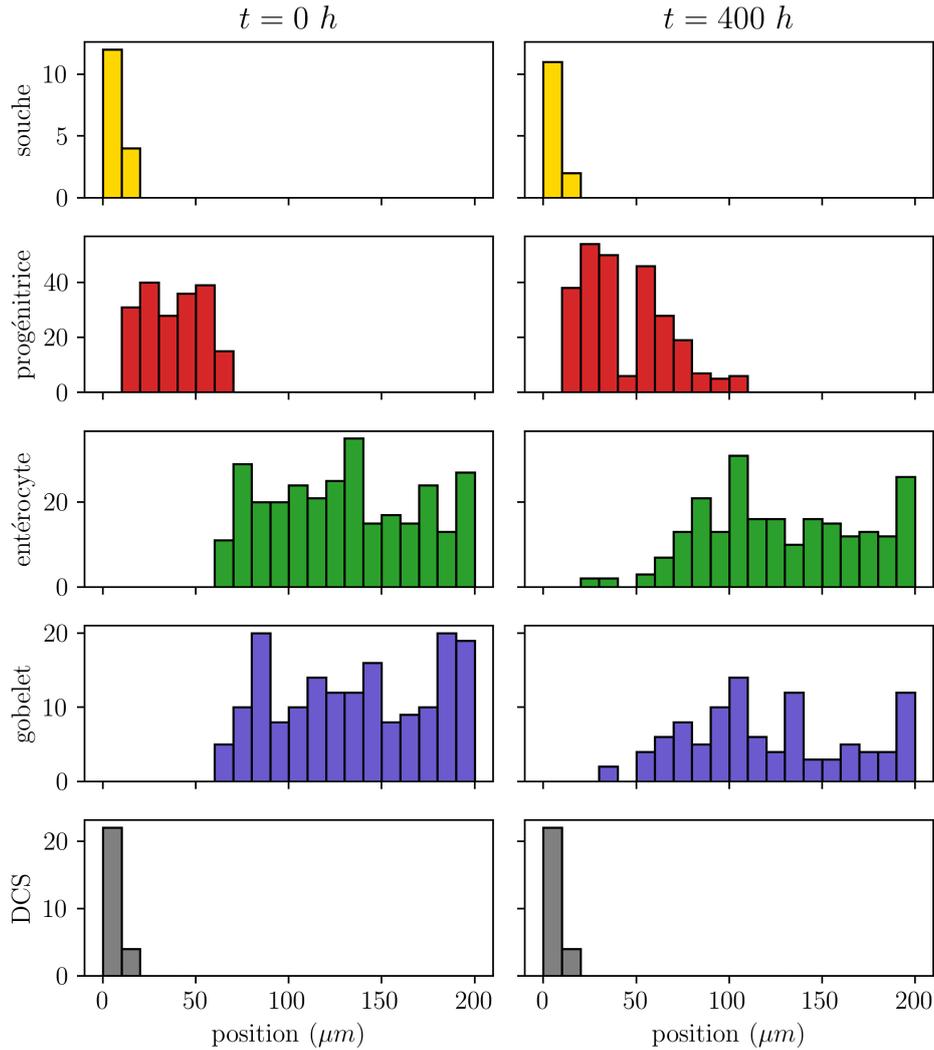


FIGURE 12. **Répartition spatiale des différents cellulaires.** Gauche : $t = 0 h$, droite : $t = 400 h$, largeur des classes : $10 \mu m$. Exemple d'une simulation.

On note que la présence des cellules DCS semble éviter l'accumulation des cellules souches à la base la crypte (tel qu'observé fig. 9) et entraîner la migration des cellules de la base (contrairement à ce qui est observé fig. 6a pour les temps inférieurs à $400 h$).

On peut maintenant avancer des explications à certains écarts entre cette simulation et la réalité. La trop grande quantité de cellules progénitrices est potentiellement liée à une vitesse de migration qui est trop faible. Les cellules progénitrices stationnent trop longtemps dans la zone de prolifération avant de se différencier et elles effectuent alors un trop grand nombre de divisions. Cela pourrait être corrigé en augmentant la sensibilité à l'inhibition de contact dans le taux de division des progénitrices, ou en augmentant leur taux de différenciation. Une stratégie plus complexe, mais qui entre dans le cadre de notre modèle, est également envisageable pour avoir un meilleur contrôle du nombre de division. On pourrait ajouter comme variable d'état cellulaire un compteur associé au nombre de divisions effectuées par la cellule, et faire dépendre la probabilité de différenciation de cette variable. Le nombre trop faible de cellules différenciées est sans doute lié au fait que ces cellules sont extrudées trop bas dans la crypte. Dans notre modèle, le taux d'extrusion ne

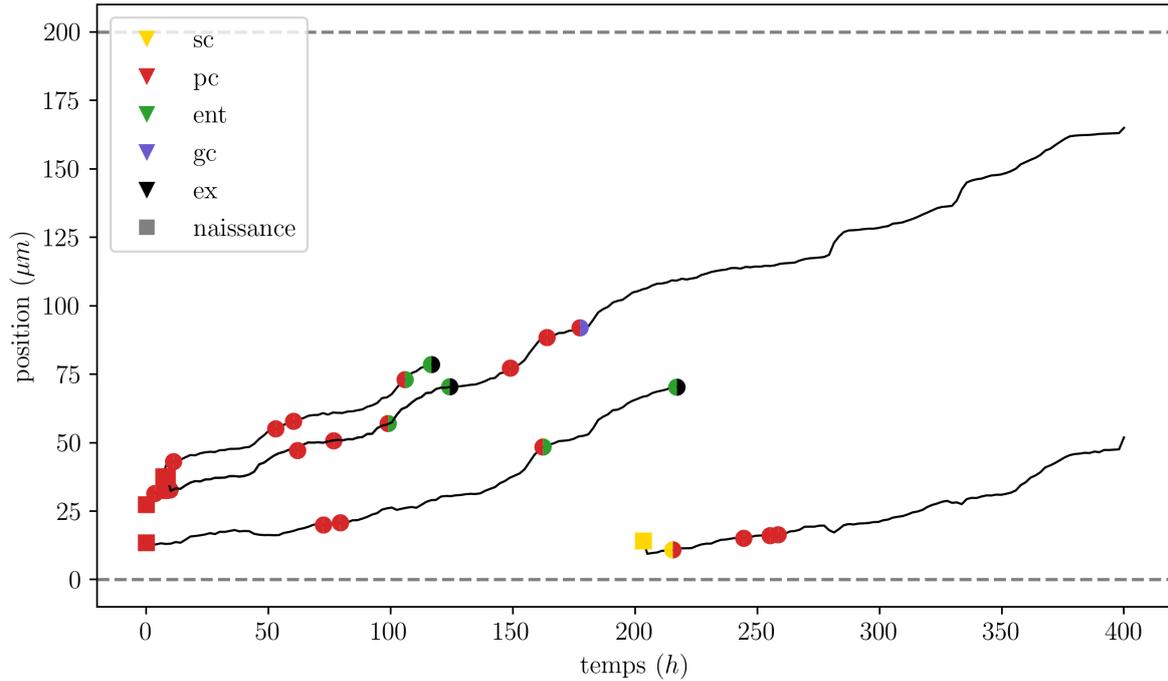


FIGURE 13. **Exemple de 5 trajectoires de cellules.** — : position des cellules ; les disques marquent les sauts de la cellule, la couleur de la moitié gauche désigne l'identité de la cellule lors du saut, la couleur de la moitié droite désigne le "type de saut" : disque unicolore = division symétrique, disque bicolore = différenciation ou extrusion ; la couleur des carrés correspond au type cellulaire à la naissance. NB : les trajectoires spatiales de deux cellules (ou plus) peuvent être superposées. Exemples issus d'une simulation.

dépend que de la densité locale de cellule. On pourrait alors introduire une dépendance en espace dans le taux d'extrusion ou réduire la sensibilité à l'inhibition de contact. Toutefois, l'ensemble des caractéristiques physiologiques est correctement restitué : en particulier les répartitions spatiales (niche des cellules souches, zone de prolifération, zone des cellules différenciées), le phénomène de migration, le phénomène de différenciation progressive ou l'extrusion, tout en maintenant des populations de chaque type relativement stables. Ce qui est en particulier remarquable est que cette stabilité est obtenue en autorisant uniquement l'extrusion des cellules différenciées : les autres cellules ne sont régulées que par la différenciation.

1.5. Modèle complet

Nous présentons ici brièvement des simulations du modèle complet de crypte décrit au chapitre 3. Un travail de calibration du modèle reste à faire, notamment sur les équations de réaction-diffusion et de ce fait les données de concentration des métabolites sont données en *unités arbitraires*. Par rapport à la partie précédente, nous modélisons la présence de deux espèces chimiques diffusant dans la lumière de la crypte : le dioxygène et le butyrate. Les cellules à mucus et les entérocytes dégradent le butyrate et le dioxygène pour leur métabolisme selon la réaction : $1 \text{ butyrate} + 4 \text{ O}_2 \rightarrow \text{énergie}$ (l'énergie produite n'étant pas modélisée : la réaction modélisée dégrade du butyrate et de l'oxygène mais ne

produit rien). Le butyrate agit de plus sur l'activité des cellules indifférenciées : il inhibe la prolifération des cellules souches et stimule la différenciation des cellules progénitrices en cellules à mucus et en entérocytes. Nous comparons deux situations. L'une en l'absence de butyrate : la concentration initiale de butyrate est nulle et il n'y a pas de flux de butyrate aux bords du domaine. Dans l'autre, on impose une condition de Dirichlet $c_{but}(t, z_{max}) = 20 \text{ ua}$ au sommet de la crypte. A la base de la crypte, on impose une condition de Neumann homogène. Dans les deux cas, on impose pour le dioxygène à la base de la crypte $c_{O_2}(t, 0) = 20 \text{ ua}$ et au sommet $c_{O_2}(t, z_{max}) = 0 \text{ ua}$. La condition initiale pour la population de cellules est construite de la même manière que dans la partie précédente. La concentration initiale de butyrate est nulle dans la situation sans butyrate, et est un gradient linéaire entre 0 et z_{max} dans la situation avec butyrate. Dans les deux cas, la concentration de dioxygène est un gradient linéaire décroissant entre 0 et z_{max} . On simule sur une durée de 100 h qui est une durée pour laquelle on observe une réponse de l'épithélium lorsqu'il est mis en contact avec des micro-organismes producteurs de butyrate.

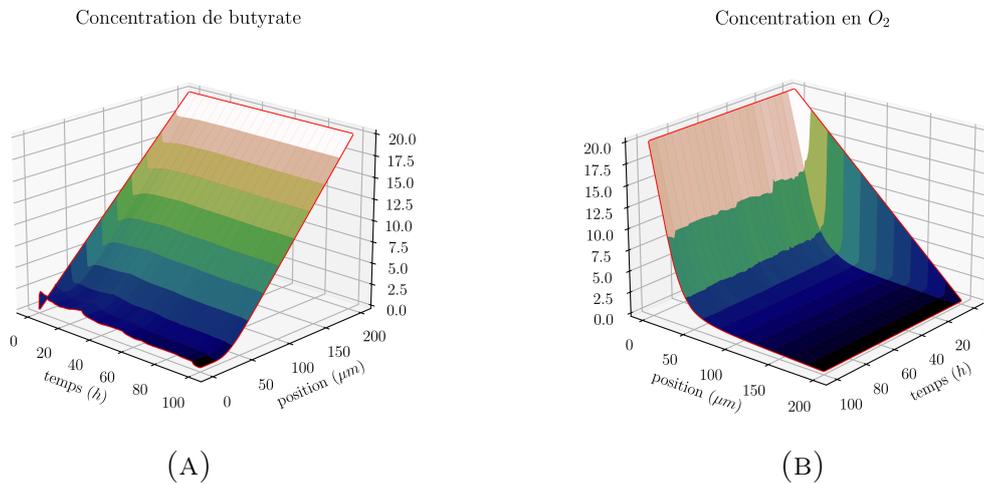


FIGURE 14. **Evolution des concentrations de butyrate (gauche) et d'O₂ (droite) dans la crypte.** Exemple d'une simulation.

La figure 14 montre l'évolution des concentrations de butyrate et de dioxygène, dans la situation où la concentration en butyrate n'est pas nulle. On voit que le gradient de butyrate est conservé au cours de la simulation ce qui traduit sa consommation par les cellules différenciées (ce terme de réaction contrebalançant le terme de diffusion qui tend à homogénéiser les concentrations). La concentration de dioxygène atteint également rapidement un état stationnaire avec un profil de concentration inverse. Qualitativement, les profils des concentrations correspondent à la situation *in vivo*.

Dans la figure 15, on voit qu'en présence de butyrate, les niveaux de population de cellules progénitrices (pc, courbes rouges) se stabilisent rapidement, alors que cette population atteint des valeurs deux fois plus importante lorsque le butyrate est déplété. De même, alors que les populations de cellules différenciées (entérocytes, ent, courbes vertes, et cellules gobelets, gc, courbes violettes) diminuent continuellement en l'absence de butyrate, l'apport de ce métabolite bactérien stabilise les populations autour de leurs valeurs initiales (distributions observées *in vivo*) : la part des cellules différenciées dans la population totale est ainsi plus importante en présence de butyrate. Ceci indique, en accord avec nos hypothèses de modélisation, que la régulation par le butyrate de la

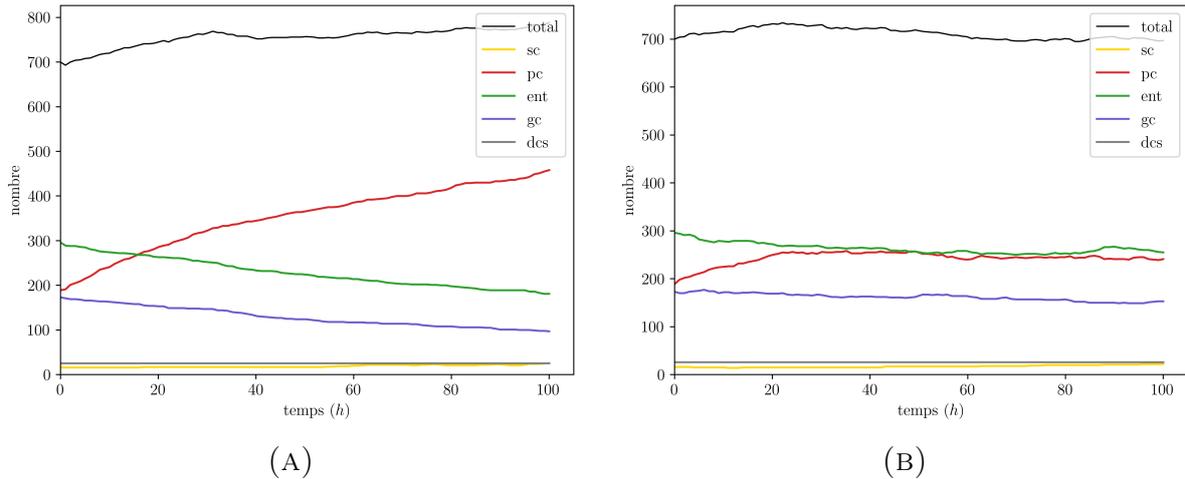


FIGURE 15. **Evolution des tailles de population en absence (gauche) ou présence (droite) de butyrate dans la crypte.** Exemple d'une simulation.

différenciation des cellules progénitrices en entérocytes et cellule à gobelet est importante pour stimuler l'activité de l'épithélium et maintenir la distribution des populations.

La figure 16 montre la répartition spatiale des différents types cellulaires au temps final pour les mêmes simulations que la figure 15. On retrouve les différences de taille de population évoquées précédemment. De plus, on constate une répartition spatiale des types cellulaires différente dans le modèle complet avec butyrate. La niche des cellules souches est très légèrement impactée par la présence de butyrate : bien que le modèle inclut une répression de la prolifération des cellules souches par le butyrate, la consommation du butyrate par les cellules situées plus haut dans la crypte permet de conserver des niveaux de butyrate très bas autour de $z = 0$ où les cellules souches sont localisées (cf 14), rendant inopérante la régulation. Par contre, la régulation de la différenciation par le butyrate impacte fortement la répartition des cellules progénitrices, des entérocytes et des cellules à gobelet : les cellules progénitrices sont moins nombreuses et localisées plus bas dans la crypte en présence de butyrate, alors que les cellules différenciées sont prépondérantes autour de $z = 60\mu m$ (contre $z = 90\mu m$ en présence de butyrate). La répartition obtenue en présence du butyrate bactérien correspond à ce qui est attendu dans une crypte à l'homéostasie. Bien que ces simulations ne soient pas encore réalistes d'un point de vue quantitatif, on arrive à reproduire qualitativement l'organisation spatiale de la crypte pour le scénario testé.

Dans ce modèle, le taux de différenciation des cellules progénitrices est régulé par l'espace et par la concentration en butyrate (équations (36-37) p.66), le taux étant un produit de deux fonctions de Hill, chacune en l'une de ces variables. Cela correspond à une situation où l'espace et le butyrate agissent sur la même voie de régulation. Il serait peut-être plus pertinent d'utiliser la somme de ces deux fonctions de Hill pour modéliser des phénomènes de régulation indépendants.

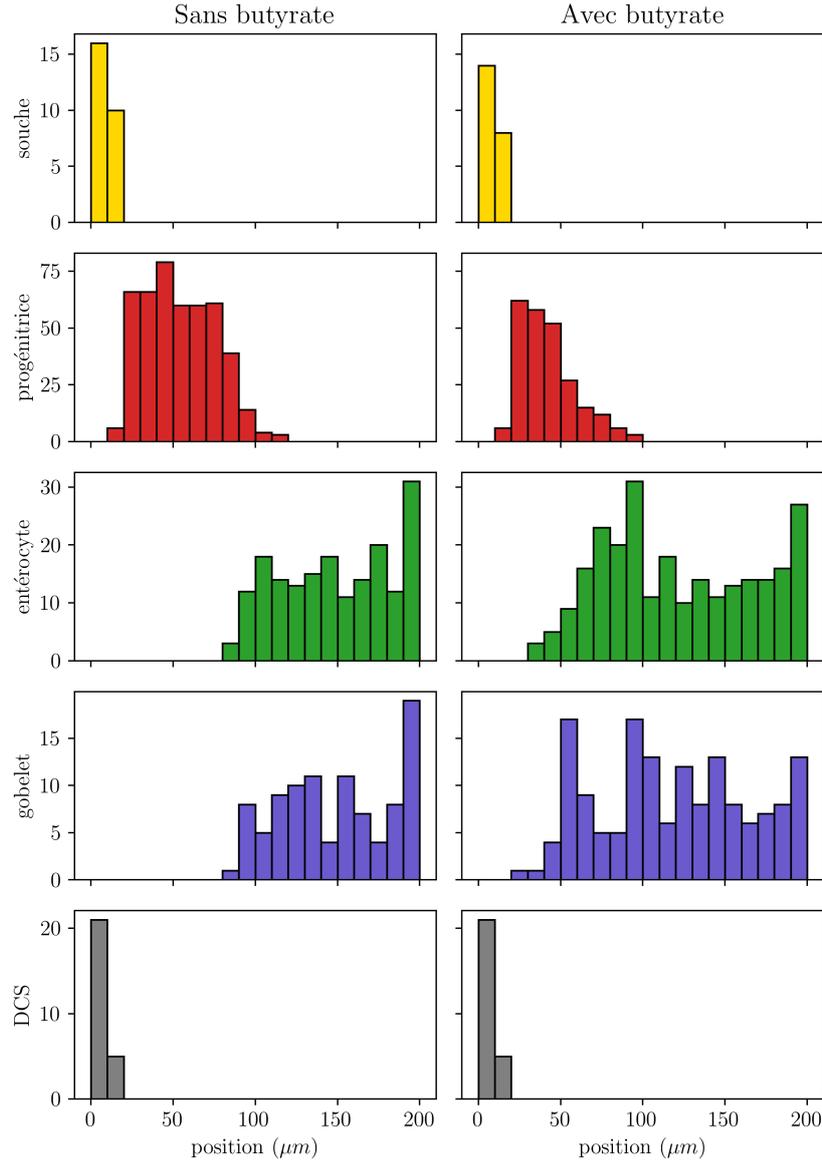


FIGURE 16. Répartition spatiale des différents types cellulaires en présence ou absence de butyrate. $t = 100 h$. Exemple d'une simulation.

2. Convergence vers les modèles limites

Dans cette partie, nous allons illustrer numériquement la convergence faible

- d'une suite de solution du modèle individu-centré vers le modèle de *self-aggregation* (47) lorsque la population totale tend vers l'infini. Il s'agit donc d'illustrer numériquement le théorème 2.7.
- du modèle de *self-aggregation* vers l'équation des milieux poreux (51) lorsque la taille du support du noyau d'interaction tend vers 0 et que le noyau est assez régulier. Il s'agit donc d'illustrer numériquement la dérivation formelle présentée dans la partie 3.

Dans un premier temps, nous allons préciser le cadre de l'illustration numérique, intégrant deux populations cellulaires, avec des processus de régulation incluant prolifération, extrusion et différenciation dans la partie 2.1. Ensuite, nous présenterons les résultats

numériques illustrant la validité de l'approximation déterministe du PDMP en grande population dans la partie 2.2, puis de l'approximation de l'équation de *self-aggregation* lorsque le support d'interaction diminue dans la partie 2.3. Dans cette partie, on ne modélise pas la présence de métabolites diffusant dans la crypte.

2.1. Définition de l'exploration numérique

Commençons par fixer l'expérimentation numérique. Nous choisissons deux populations de cellules (les cellules souches *sc* et progénitrices *pc*). Le noyau d'interaction mécanique est donné par

$$F(z) := \begin{cases} nks\text{sign}(z) \exp\left(-\frac{1}{(\frac{1}{2})^2 - (\frac{nz}{a} - \frac{1}{2})^2}\right) & \text{si } |z| \leq \frac{a}{n}, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

où k et a sont respectivement l'intensité de la force et le support d'interaction nominaux lorsque le paramètre d'échelle n vaut 1.

La fonction de courbure $\phi(z)$ limite les termes de transport en bordure de crypte et s'écrit

$$\phi(z) := \begin{cases} \left(\frac{z}{r_0}\right)^2 & \text{si } z \leq Z_{max}, \\ \left(\frac{z_{max}-z}{r_0}\right)^2 & \text{si } z \geq Z_{max} - r_0, \\ 1 & \text{sinon} \end{cases}$$

où r_0 et z_{max} sont respectivement le rayon de courbure et la hauteur de crypte.

Les deux types cellulaires se divisent symétriquement et meurent par extrusion. Ces processus sont régulés par la fonction de Hill dépendant de la densité locale en cellules définie par

$$\mathcal{R} := \frac{D^5}{K^5 + D^5} \quad \text{avec} \quad D := \begin{cases} nD_k(n \cdot) * \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l & \text{pour l'équation de transport (157)} \\ \bar{D}_k \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l & \text{pour l'équation limite (132)} \end{cases}$$

où K est un paramètre de sensibilité cellule-dépendant et D_k est un noyau défini par $D_k(z) := e^{1 - \frac{1}{1 - (\frac{z}{a})^2}}$ et $\bar{D}_k = \int_{-a}^a D_k(z) dz$. La densité locale inhibera la division cellulaire, mais favorisera l'extrusion.

De plus, les cellules souches peuvent se différencier avec un taux de différenciation dépendant de la position z dans la crypte.

Nous prenons donc en compte dans cette illustration trois dynamiques de population : 1) la division cellulaire ('div'), 2) l'extrusion ('ex') et la différenciation ('dif'). Pour $k \in \{'div', 'ex', 'dif'\}$, les termes sources sont de la forme :

$$h_k[\rho](l) := q_{k,l}^\infty \times q_k(z - \lambda_k(z), \mathcal{R}) \rho_l \quad \text{où } \lambda_k(z) = \begin{cases} 0 & \text{si } k \neq 'div' \text{ ou pour l'équation limite} \\ \begin{cases} -a & \text{si } z < \frac{Z_{max}}{2} - a \\ +a & \text{si } z > \frac{Z_{max}}{2} + a \\ -2a + z - \frac{Z_{max}}{2} & \text{sinon} \end{cases} \end{cases}$$

On a,

$$q_k(z - \lambda_k(z), \mathcal{R}) := \begin{cases} (1 - \mathcal{R}) & \text{si } k = \text{'div' } \\ \mathcal{R} & \text{si } k = \text{'ex' } \\ \frac{z^5}{K_{\text{dif}}^5 + z^5} & \text{si } k = \text{'dif' } \end{cases}$$

Nous soulignons que ces fonctions sources seront utilisées pour les modèles déterministes uniquement. Pour la simulation des PDMP, les taux de saut de la partie stochastique seront calculés avec les mêmes paramètres et la formule $q_{k,l} := q_{k,l}^\infty \times q_k(z - \lambda_k(z), \mathcal{R})$ pour le type de saut k et le type de cellule l .

Paramètre	valeur
a	9
k	0.1
r_0	12
Z_{max}	200
K	35
$q_{\text{'div' }, \text{'sc' }}^\infty$	0.04
$q_{\text{'div' }, \text{'pc' }}^\infty$	0.04
$q_{\text{'ex' }, \text{'sc' }}^\infty$	0.04
$q_{\text{'ex' }, \text{'pc' }}^\infty$	0.04
$q_{\text{'dif' }, \text{'sc' }}^\infty$	0.04
K_{dif}	66

TABLE 1. Tableau de valeurs des paramètres

Dans l'étude de la convergence du PDMP vers l'équation de *self-aggregation*, la condition initiale du PDMP est construite en tirant la position de $N * 350$ individus de chaque type dans une loi uniforme sur $(0, z_{max})$. La condition initiale de l'équation de *self-aggregation* est uniformément constante égale à 1.25. Pour la convergence de l'équation de *self-aggregation* vers l'équation des milieux poreux, les densités initiales pour $l \in \{\text{'sc'}, \text{'pc'}\}$ sont prises uniformément constantes égales à 10. Nous résolvons l'équation sur l'intervalle de temps $(0, T)$ avec $T = 500$ heures pour les modèles déterministes, et $T = 250$ pour la convergence du modèle stochastique.

Le paramètre d'échelle est de la forme $n = 2^i$ pour $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ pour la convergence du modèle de *self-aggregation*, et $N \in \{1, 10, 20\}$ pour le paramètre d'échelle du PDMP.

2.2. Convergence du modèle individu-centré vers le modèle de *self-aggregation* en grande population

Nous illustrons ici numériquement le Théorème 2.7 démontré dans le chapitre 4. Plus concrètement, le Théorème 2.7 montrait qu'en grande population, c'est à dire quand le paramètre de renormalisation N tend vers l'infini, le processus renormalisé $\bar{\nu}_t^N = \frac{1}{N} \nu_t^N$ converge en distribution vers la solution faible de l'équation de *self-aggregation*

$$(157) \quad \partial_t \rho_l(z, t) - \nabla \cdot \left(\phi(z) \partial_z \mathcal{W}_n * \rho(t) \rho_l \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, l)$$

pour tout $l \in \mathcal{T}$, avec $\mathcal{W}_n = \frac{n}{a}\mathcal{W}(\frac{n}{a})$ et \mathcal{W} un noyau positif régulier à support compact et

$$h_k[\rho(t)](z, l) := \begin{cases} \pm q_k^\infty q_k(z, l, \rho_l * D_k) \rho_l, & \text{si } k \text{ n'est pas une division} \\ q_k^\infty q_k(z - \lambda(z), l, \rho_l * D_k) \rho_l(z - \lambda(z)), & \text{sinon} \end{cases}$$

Nous simulons plusieurs réalisations du PDMP, et nous testons les résultats contre des fonctions $z \rightarrow \mathbb{1}_{\{(0,z)\}}$ et $z \rightarrow K(z, \cdot) := \exp\left(-\frac{1}{1-(\frac{z}{a})^2}\right)$, que nous comparons à la solution de l'équation de *self-aggregation* testées contre les mêmes fonctions.

REMARQUE. Nous soulignons une liberté de présentation que nous prenons ici : en toute rigueur, les fonctions $z \rightarrow \mathbb{1}_{\{(0,z)\}}$ ne peuvent pas servir de fonction test puisqu'elles ne sont pas régulières. Toutefois, ces fonctions permettent de calculer le cumulé des solutions des différents problèmes qui est un descripteur résumé donnant des informations sur la distribution spatiale des différentes populations. De plus, numériquement, les indicatrices $z \rightarrow \mathbb{1}_{\{(0,z)\}}$ peuvent être vues comme la discrétisation d'une fonction $\varphi(z)$ régulière telle que $\varphi(z) = 1$ sur $(0, z - \epsilon)$, $\varphi(z) = 0$ sur $(0, z + \epsilon)$ et $\epsilon \ll \Delta z$ où Δz est le pas de discrétisation spatiale des solutions.

Dans la figure 17 où les différentes solutions sont testées contre des indicatrices $z \rightarrow \mathbb{1}_{\{(0,z)\}}$, nous pouvons constater (ligne du haut) que les différentes réalisations du PDMP, à paramètre de noramlisation N fixé, se distribuent autour de la courbe du modèle limite déterministe. De plus, la variance de ces réalisations diminue lorsque N augmente. Lorsque $N = 20$, la concordance entre la fonction cumulée des différentes réalisations du PDMP et de la solution de l'équation de *self-aggregation* est très bonne. Dans la figure 18 où les différentes solutions sont testées contre un noyau de convolution, ces observations sont retrouvées : une distribution des réalisation autour de la solution de *self-aggregation*, avec une variabilité moindre quand N augmente. Non constatons cependant des différences spatiales dans les vitesses de convergence, ainsi qu'un décrochage entre le modèle limite et les modèles individu-centrés en milieu de crypte pour les cellules progénitrices (figure 18, haut, colonne de droite).

Dans les figures 17 et 18, nous traçons également l'espérance empirique des différentes réalisations (à N donné) testé respectivement contre des indicatrices et des noyaux de convolution. En d'autre termes, nous traçons les fonctions

$$z \mapsto \frac{1}{N_{rep}} \sum_{j=1}^{N_{rep}} \langle \bar{\nu}_{T^*}^{j,N}, \mathbb{1}_{\{(0,z)\}} \rangle, \quad z \mapsto \frac{1}{N_{rep}} \sum_{j=1}^{N_{rep}} \langle \bar{\nu}_{T^*}^{j,N}, K(z, \cdot) \rangle$$

où N_{rep} est le nombre de répétition et $\bar{\nu}_{T^*}^{j,N}$ est la répétition j du processus renormalisé par N , évalué à un certain temps T^* (ici, le temps final).

Nous constatons une excellente concordance entre les sorties du modèle limite et les espérances empiriques des processus renormalisés, testés par la même fonction test. Nous soulignons que ce résultat numérique est différent du résultat obtenu dans le Théorème 2.7, et pourrait être lié au choix des paramètres. Nous soulignons également que le coût numérique de la résolution de l'équation de *self-aggregation* est bien inférieur au coût de simulation du PDMP, du fait des petits pas de temps induits par la méthode de Gillespie (cf partie 3 pour une description de la méthode numérique de résolution et pour des détails sur le choix des pas de temps). De plus, il est nécessaire de calculer plusieurs réalisation du

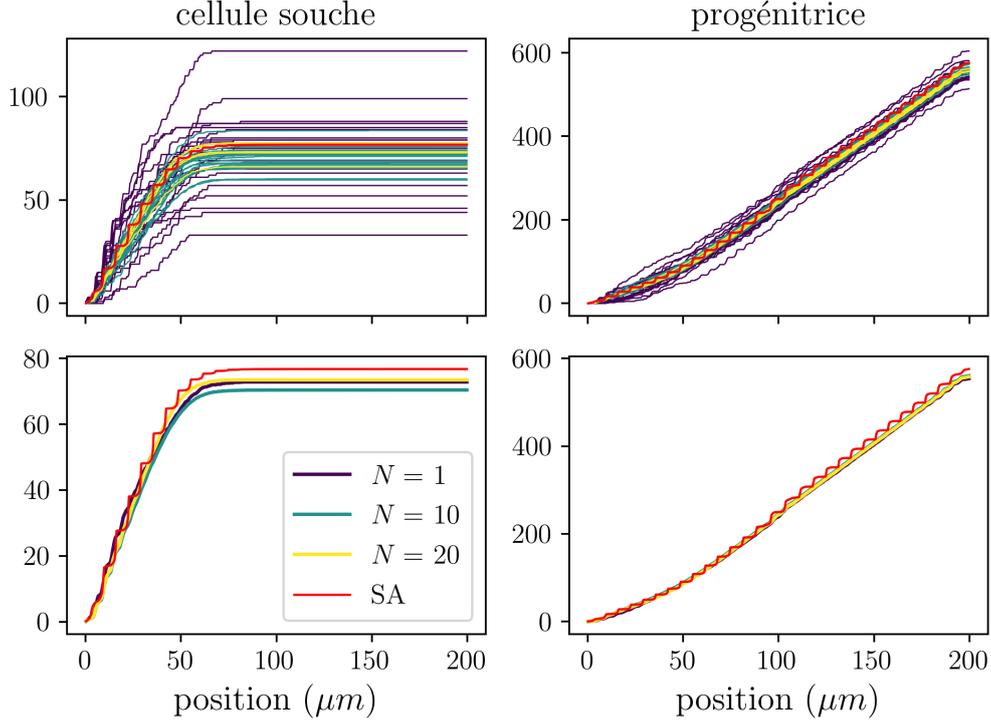


FIGURE 17. Test de différentes réalisations du PMDP associées à différentes valeurs du paramètres de normalisation N et de la solution de l'équation *self-aggregation* contre des indicatrices. Les indicatrices sont de la forme $1_{\{(0,z)\}}$, $T = 250$. SA : solution de l'équation de transport non-linéaire. Bas : moyennes. Pour $N = 1 : 20$ trajectoires, $N = 10 : 20$ trajectoires, $N = 5 : 5$ trajectoires.

PDMP pour évaluer la variance des sorties induite par la partie stochastique, entraînant des coûts de calcul supplémentaires.

2.3. Convergence du modèle de *self-aggregation* vers le modèle des milieux poreux

Nous allons maintenant illustrer numériquement la convergence faible des solutions $\rho_l^{(n)}$ des équations de *self-aggregation* (157) vers la solution de l'équation des milieux poreux (132), lorsque le noyau d'interaction dérive d'un potentiel dont le support varie en $1/n$ et l'intensité est proportionnelle à n (n tend vers l'infini).

Lorsque n tend vers l'infini, la suite $(\rho_l^{(n)})$ converge faiblement vers la solution $\hat{\rho}_l$ de l'équation

$$(158) \quad \partial_t \rho_l(z, t) - \nabla \cdot \left(\phi(z) \bar{W} \partial_z \rho(t) \rho_l \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, l)$$

avec $\bar{W} = \frac{1}{a} \int_{-a}^a W(\frac{z}{a}) dz$ et

$$\bar{h}_k[\rho(t)](z, l) := \pm q_k^\infty q_k(z, l, \rho_l \bar{D}_k) \rho_l$$

avec $\bar{D}_k = \int_{-a}^a D_k(z) dz$.

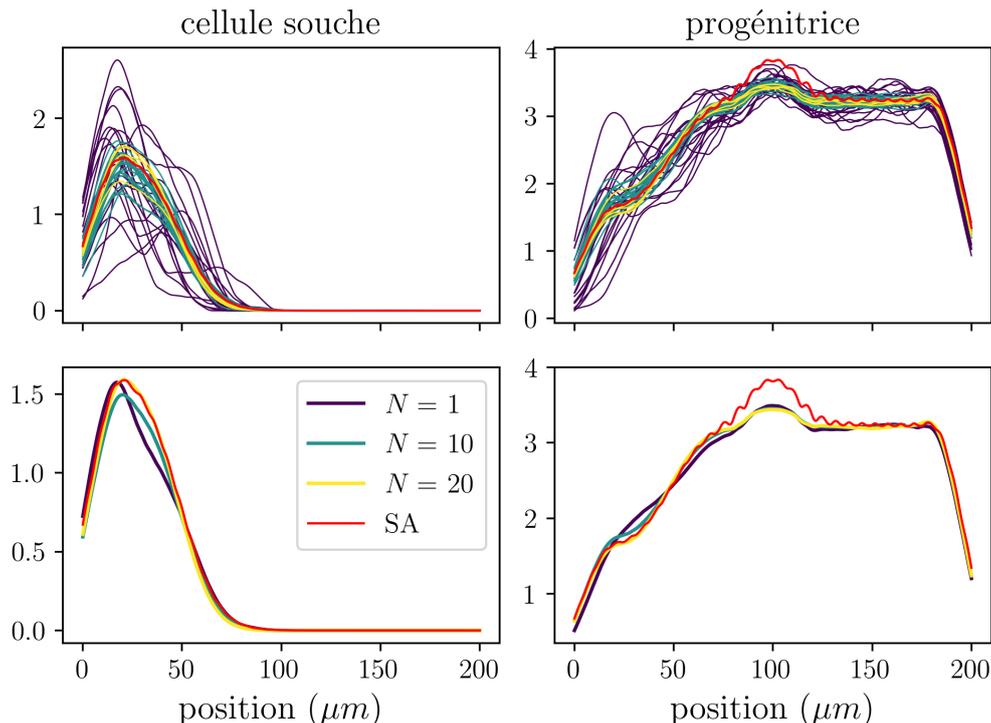


FIGURE 18. **Test des solutions du PMDP associées à différentes valeurs du paramètres de normalisation N et de la solution de l'équation de *self-aggregation* contre des noyaux de convolution.**

Le noyau de convolution est de la forme $C_z := y \mapsto \exp\left(-\frac{1}{1-((z-y)/\alpha)^2}\right)$ avec $\alpha = 20$. $T = 250$. SA : solution de l'équation de transport non-linéaire. Bas : moyennes. Pour $N = 1$: 20 trajectoires, $N = 10$: 20 trajectoires, $N = 5$: 5 trajectoires.

Les équations de *self-aggregation* (157) sont des équations de transport non linéaire dans lequel le champs de vitesse est défini par un noyau de convolution dont le support tend vers 0 quand n devient grand. L'équation (158) est une équation de type milieux poreux. Ce sont des versions fortes des équations (122) et (130) respectivement.

2.3.1. Résultats

Comportement de $\rho_l^{(n)}$ quand $n \rightarrow \infty$. Tout d'abord, nous observons l'allure des solutions $\rho_l^{(n)}$ quand $n \rightarrow \infty$. Nous représentons les solutions $z \mapsto \rho_l^{(n)}$ pour $n = 2^i$, $i = 6, 7, 8, 9$ et $l = \text{'sc'}$, 'pc' de l'équation (157) dans la figure (19) ainsi que la solution limite $\hat{\rho}_l$ de l'équation des milieux poreux (158). Nous constatons que lorsque le paramètre d'échelle augmente, c'est à dire lorsque le support du noyau d'interaction diminue, la distribution stationnaire de la population 'sc' oscille autour de la solution de l'équation limite. Les motifs périodiques semblent avoir la même intensité quel que soit n : seule la fréquence des oscillations varie (panneau de droite, figure 19). Le noyau d'interaction tend donc à séparer la population en îlots de haute densité dont la largeur est du même ordre que le support du noyau, séparés par des zones de faible densité. Autrement dit, l'équation (157) agrège les individus (d'où le nom de *self-aggregation*). Au contraire, la solution de l'équation (158) est très régulière. Pour $l = \text{'pc'}$, l'allure générale est la même : la population est regroupés en pics dont la largeur est du même ordre que celle du noyau

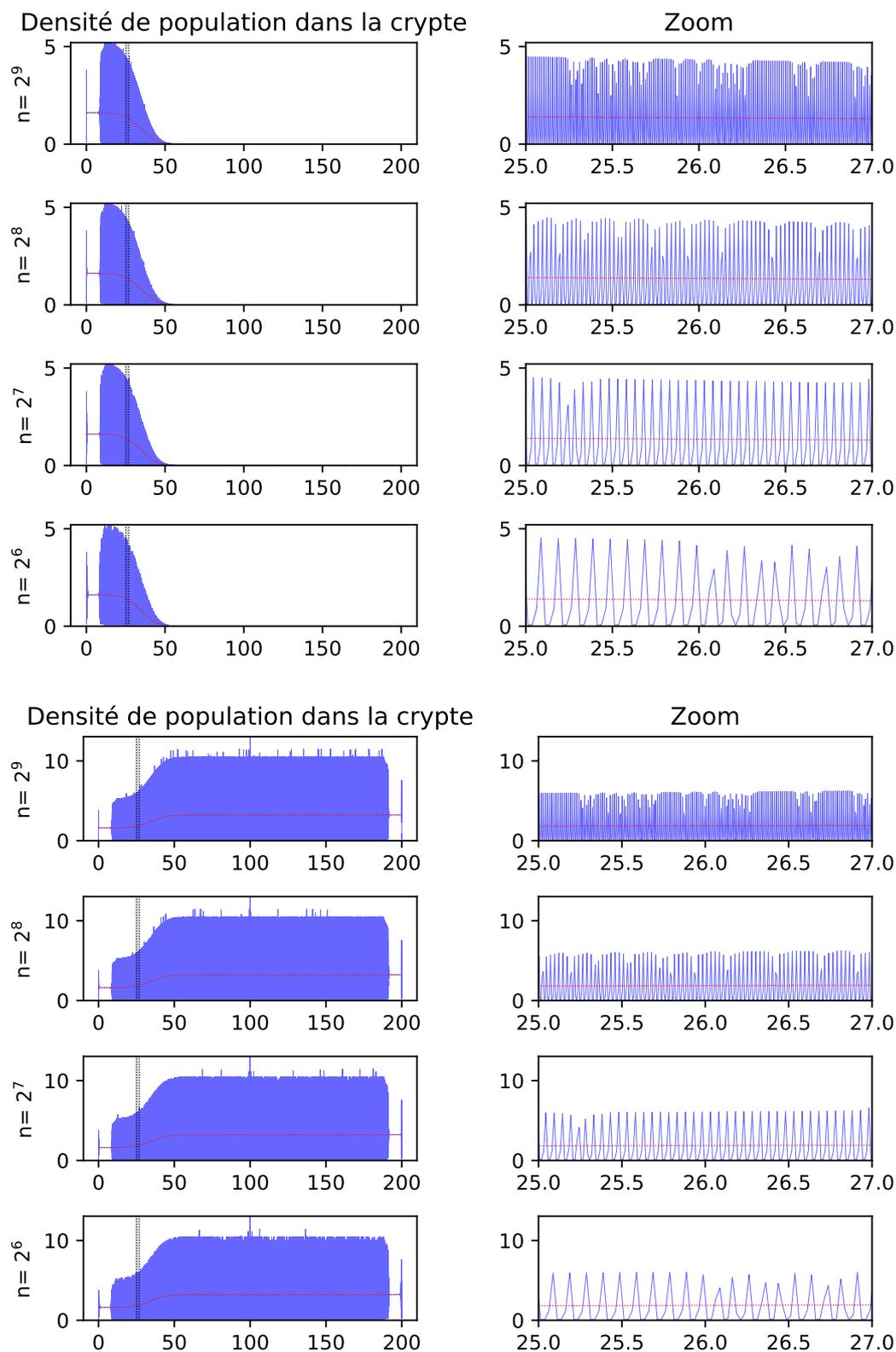


FIGURE 19. **Distribution stationnaire de 'sc' (haut) et 'pc' (bas).** Nous représentons pour différentes valeurs du paramètre d'échelle n la distribution stationnaire des solutions $\rho_l^{(n)}$ de l'équation de transport non linéaire (157) (bleu) ainsi que la solution de l'équation des milieux poreux (158) (pointillés rouge) à $T = 500$ pour $l = 'sc'$ (haut) et $'pc'$ (bas). Panneau de gauche : visualisation de la crypte complète. Panneau de droite : zoom sur la zone grisée $z \in (25, 27)$.

d'interaction. La répartition globale des populations varie d'une espèce à l'autre : à la base de la crypte, les cellules souche 'sc' sont plus présentes, puis, du fait de la différenciation, leur densité diminue jusqu'à disparaître vers $z = 50\mu m$ et sont remplacées par des cellules progénitrices 'pc'.

Test contre des fonctions régulières. Pour vérifier la convergence faible de la suite $\rho_l^{(n)}$ vers $\hat{\rho}_l$, nous les testons contre des fonctions tests régulières. Dans la figure 20, nous représentons les courbes

$$z \mapsto \int_0^z \rho_l^{(n)}(T, y) dy = \int_0^{Z_{max}} \rho_l^{(n)}(T, y) \mathbb{1}_{\{y \leq z\}} dy \quad \text{et} \quad z \mapsto \int_0^{Z_{max}} \rho_l^{(n)}(T, y) \phi(z-y) dy$$

et

$$z \mapsto \int_0^z \hat{\rho}_l(T, y) dy = \int_0^{Z_{max}} \rho_l^{(n)}(T, y) \mathbb{1}_{\{y \leq z\}} dy \quad \text{et} \quad z \mapsto \int_0^{Z_{max}} \hat{\rho}_l(T, y) \phi(z-y) dy$$

avec $T = 500$ et $\phi(z) = \frac{1}{\int_{-u}^u \varphi(z) dz} \varphi(z)$, $\varphi(z) := e^{-\frac{1}{1-(\frac{z}{u})^2}}$ et $u = 0.1$.

Nous observons que pour chacune des deux populations, les deux courbes sont très proches l'une de l'autre. De plus, des oscillations perceptibles lorsque l'on teste $\rho_l^{(n)}$ avec le noyau de convolution, pour $n = 6$, disparaissent lorsque $n = 9$.

Grphe de convergence. Nous calculons, pour différentes valeurs de paramètre d'échelle, l'erreur relative des fonctions $\rho_l^{(n)}$ testées avec les noyaux de convolution, comparativement à la solution $\hat{\rho}_l$ de l'équation limite. Plus exactement, nous calculons

$$\epsilon(n) := \frac{\| \int_0^{Z_{max}} (\rho_l^{(n)} - \hat{\rho}_l)(y) \phi(z-y) dy \|_2}{\| \int_0^{Z_{max}} \hat{\rho}_l(y) \phi(z-y) dy \|_2}.$$

Nous observons une décroissance de $\epsilon(n)$ lorsque n devient grand, jusqu'à une erreur relative de moins de 2% lorsque $n = 2^9$.

Ces observations semblent indiquer que l'équation des milieux poreux (158) est bien la limite faible de la suite d'équation de transport non linéaire (157) : elle donne des approximations qui restituent correctement les caractéristiques générales des solutions de (157), et l'erreur d'approximation peut être quantifiée lorsqu'elle est testée contre des fonctions tests régulières. Par ailleurs, l'équation des milieux poreux peut être résolue avec un maillage beaucoup moins fin que l'équation de transport non linéaire dont le pas d'espace doit être inférieur à la largeur du support du noyau d'interaction, qui tend vers 0. Ainsi, la résolution numérique de l'équation (158) est plus rapide, malgré la résolution des multiples systèmes linéaires induits par le schéma de Runge Kutta 4. L'équation limite est donc un bon candidat pour simuler un grand nombre de cryptes intestinales, dans l'optique d'un modèle multi-échelle du colon.

3. Implémentation numérique et schémas de résolution

Nous commencerons par présenter les méthodes de résolution numérique des différents modèles qui font appel à des schémas de résolution très différents, de part leur différentes natures. Dans la résolution du PDMP individu-centré, la priorité sera donnée à la bonne simulation de la partie stochastique, avec une méthode de Gillespie. Le modèle de *self-aggregation* sera traité comme une équation de transport non linéaire, avec un schéma

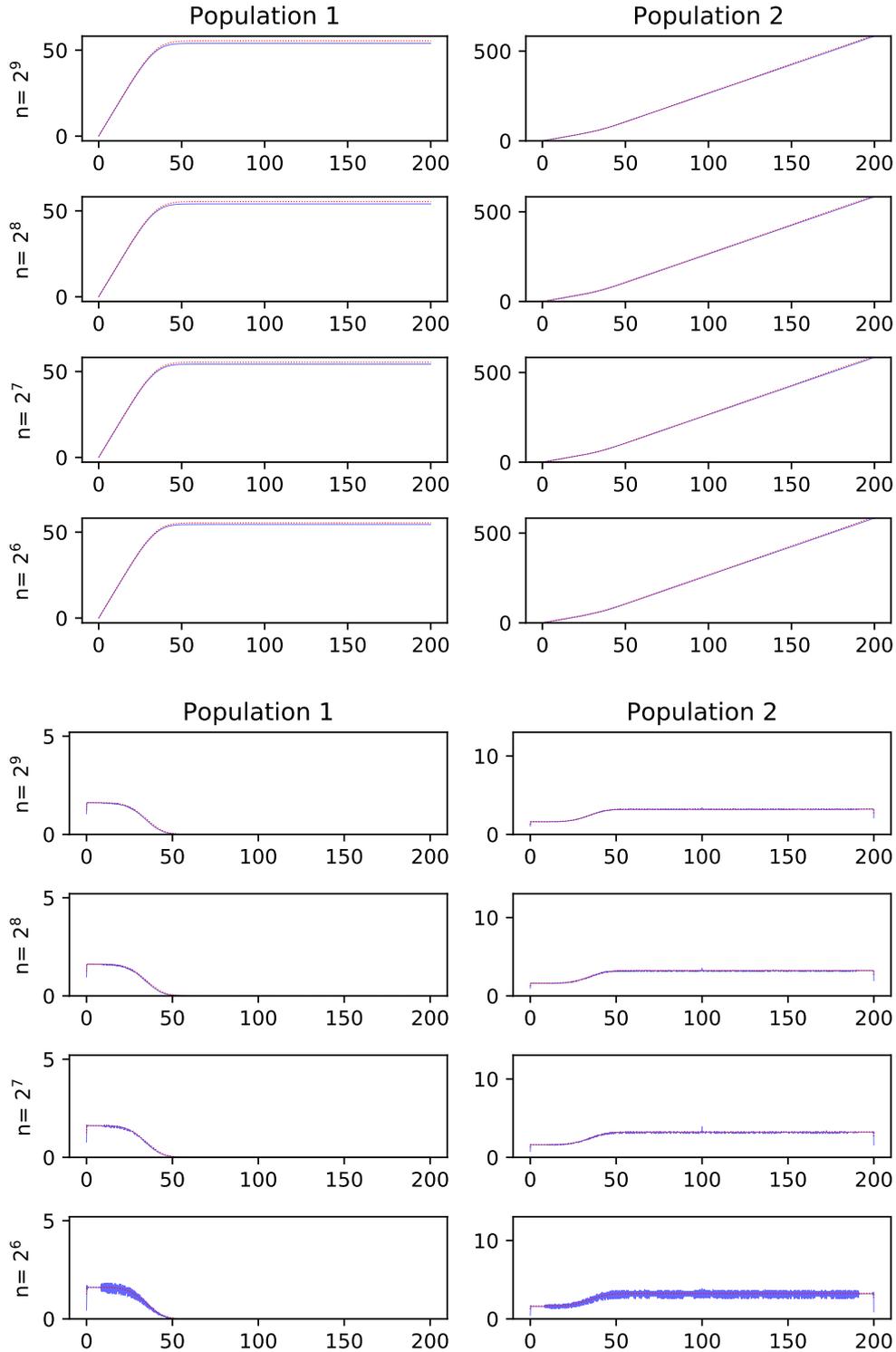


FIGURE 20. **Test des solutions stationnaires $\rho_l^{(n)}$ et $\hat{\rho}_l$ contre des indicatrices (haut) et un noyau de convolution (bas).** Nous représentons pour différentes valeurs du paramètre d'échelle n la distribution stationnaire des solutions $\rho_l^{(n)}$ de l'équation de transport non linéaire (157) (bleu) ainsi que la solution de l'équation des milieux poreux (158) (pointillés rouge) à $T = 500$ testées contre une famille d'indicatrices $I_z := \mathbf{1}_{\{(0,z)\}}$ (haut) et de noyau de convolution $C_z := y \mapsto \phi(z - y)$ (bas). Panneau de gauche : 'sc'. Panneau de droite : 'pc'.

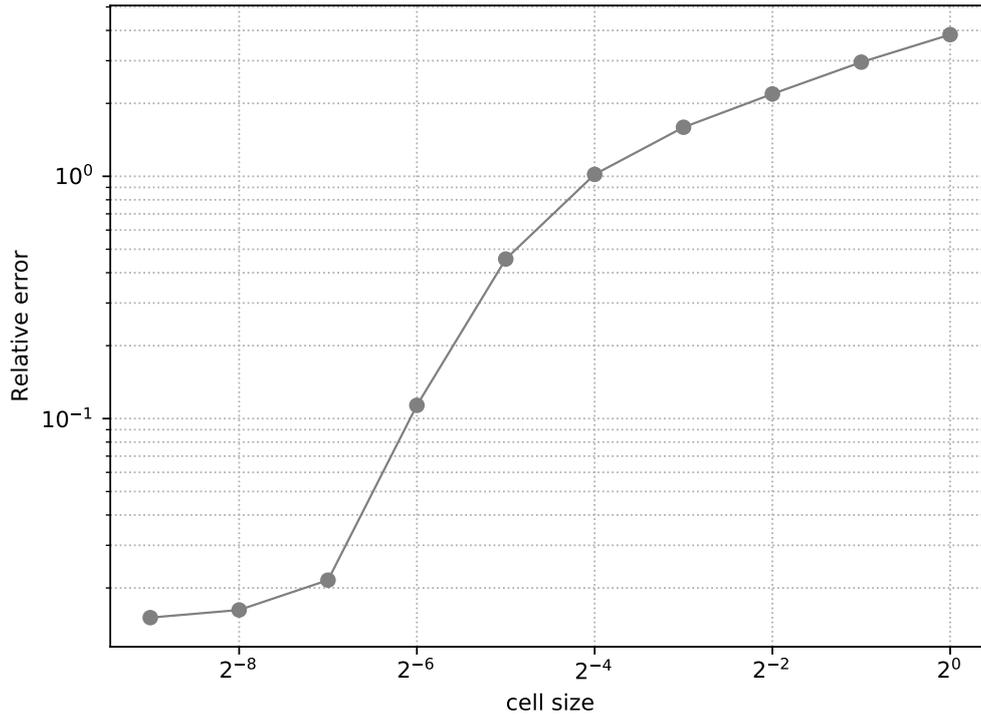


FIGURE 21. **Graphe de convergence faible.** Nous représentons, en échelle logarithmique, les variations de l'erreur relative des fonctions $\rho_l^{(n)}$ testées avec les noyaux de convolution, comparativement à la solution $\hat{\rho}_l$ de l'équation limite, en fonction du paramètre d'échelle n .

décentré amont. Le schéma de résolution du modèle des milieux poreux fera appel à des schémas utilisés dans des équations de réaction-diffusion, avec une adaptation spéciale pour traiter la non linéarité du terme de diffusion. L'implémentation des modèles continus est présentée dans un cadre où on ne modélise pas la présence d'espèces chimiques diffusant dans la crypte.

3.1. Implémentation numérique du modèle individu-centré

Les simulations sont réalisées en utilisant l'algorithme de Gillespie, résumé dans l'algorithme 1. Cette méthode est une méthode de type acceptation-rejet qui consiste à itérer jusqu'au temps final la séquence suivante : 1) tirer le temps T_e de survenue d'un événement candidat, prochain événement survenant dans la communauté, 2) avancer le modèle déterministe sur (t, T_e) , 3) tirer une cellule dans la population, 4) mettre à jour les taux de saut étant donné les variables d'état mises à jour au temps T_e , 5) accepter ou rejeter le saut.

Tirage du temps de prochain saut T_e . Pour simuler les événements aléatoires du modèle, on utilise le fait que les intensités individuelles de saut sont bornées. Le taux de saut global du processus est alors toujours borné par

$$\langle \nu_t, 1 \rangle \times \left(\sum_{k \in \mathcal{J}} q_k^\infty \right)$$

c'est-à-dire la somme sur le nombre d'individus $N = \langle \nu_t, 1 \rangle$ des intensités maximales de saut de chaque individu. On utilise alors une méthode d'acceptation-rejet pour sélectionner les temps de saut.

Modèle déterministe. Le déplacement des cellules est traité par un schéma d'Euler explicite. A chaque itération, on calcul un pas de temps maximal autorisé Δt_c qui est le temps minimal pour que deux cellules se retrouvent à la même position ("temps de collision"). On fixe par ailleurs un pas de temps maximal constant Δt_{max} , et on note ΔS la durée jusqu'au prochain saut proposé. Le pas de temps utilisé est alors $\min(\Delta t_c, \Delta t_{max}, \Delta S)$. Cela permet de garantir que les trajectoires des cellules ne se croisent pas.

L'équation de réaction-diffusion pour les métabolites est résolue par un schéma de différence finie semi-implicite : le terme de diffusion est implicite alors que le terme source est séparé en contribution positive et négative. Les contributions négatives sont linéarisées et rendues implicites, et les contributions positives sont explicitées. Une méthode de type *operator splitting* est utilisée, c'est à dire que les opérateurs de diffusion et de réaction sont traités successivement. Bien que ce schéma de *splitting* ne soit que d'ordre un en temps, on ne cherche pas davantage de précision au vu des approximations faites par ailleurs. L'utilisation d'un pas de temps variable nécessite de ré-assembler la matrice de diffusion à chaque itération.

Sélection d'une cellule. La cellule candidate pour porter le saut candidat est sélectionnée via un tirage de la variable i dans une loi uniforme sur $\{1, \dots, N = \langle \nu_t, 1 \rangle\}$.

Mise à jour des taux de saut étant donné l'état au temps T_e Nous calculons ensuite les valeurs, pour la cellule i tirée, des taux de saut pour chaque type de saut au temps T_e :

$$q_{k,i}(T_e) := q_k^\infty q_k(x_t^i, \nu_t * D_k(x_t^i), c_t * \psi_a(z_t^i)).$$

Afin d'accélérer les simulations, une attention particulière a été portée au traitement des termes non-linéaires d'interactions mécaniques entre cellules et de calcul de la densité locale de cellules. La population est stockée dans un tableau `numpy`. Dans ce tableau, les cellules sont classés par position croissante. Cela permet d'extraire simplement des groupes de cellules voisines (hachage) et de calculer uniquement les termes d'interactions entre les cellules de groupes voisins, car les termes d'interactions entre cellules qui ne sont pas dans des groupes voisins valent 0. De plus, ces calculs sont faits en utilisant le package `numba` et les options de parallélisation automatique qu'il offre. Le fonctionnement de `numba` repose sur la compilation à la volée : le *bytecode* produit par Python est traduit en langage machine lors de la première exécution, ce qui permet des gains de temps importants lors des exécutions suivantes.

Acceptation-rejet du saut. Une variable de test U est tirée dans une loi uniforme sur $(0, \sum_{k=1}^{|\mathcal{T}|} q_k^\infty)$. Dans ce cas

$$\text{Si } U \leq \sum_{k=1}^{|\mathcal{T}|} q_{k,i}(T_e), \text{ le saut est accepté. Sinon, il est rejeté.}$$

Pistes d'accélération du code. D'autres modifications sont envisagées pour accélérer le code. La majoration des taux de sauts par l'intensité de saut individuelle maximale

fait que l'on propose parfois un grand nombre de sauts qui sont rejetés. Or, si les intervalles entre sauts proposés sont inférieurs à Δt_{max} , le pas de temps utilisés n'est plus Δt_{max} mais ΔS qui peut être très petit. Une majoration plus fine des intensités de saut pourrait donc être utile.

Algorithm 1 Algorithme de simulation du modèle cellule-centré

```

t ← 0
# Initialisation de l'état
E_t ← E_0
while t ≤ t_max do
  # Actualisation de la population
  N ← ⟨ν_t, 1⟩
  # Actualisation de la borne supérieure du taux de saut
  q^∞ ← N × ∑_{k ∈ J} q_k^∞
  # Tirage d'un temps d'évènement
  S ∼ Exp(q^∞)
  # Intégration des équations de mouvement des cellules et de réaction-diffusion sur
  [t, t + S] avec l'opérateur d'évolution déterministe P, sachant ν_t.
  E_t ← P(E_t | ν_t)
  t ← t + S
  # Sélection d'un individu : on tire i dans une loi uniforme sur {1, ⋯, N}
  i ∼ U{1, ⋯, N}
  # Sélection de la variable d'appoint d'acceptation-rejet
  U ∼ U[0, 1]
  # Mise à jour des taux de saut pour la cellule i
  Q_{k,i,E_t} ← q_k^∞ q_k(x_t^i, ν_t * D_k(x_t^i), c_t * ψ_a(z_t^i))
  # Acceptation-rejet du saut
  if U ≤  $\frac{\sum_{k=1}^{|\mathcal{J}|} Q_{k,i,E_t}}{\sum_{k=1}^{|\mathcal{J}|} q_k^∞}$  then
    # Saut accepté ⇒ Sélection du type de saut
    k ← 1
    while k ≤ |J| do
      if  $\frac{\sum_{j=1}^k Q_{k,i,E_t}}{\sum_{j=1}^{|\mathcal{J}|} q_j^∞} < U$  then
        k ← k + 1
      else
        break
      end if
    end while
    ν_t ← ν_t + μ_k(x_t^i)
  end if
end while

```

3.2. Equation de *self-aggregation*

Il s'agit de résoudre l'équation

$$\partial_t \rho_l(z, t) + \partial_z \left(\phi(z) (\rho(t) * F)(z) \rho_l(z, t) \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} h_k[\rho(t)](z, l, c_b(t))$$

On utilise un schéma volume-fini semi-implicite sur grille décalée : le terme de transport sera explicite, avec décentrage amont, alors que le terme source sera séparé en contributions négatives et positives. Les contributions négatives seront linéarisées et implicitées, alors que les contributions positives seront explicitées, ce qui permet de garantir la positivité des solutions numériques. Du fait de la non-linéarité du terme de transport, nous choisissons un schéma temporel d'ordre élevé (Runge-Kutta 4).

Plus spécifiquement, en intégrant l'équation (157) sur une maille $(z_{i-1/2}, z_{i+1/2})$ et en divisant par Δz , on obtient :

$$(159) \quad \partial_t \rho_{l_i}(t) + \frac{1}{\Delta z} (\mathcal{F}_{l,i+1/2}(t) - \mathcal{F}_{l,i-1/2}(t)) = \sum_{k \in \mathcal{J}} h_{k,l}^+[\rho_i(t)] - \sum_{k \in \mathcal{J}} h_{k,l}^-[\rho_i(t)] \rho_{l_i}(t)$$

où

$$\rho_{l_i}(t) = \frac{1}{\Delta z} \int_{z_{i-1/2}}^{z_{i+1/2}} \rho_l(t, z) dz.$$

Les termes $h_{k,l}^+[\rho_i(t)]$ et $h_{k,l}^-[\rho_i(t)] \rho_{l_i}(t)$ sont respectivement les contributions positives et négatives du second membre, c'est à dire que :

$$h_{k,l}^+[\rho_i(t)] \geq 0, \quad h_{k,l}^-[\rho_i(t)] \rho_{l_i}(t) \geq 0 \quad \text{et} \quad h_{k,l}[\rho_i(t)] = h_{k,l}^+[\rho_i(t)] - h_{k,l}^-[\rho_i(t)] \rho_{l_i}(t).$$

Les termes de flux sont définis par

$$\mathcal{F}_{l,i+1/2}(t) := \begin{cases} \phi(z_{i+1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i+1/2}) \rho_{l_i}(t) & \text{si } \phi(z_{i+1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i+1/2}) \geq 0, \\ \phi(z_{i+1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i+1/2}) \rho_{l_{i+1}}(t) & \text{sinon.} \end{cases}$$

$$\mathcal{F}_{l,i-1/2}(t) := \begin{cases} \phi(z_{i-1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i-1/2}) \rho_{l_{i-1}}(t) & \text{si } \phi(z_{i-1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i-1/2}) \geq 0, \\ \phi(z_{i-1/2}) \rho(t, \cdot) * F(z_{i-1/2}) \rho_{l_i}(t) & \text{sinon.} \end{cases}$$

Une condition CFL assure la positivité des bilans de ces flux.

Soit N_z le nombre de cellules du maillage spatiale. On note P l'opérateur discret en temps défini sur $\mathbb{R}^{+, N_z} \times \mathbb{R}^+ \times (\mathbb{R}^{+, N_z})^2$ qui a un état $(\rho_{l_i})_{1 \leq i \leq N_z}$, un pas de temps $\Delta t > 0$ et des contributions positives \mathcal{P}^+ et \mathcal{P}^- associe l'état au temps $t + \Delta t$:

$$(160) \quad \rho_l(t + \Delta t) = P(\rho_l(t), \Delta t, \mathcal{P}^+, \mathcal{P}^-) := (1 + \Delta t \mathcal{P}^-)^{-1} \cdot (\rho_l(t) + \Delta t \mathcal{P}^+)$$

avec, $\forall 1 \leq i \leq N_z$,

$$\mathcal{P}^+(\rho_{l_i}(t)) := \frac{1}{\Delta z} (\mathcal{F}_{l,i-1/2}(t) - \mathcal{F}_{l,i+1/2}(t)) + \sum_{k \in \mathcal{J}} h_{k,l}^+[\rho_i(t)]$$

et

$$\mathcal{P}^-(\rho_{l_i}(t)) := \sum_{k \in \mathcal{J}} h_{k,l}^-[\rho_i(t)]$$

Cet opérateur est une discrétisation semi-implicite qui garantit la positivité numérique de la solution. En effet, le membre de droite est positif par construction.

Nous implémentons un schéma de Runge-Kutta 4 semi-implicite avec l'algorithme 2.

Algorithm 2 Itération du schéma de Runge-Kutta 4 pour le calcul de $\rho_l(t + \Delta t)$ (*self-aggregation*)

$y_0 = \rho_l(t)$
 # prédiction : $y_1 = \text{état en } t + \frac{\Delta t}{2}$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_0)
 $k_1^+ = \mathcal{P}^+(y_0), \quad k_1^- = \mathcal{P}^-(y_0), \quad y_1 = P(y_0, \frac{\Delta t}{2}, k_1^+, k_1^-)$
 # correction : $y_2 = \text{état en } t + \frac{\Delta t}{2}$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_1)
 $k_2^+ = \mathcal{P}^+(y_1), \quad k_2^- = \mathcal{P}^-(y_1), \quad y_2 = P(y_0, \frac{\Delta t}{2}, k_2^+, k_2^-)$
 # prédiction : $y_3 = \text{état en } t + \Delta t$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_2)
 $k_3^+ = \mathcal{P}^+(y_2), \quad k_3^- = \mathcal{P}^-(y_2), \quad y_3 = P(y_0, \Delta t, k_3^+, k_3^-)$
 # pente évaluée en y_3
 $k_4^+ = \mathcal{P}^+(y_3), \quad k_4^- = \mathcal{P}^-(y_3)$
 # évaluation de la pente sur $(t, t + \Delta t)$: moyenne des pentes précédemment évaluées
 $k^\pm = \frac{1}{6}k_1^\pm + \frac{1}{3}k_2^\pm + \frac{1}{3}k_3^\pm + \frac{1}{6}k_4^\pm$
 # correction : état en $t + \Delta t$ (Euler semi-implicite, pente moyenne)
 $\rho_l(t + \Delta t) := P(y_0, \Delta t, k^+, k^-)$

3.3. Equation des milieux poreux

Il s'agit de résoudre l'équation suivante

$$\partial_t \rho_l(t, z) - \nabla \cdot \left(\phi(z) \bar{\mathcal{W}} \partial_z \rho(t, z) \rho_l(t, z) \right) = \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, l)$$

dont la difficulté principale réside dans le terme de diffusion : en plus de sa non-linéarité, comme $\rho = \sum_{l \in \mathcal{T}} \rho_l$, des termes de diffusion croisés complexifient les schémas classiques de résolution d'équation de diffusion.

Nous réécrivons cette équation en basculant les termes de diffusion croisés dans le second membre :

$$(161) \quad \begin{aligned} \partial_t \rho_l(t, z) - \partial_z \left(\phi(z) \bar{\mathcal{W}} \rho_l(t, z) \partial_z \rho_l(t, z) \right) \\ = \partial_z \left(\phi(z) \bar{\mathcal{W}} \rho_l(t, z) \partial_z (\rho(t, z) - \rho_l(t, z)) \right) + \sum_{k \in \mathcal{J}} \bar{h}_k[\rho(t)](z, l) \end{aligned}$$

Dans le terme de gauche, nous reconnaissons une équation de Boussinesq, qui peut être résolue en utilisant le fait que

$$\partial_z \left(\phi(z) \bar{\mathcal{W}} \rho_l(t, z) \partial_z \rho_l(t, z) \right) = \frac{\bar{\mathcal{W}}}{2} \partial_z \left(\phi(z) \partial_z (\rho_l(t, z)^2) \right).$$

Dans le terme de droite, les termes de diffusion croisés seront traités comme une fonction source, en séparant les contributions positives, qui seront explicitées, et les contributions négatives, qui seront implicites.

Comme $\rho_l(t, z) \geq 0$ pour tout $t \geq 0, z \in \mathcal{Z}$, le membre de gauche peut se réécrire

$$(162) \quad \begin{aligned} LHS &= \partial_t \sqrt{\rho_l^2} - \frac{\bar{\mathcal{W}}}{2} \partial_z \left(\phi(z) \partial_z \rho_l^2 \right) \\ &= \frac{\partial_t \rho_l^2}{2\sqrt{\rho_l^2}} - \frac{\bar{\mathcal{W}}}{2} \partial_z \left(\phi(z) \partial_z \rho_l^2 \right) = \frac{\partial_t X}{2\sqrt{X}} - \frac{\bar{\mathcal{W}}}{2} \partial_z \left(\phi(z) \partial_z X \right) \end{aligned}$$

où $X(t, z) = \rho_l(t, z)^2$. Dans cette version de l'équation, le terme diffusif est linéaire, la non-linéarité étant reportée dans la dérivée temporelle.

On s'intéresse maintenant aux termes du membre de droite de (161). En intégrant sur une cellule Ω_i , on obtient pour le terme de diffusion croisé

$$(163) \quad CV_i = \frac{1}{\Delta z} \int_{\Omega_i} \partial_z (\phi \bar{W} \rho_l \partial_z (\rho - \rho_l)) = \frac{\bar{W}}{\Delta z} \left(\phi_{i+1/2} \frac{\rho_{l_{i+1}} + \rho_{l_i} (\rho - \rho_l)_{i+1} - (\rho - \rho_l)_i}{2 \Delta z} - \phi_{i-1/2} \frac{\rho_{l_{i-1}} + \rho_{l_i} (\rho - \rho_l)_i - (\rho - \rho_l)_{i-1}}{2 \Delta z} \right)$$

La version matricielle s'écrit

$$(164) \quad CV = -\frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} \text{diag}(\rho - \rho_l) T \rho_l + \frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} A \rho_l \\ = -\frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} \text{diag}(\rho - \rho_l) T \frac{X}{\sqrt{X}} + \frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} A \frac{X}{\sqrt{X}} = -\frac{1}{2} \mathcal{T} \mathcal{I} X + \frac{1}{2} \mathcal{A} \sqrt{X}$$

avec T la matrice tridiagonale

$$T = \begin{pmatrix} \phi_{1/2} & \phi_{1/2} & 0 & \cdots & \cdots \\ \phi_{1/2} & \phi_{1/2} + \phi_{3/2} & \phi_{3/2} & 0 & \cdots \\ 0 & \phi_{3/2} & \phi_{3/2} + \phi_{5/2} & \phi_{5/2} & 0 \\ \vdots & & & & \vdots \\ & & 0 & \phi_{n-1/2} & \phi_{n-1/2} \end{pmatrix},$$

et A la matrice

$$A = \begin{pmatrix} \phi_{1/2}(\rho - \rho_l)_2 & \phi_{1/2}(\rho - \rho_l)_2 & & & \\ \phi_{i-1/2}(\rho - \rho_l)_{i-1} & \phi_{i+1/2}(\rho - \rho_l)_{i+1} + \phi_{i-1/2}(\rho - \rho_l)_{i-1} & \phi_{i+1/2}(\rho - \rho_l)_{i+1} & & \\ \vdots & & & \vdots & \\ & & & \phi_{n-1/2}(\rho - \rho_l)_{n-1} & \phi_{n-1/2}(\rho - \rho_l)_{n-1} \end{pmatrix}.$$

Dans cette équation, par construction, les termes $\frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} \text{diag}(\rho - \rho_l) T$ et $\frac{\bar{W}}{2\Delta z^2} A \rho_l$ sont tous positifs si $\rho_l \geq 0$.

On note également $C_d := \frac{\bar{W}}{\Delta z^2}$ et on définit les matrices \mathcal{T} , \mathcal{I} et \mathcal{A} qui s'écrivent

$$\mathcal{T} = C_d \text{diag}(\rho - \rho_l) T, \quad \mathcal{I} = \text{diag}(1/\sqrt{X}), \quad \mathcal{A} = C_d A.$$

On note que $\mathcal{I}^{-1} = \text{diag}(\rho_l)$.

Maintenant, nous écrivons la version matricielle du terme source S en séparant les termes de dégradation et de production, tout en linéarisant le terme de dégradation.

$$(165) \quad S = \mathcal{H}^+(\rho_{lt}) - \mathcal{H}^-(\rho_{lt}) \rho_{lt} = \mathcal{H}^+(\rho_{lt}, m) - \mathcal{H}^-(\rho_{lt}, m) \frac{X}{\sqrt{X}} \\ = \mathcal{H}^+(\rho_{lt}, m) - \mathcal{H}^-(\rho_{lt}, m) \mathcal{I} X$$

Nous obtenons donc l'équation semi-discrétisée suivante :

$$\frac{\partial_t X}{2\sqrt{X}} + (C_d D \mathcal{I}^{-1} + \frac{1}{2} \mathcal{T} + \mathcal{H}^-(\rho_l, m)) \mathcal{I} X = \frac{1}{2} \mathcal{A} \sqrt{X} + \mathcal{H}^+(\rho_l, m)$$

avec D la matrice de diffusion

$$D = \begin{pmatrix} \phi_{1/2} & -\phi_{1/2} & 0 & \cdots & \cdots \\ -\phi_{1/2} & \phi_{1/2} + \phi_{3/2} & -\phi_{3/2} & 0 & \cdots \\ 0 & -\phi_{3/2} & \phi_{3/2} + \phi_{5/2} & -\phi_{5/2} & 0 \\ \vdots & & & & \vdots \\ & & 0 & -\phi_{n-1/2} & \phi_{n-1/2} \end{pmatrix},$$

En notant $\mathcal{I}(t) := \frac{1}{\sqrt{X(t)}} = \frac{1}{\rho_l(t)}$, nous obtenons une équation semi-implicite pour la variable $Y(t + \Delta t) = \mathcal{I}(t) X(t + \Delta t)$

$$(166) \quad Y(t + \Delta t) = P_b(\rho_l(t), \Delta t, \mathcal{P}_b^+, \mathcal{P}_b^-) := (Id + \Delta t \mathcal{P}_b^-(t))^{-1} \cdot (\rho_l(t) + \Delta t \mathcal{P}_b^+(t))$$

avec

$$\mathcal{P}_b^-(\rho_l(t)) = 2C_d D \mathcal{I}(t)^{-1} + \mathcal{T} + 2\mathcal{H}^-(\rho_l(t), m)$$

et

$$\mathcal{P}_b^+(\rho_l(t)) = \mathcal{A} \rho_l(t) + 2\mathcal{H}^+(\rho_l(t), m)$$

et on obtient $\rho_l(t + \Delta t)$ avec la relation

$$\rho_l(t + \Delta t) = \sqrt{\mathcal{I}(t)^{-1} Y(t + \Delta t)} = \sqrt{\rho_l(t) Y(t + \Delta t)}$$

Nous implémentons un schéma de Runge-Kutta 4 semi-implicite avec l'algorithme 3.

Algorithm 3 Itération du schéma de Runge-Kutta 4 pour le calcul de $\rho_l(t + \Delta t)$ (milieux poreux)

$$y_0 = \rho_l(t)$$

prédiction : $y_1 = \text{état en } t + \frac{\Delta t}{2}$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_0)

$$k_1^+ = \mathcal{P}_b^+(y_0), \quad k_1^- = \mathcal{P}_b^-(y_0), \quad Y_1 = P_b(y_0, \frac{\Delta t}{2}, k_1^+, k_1^-), \quad y_1 = \sqrt{y_0 Y_1}$$

correction : $y_2 = \text{état en } t + \frac{\Delta t}{2}$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_1)

$$k_2^+ = \mathcal{P}_b^+(y_1), \quad k_2^- = \mathcal{P}_b^-(y_1), \quad Y_2 = P_b(y_0, \frac{\Delta t}{2}, k_2^+, k_2^-), \quad y_2 = \sqrt{y_0 Y_2}$$

prédiction : $y_3 = \text{état en } t + \Delta t$ (Euler semi-implicite, pente évaluée en y_2)

$$k_3^+ = \mathcal{P}_b^+(y_2), \quad k_3^- = \mathcal{P}_b^-(y_2), \quad Y_3 = P_b(y_0, \Delta t, k_3^+, k_3^-), \quad y_3 = \sqrt{y_0 Y_3}$$

pente évaluée en y_3

$$k_4^+ = \mathcal{P}_b^+(y_3), \quad k_4^- = \mathcal{P}_b^-(y_3)$$

évaluation de la pente sur $(t, t + \Delta t)$: moyenne des pentes précédemment évaluées

$$k^\pm = \frac{1}{6} k_1^\pm + \frac{1}{3} k_2^\pm + \frac{1}{3} k_3^\pm + \frac{1}{6} k_4^\pm$$

correction : état en $t + \Delta t$ (Euler semi-implicite, pente moyenne)

$$Y(t + \Delta t) := P_b(y_0, \Delta t, k^+, k^-), \quad \rho_l(t + \Delta t) = \sqrt{y_0 Y(t + \Delta t)}$$

A. Annexes

A.1. Paramètres d'intérêt de la physiologie des cryptes intestinales

Dans cette annexe, nous regroupons des paramètres biologiques d'intérêt issus de la bibliographie décrivant des caractéristiques de la physiologie des cryptes intestinales. Ces paramètres pourront être directement utilisés pour la calibration du modèle, ou bien être comparés à des sorties de modèle pour vérifier que des caractéristiques physiologiques essentielles sont correctement restituées par les simulations.

A.1.1. Structure de la crypte

Nous nous intéressons d'abord à des caractéristiques géométriques des cryptes.

Rayon d'une cellule (sur l'axe z :

- $5 \mu m$ au repos dans l'intestin grêle de la souris par hypothèse de modélisation dans [17].
- intestin grêle (jéjunum) de souris 6 semaines WT : $5 - 7 \mu m$ [39, table S1].
- intestin grêle de souris : $5 \mu m$ au repos par hypothèse de modélisation dans [38].

Limite de la zone des cellules différenciées : 1/3 de l'altitude maximale. Au-delà, il n'y a plus de cellule immature. Cependant, on trouve également des cellules différenciées dans la niche des cellules souches dans le côlon. La régionalisation en 3 zones est plus marquée dans le côlon que dans le grêle.

Limite de la niche des cellules souches : 20% du tiers inférieur occupé par les cellules immatures, c'est-à-dire 6% de l'altitude maximale.

Profondeur de la crypte :

- $274 \mu m$ dans des côlons de rats conventionnels [25],
- $208 \mu m$ dans des côlons de rats axéniques [25],
- $60 \mu m$ dans le colon proximal de souris axéniques [87],
- $40 \mu m$ dans le colon proximal après 2 semaines de monoconlinsation avec *Stenotrophomonas maltophilia* de souris axéniques [87],
- $106 \mu m$ dans le côlon proximal et $203 \mu m$ dans le côlon distal de souris specific-pathogen free. $79 \mu m$ dans le côlon proximal et $152 \mu m$ dans le côlon distal de souris axéniques [88],
- 15 diamètre cellulaire dans l'intestin grêle de la souris [38].

Densité des cryptes : $250 - 300 /mm^2$ dans le côlon de souris adultes [84]

Rayon des cryptes : $60 \mu m$ à la jonction des cryptes et des villosités dans un intestin grêle murin [17].

A.1.2. Composition de l'épithélium

Nous regardons ensuite les caractéristiques relatives à la distribution des types cellulaires.

Nombre total de cellules :

- 700 dans le côlon distal (le même article donne également des données pour le côlon transverse et ascendant) de la souris, 22.5 "colonnes" de cellules, longueur en nombre de cellules : 31.1 [116],
- 300-450 dans le côlon de la souris, 45 "positions" [99, fig. 3] mais données peu précises,
- 250 dans l'intestin grêle de la souris, 20 positions [99, fig.3],

Nombre de cellules dans une coupe transverse de crypte :

- dans une crypte colique humaine normale (WT) : 23(16 – 30) (95% quantile) [6].
- dans l'intestin grêle (jejunum) de souris mâle de 6 semaines (WT), données en fonction de l'altitude dans la crypte : 16 à 10 μm , 26 à 70 μm [39, table S1].
- 18 dans le côlon de souris [99, fig. 3] mais ces données sont peu précises.
- 16 dans intestin grêle de souris [99, fig. 3] mais ces données sont peu précises.

Distribution des cellules par type. Dans l'intestin grêle, parmi les cellules différenciées : 20% de cellules à mucus, 80% d'entérocytes. Dans le côlon : 35 – 40% de cellules à mucus, 60 – 65% d'entérocytes, 20 – 25% des cellules épithéliales sont des progénitrices. Données précises du nombre de cellules souches progénitrices/différenciées : crypte du côlon humain, voir [13]. Crypte de l'intestin grêle (jejunum) de souris mâle WT de 6 semaines : voir [39, table S1].

Nombre de cellules Lgr5⁺ par crypte :

- 14 – 16 dans l'intestin grêle murin [103]
- 7(5 – 10) dans le colon humain [89]
- \sim 20 dans différents segments du côlon murin [108]
- \sim 16 cellules souches par crypte du côlon, mais difficile à évaluer car il n'y a pas d'anticorps Lgr5⁺.

Nombre de cellules Reg4⁺ par crypte : 14, 2, 8, 12 dans le caecum, et le côlon proximal, moyen et distal de la souris [108].

Nombre de cellules en gobelet [123] :

- 25% dans le colon de la souris.
- 8% dans l'intestin grêle de la souris.

Distribution des cellules par type à partir de données *single cell* (donc biais d'échantillonnage liée aux méthodes de purification), dans l'intestin grêle de souris WT [55, fig. 6b]. Les valeurs ci-dessous sont évaluées visuellement à partir de la figure donc peu précises :

- souches : 0.2,
- *transit amplifying* : 0.1,
- *transit amplifying (early)* : 0.25,
- progéniteurs des entérocytes : 0.15,
- entérocytes : 0.12,

- gobelet : 0.05,
- Tuft : 0.02,
- entérochromaffine : 0.04.

Mêmes données de comptage suite à l'infection par **Salmonelle** et Helminthe [55, fig. 6b].

A.1.3. *Taux de renouvellement*

Temps de renouvellement de l'épithélium colique :

- 1 semaine chez la souris,
- 1 semaine à 10 j. chez l'homme.

Cependant, les articles originaux de Leblond (1974) donne un temps beaucoup plus court.

Durée du cycle cellulaire des cellules souches :

- 24 h dans le côlon de la souris [108, 36]
- $1/2.6 \text{ j}^{-1}$ [123].

Taux de fission de la crypte : 0.41 dans l'intestin grêle de souris adultes [14]

Taux de fusion de cryptes : 0.35 dans l'intestin grêle de souris adultes [14]

Ratio de cryptes avec fission :

- 2.7 % dans le côlon de rats conventionnel [25]
- 25.8 % dans le côlon de rats axéniques [25]

Taux de naissance :

- 20, 60, 25 *cells/1000cells/h* aux positions 0, 10 and 20 respectivement [116]

Renouvellement des entérocytes dans une crypte colique :

- 1 à 5 jours chez la souris [32]

A.1.4. *Vitesse de migration*

Crypte de l'intestin grêle de la souris :

- $\sim 3 \mu\text{m}/\text{h}^{-1}$ [38] (à partir de données expérimentales de [67] : 0.74–0.91 position de cellule/ h^{-1}).

Crypte du colon de la souris : 4 – 6 $\mu\text{m}/\text{h}$ [88].

A.1.5. *Taux d'extrusion*

Expériences sur des cultures de cellules épithéliales MDCK, la durée varie entre 0.5 – 4 h, avec une distribution centrée sur 2 h [40, fig. 3a].

A.1.6. *Couche de mucus*

Temps de renouvellement de la couche interne de mucus : $1h$ dans le colon distal de souris adulte [63]

Ratio de la vitesse de sécrétion de cellules en gobelet lumineales contre celles de la crypte : $2 - 3$ dans le colon distal de souris adulte [63]

De nombreuses données (épaisseur et vitesse d'accumulation) sont disponibles pour le rat WT dans [4].

A.1.7. *Paramètres physiques*

De nombreuses données sont disponibles dans [99]. Dans le modèle 2D de [37], les interactions physique entre cellules sont modélisées par des ressorts. La rigidité du ressort vaut $\mu = 1.5 N/\mu m$ et le coefficient de frottement vaut $\eta = 0.1 N.h/\mu m$. D'où le paramètre d'"intensité globale" : $\mu/\eta = 15 h^{-1}$.

Dans les modèles explorés par [38, 39], les interactions sont modélisées par des ressorts (non linéaires dans [39]), dont la constante de rigidité vaut $\mu = 3 N/\mu m$ et $4.5 N/\mu m$ dans les modèles 3D et 2D respectivement. Le coefficient de frottement est fixée à $\eta = 0.1 N/\mu m$. D'où un paramètre d'intensité globale de $30 - 45 h^{-1}$. Dans ces publications, les valeurs sont données en fonction du diamètre d'une cellule, on a fait ci-dessus la conversion en supposant ce diamètre de $10 \mu m$.

Vitesse maximale : $60\mu m/h^{-1}$.

A.1.8. *En lien avec le microbiote*

Détection de bactéries dans la partie basse des cryptes après 60 min d'ischémie : 0.55 (taux) dans le colon du rat [51]

Détection de bactéries en contact avec l'épithélium au sommet de la crypte après 60 min d'ischémie : 0.8 (taux) dans le colon du rat [51]

Conclusion

Dans cette thèse, nous avons développé un modèle de crypte intestinale, en ciblant particulièrement les interactions hôte-microbiote, basé sur un modèle individu-centré de type PDMP. Ce formalisme mathématique rigoureux nous a permis de dériver des modèles limites continus. Enfin, nous avons exploré numériquement le modèle, en mettant en avant la restitution de mécanismes biologiques d'intérêt par le modèle, ainsi que la convergence vers les modèles limites.

Principaux apports de cette thèse

Un modèle d'interaction hôte-microbiote dans la crypte reproduisant les caractéristiques biologiques essentielles. Nous avons construit un modèle de l'épithélium de la crypte intestinale du colon. Le couplage avec des métabolites d'origine microbienne (butyrate) ou fortement impliqués dans l'homéostasie du microbiote (O_2) est de plus une nouveauté parmi les modèles de crypte à notre connaissance, et permet la modélisation à l'échelle de la crypte des interactions hôte-microbiote. C'est un pas en avant important par rapport aux modèles de crypte existant, qui ne prennent en compte que la physiologie de l'hôte. En effet, les interactions hôte-microbiote sont à la base de nombreux mécanismes impliqués dans des pathologies (infection de pathogènes entériques, maladies inflammatoires, cancer colorectal) ou dans le maintien de la santé et du bien-être. Ce modèle cherche à reproduire les phénomènes clefs du fonctionnement de l'épithélium intestinal : interactions liées au contact entre cellules voisines (mécanique notamment) ; prolifération, différenciation et mort cellulaire régulées spatialement ; action de messagers chimiques diffusant dans le milieu extra-cellulaire et qui influencent l'activité des cellules. Ces mécanismes sont impliqués dans le fonctionnement d'autres tissus biologiques, et certaines idées utilisées dans cette thèse pourraient être adaptées à d'autres contextes biologiques. Ce modèle incorpore des mécanismes d'interactions hôte-microbiote, en se centrant sur le métabolisme : il prend en compte des métabolites produits par le microbiote, ainsi que l'oxygène, impliqué dans l'anaérobiose, facteur clé de sélection d'un microbiote sain. Il comporte donc les principaux éléments permettant de modéliser des dysbioses issues par exemple de l'invasion d'un pathogène, qui induira l'oxygénation des cryptes intestinales et la création d'un milieu micro-aérobie, provoquant un déplacement du métabolisme vers un métabolisme aérobie, plus propice aux pathogènes.

Un formalisme mathématique rigoureux. Les modèles de crypte intestinale présentés dans la littérature sont principalement des modèles individu-centrés issus de la biologie des systèmes, représentant de manière détaillée le devenir cellulaire dans les cryptes intestinales, mais dont le cadre de modélisation ne permet pas l'application de théories mathématiques permettant d'analyser rigoureusement les asymptotiques du modèle et de dériver des modèles limites. D'autres études, moins nombreuses, développaient

des modèles mathématiques plus rigoureux, mais mettant de côté un bon nombre de mécanismes d'intérêt pour la compréhension de la biologie. Les modèles développés dans cette thèse tâchent de faire un pas en avant sur ces deux tableaux : d'une part, ils permettent l'ajout du compartiment microbien mis de côté jusqu'ici et d'autre part, ils mettent en oeuvre un formalisme mathématique rigoureux permettant leur analyse. Ainsi, le modèle principal est un modèle individu-centré, proche du formalisme des modèles de crypte les plus récents, modélisé comme un PDMP, ce qui permet une analyse rigoureuse de l'analyse asymptotique en grande population.

Analyse mathématique du modèle. Nous avons prouvé la convergence du modèle stochastique vers un modèle déterministe de *self-aggregation* en grande population de cellules. Pour ce faire, nous avons adapté à notre contexte des méthodes précédemment utilisées : les principales difficultés résidaient dans la prise en compte d'EDP dans la partie déterministe, dans l'introduction d'une non-linéarité dans le terme de transport issu du modèle d'interaction mécanique, ainsi que dans des régulations non locales dans le devenir cellulaires. Nous avons également dérivée formellement un troisième modèle en faisant tendre la taille des cellules vers 0. Ces différentes convergences ont été illustrée numériquement. Pour ce faire, il a fallu faire appel à des schémas numériques issus de littératures très différentes : le modèle PDMP a été résolu avec une méthode de Gillespie, le modèle de *self-aggregation* comme une équation de transport non linéaire avec un schéma décentré amont, et le modèle des milieux poreux comme une équation de réaction-diffusion non linéaire, la non linéarité étant reportée dans la dérivée temporelle par un changement de variable. Enfin, nous avons réalisé une exploration numérique fouillée du modèle individu-centré, afin de le confronter aux connaissances biologiques.

Limitations

Du point de vue de la modélisation, nous avons choisi de ne pas rendre compte des interactions hôte-microbiote impliquant le système immunitaire. Or, même à l'échelle de la crypte, le système immunitaire joue un rôle majeur et un modèle complet devrait en rendre compte. Toutefois, les mécanismes de l'immunité étant systémiques, délimiter la réponse immunitaire propre à la crypte est ardue : cette simplification n'est pas propre au modèle développé ici, mais est commune aux modèles existant actuellement dans la littérature.

Dans notre modèle, l'action du microbiote sur les cellules épithéliales de la crypte a lieu par l'intermédiaire de molécules issues de l'activité bactérienne. Dans certaines situations cependant, il serait intéressant de pouvoir modéliser explicitement les bactéries, par exemple pour des infections où les bactéries pathogènes entrent en contact avec les cellules épithéliales. Mais les métabolites sélectionnés (butyrate, O_2) sont les acteurs d'une boucle de rétro-action cruciales dans les interactions hôte-microbiote, impliquée par exemple dans les dysbioses consécutives aux infections par des pathogènes entériques (salmonelles, *Escherichia coli* enterohémorragique, *Shigella*). Ainsi, une bonne part des interactions métaboliques entre l'hôte et le microbiote est modélisable par ce modèle.

Nous avons également réduit l'espace à une dimension et choisi une géométrie fixe. D'autres modèles de crypte reproduisent précisément la géométrie des cryptes et auto-risent des déformations de la membrane basale. Ces modèles ont cependant été développés

pour des applications différentes, notamment à la biologie du développement ou à la cancérologie (dans ce cas, l'hyper-prolifération des cellules épithéliales entraîne une déformation de la crypte et conduit à la formation de polypes). Dans le cadre de la modélisation des interactions hôte-microbiote, une représentation plus fine de la géométrie des cryptes et de la membrane basale pourrait être utile pour reproduire précisément les variations de profondeur de cryptes observées par exemple lors de la conventionnalisation des animaux axéniques, ou pour modéliser l'action de certains pathogènes qui détruisent ou allongent drastiquement les cryptes.

Enfin, nous n'avons pas modélisé la présence de la couche de mucus qui couvre l'épithélium et qui joue également un rôle important dans les interactions hôte-microbiote. Cependant, les cellules à mucus sont incluses dans le modèle de différenciation cellulaire développé dans cette thèse : la couche de mucus pourrait être aisément rajoutée comme un métabolite extérieur avec une réaction aux dérivées partielles, en s'appuyant sur des travaux précédents développés dans l'équipe [41], ou en dérivant un modèle individu-centré (cf Perspectives ci-dessous).

A ce stade, le modèle présente encore des lacunes pouvant être dues aux choix de modélisation ou à une mauvaise paramétrisation. En particulier, la fonction utilisée pour la force d'interaction mécanique entre cellule ne reproduit que partiellement le phénomène de migration cellulaire, car les interactions ne sont pas suffisamment répulsives lorsque les cellules sont proches. Nous souhaitons tester d'autres fonctions, dont la dérivée ne soit pas nulle en 0, ce qui devrait permettre de limiter le phénomène d'agrégation. L'utilisation dans notre modèle d'une force répulsive non-bornée lorsque la distance entre les cellules tend vers 0 n'est pas envisageable, car étant en une dimension, il est possible d'observer plusieurs cellules à la même position. Cela pourrait être envisagé pour des modèles en deux ou trois dimensions, mais en revanche, cela ne rentre pas dans les hypothèses du théorème de convergence en grande population que nous avons démontré. En l'absence de termes sources, la convergence d'un modèle de particules en interaction vers une équation de *self-aggregation* avec un potentiel singulier en 0 a été démontré par [22]. Nous espérons également qu'un travail supplémentaire de paramétrisation permettra d'améliorer les simulations.

Perspectives

Nous continuons à travailler pour atteindre le stade de calibration du modèle sur des données expérimentales, et de manière générale, utiliser ce modèle pour analyser quantitativement des données. L'intérêt de notre modèle sera de pouvoir accéder à la dynamique temporelle continue des différents types cellulaires tandis que les biologistes n'ont pour l'instant accès qu'à un nombre fini d'observations, chacune nécessitant le sacrifice d'un animal. Par ailleurs, la mesure des concentrations de molécules diffusant dans la crypte n'est souvent pas réalisable *in vitro* ce qui peut limiter la compréhension de leur impact sur les cellules épithéliales. Notre modèle pourrait à partir de données de concentrations dans la lumière intestinale, donner un intervalle de valeurs plausibles.

L'équipe Probiote travaille désormais avec des organoïdes intestinaux, pour lesquels le comptage des différents types cellulaires et l'observation de l'état de l'épithélium intestinal est beaucoup plus aisé. Ces données pourraient faciliter la calibration du modèle.

Plus largement, je pense que la mise au point de modèle pour des systèmes expérimentaux *in vitro* est une voie de recherche prometteuse.

L'ajout au modèle de la dynamique de la couche de mucus est également une perspective intéressante. Une démarche similaire à celle que nous avons suivi dans cette thèse pourrait être envisagée : formulation d'un modèle individu-centré à l'échelle des macromolécules prenant en compte la sécrétion par les cellules en gobelet et la dégradation par les enzymes bactériennes, puis dérivation d'un modèle macroscopique. De plus, il existe déjà une riche littérature en physique et en mathématiques sur les réseaux de polymères et les modèles limites continus associés.

D'un point de vue théorique, certains développements pourraient être envisagés. On pourrait également essayer de rendre rigoureuse la convergence formelle du modèle de *self-aggregation* vers le modèle des milieux poreux. Enfin, nous pourrions tenter d'améliorer le résultat de convergence du modèle PDMP vers le modèle de *self-aggregation*, par exemple en s'intéressant aux vitesses de convergence.

Enfin, plusieurs modèles du microbiote dans la lumière intestinale ont été développés au sein de notre équipe et dans lesquels la paroi intestinale est représentée de manière très simplifiée [74]. Nous souhaiterions les coupler aux modèles déterministes de crypte que nous avons obtenu. Ceci permettra de compléter notre modèle de crypte, qui simule pour l'instant les effets du microbiote sur l'épithélium, en prenant en compte l'effet de l'épithélium intestinal sur le côlon et de simuler ainsi les interactions bilatérales entre l'hôte et son microbiote à l'échelle de l'organe tout entier.

Bibliographie

- [1] A. A. Almet, B. D. Hughes, K. A. Landman, I. S. Näthke, and J. M. Osborne. A Multicellular Model of Intestinal Crypt Buckling and Fission. Bulletin of Mathematical Biology, 80(2) :1–25, 2017.
- [2] G. Altay, E. Larrañaga, S. Tosi, F. M. Barriga, E. Batlle, V. Fernández-Majada, and E. Martínez. Self-organized intestinal epithelial monolayers in crypt and villus-like domains show effective barrier function. Scientific Reports, 9(1) :10140, dec 2019.
- [3] H. Amann. Nonhomogeneous linear and quasilinear elliptic and parabolic boundary value problems. In Function spaces, differential operators and nonlinear analysis, pages 9–126. Springer, 1993.
- [4] C. Atuma, V. Strugala, A. Allen, and L. Holm. The adherent gastrointestinal mucus gel layer : thickness and physical state in vivo. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 280(5) :G922–G929, 2001.
- [5] R. Azaïs, J.-B. Bardet, A. Génadot, N. Krell, and P.-A. Zitt. Piecewise deterministic markov process — recent results. ESAIM : Proceedings, 44 :276–290, 2014.
- [6] A. M. Baker, B. Cereser, S. Melton, A. G. Fletcher, M. Rodriguez-Justo, P. J. Tadrous, A. Humphries, G. Elia, S. A. McDonald, N. A. Wright, B. D. Simons, M. Jansen, and T. A. Graham. Quantification of crypt and stem cell evolution in the normal and neoplastic human colon. Cell Reports, 8(4) :940–947, 2014.
- [7] V. Bansaye and S. Méléard. Population Point Measure Processes, pages 49–60. Springer International Publishing, Cham, 2015.
- [8] N. Barker. Adult intestinal stem cells : Critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 15(1) :19–33, 2014.
- [9] E. Batlle, J. T. Henderson, H. Beghtel, M. M. Van den Born, E. Sancho, G. Huls, J. Meeldijk, J. Robertson, M. Van de Wetering, T. Pawson, and H. Clevers. β -catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/EphrinB. Cell, 111(2) :251–263, 2002.
- [10] P. Billingsley. Convergence of probability measures. Wiley, New York, 1999.
- [11] U. Binshtok and D. Sprinzak. Molecular Mechanisms of Notch Signaling. 1066 :79–98, 2018.
- [12] G. M. Birchenough, M. E. Johansson, J. K. Gustafsson, J. H. Bergström, and G. C. Hansson. New developments in goblet cell mucus secretion and function. Mucosal Immunology, 8(4) :712–719, 2015.
- [13] R. Bravo and D. E. Axelrod. A calibrated agent-based computer model of stochastic cell dynamics in normal human colon crypts useful for in silico experiments. Theoretical Biology and Medical Modelling, 10(1) :66, 2013.
- [14] L. Bruens, S. I. J. Ellenbroek, J. van Rheenen, and H. J. Snippert. In Vivo Imaging Reveals Existence of Crypt Fission and Fusion in Adult Mouse Intestine. Gastroenterology, 2017.
- [15] E. Buckwar and M. G. Riedler. An exact stochastic hybrid model of excitable membranes including spatio-temporal evolution. Journal of mathematical biology, 63(6) :1051–1093, 2011.
- [16] D. J. Burgess. Metabolism : Warburg behind the butyrate paradox? Nature Reviews Cancer, 12(12) :798–799, 2012.
- [17] P. Buske, J. Galle, N. Barker, G. Aust, H. Clevers, and M. Loeffler. A comprehensive model of the spatio-temporal stem cell and tissue organisation in the intestinal crypt. PLoS Computational Biology, 7(1), 2011.
- [18] P. Buske, J. Przybilla, M. Loeffler, N. Sachs, T. Sato, H. Clevers, and J. Galle. On the biomechanics of stem cell niche formation in the gut - Modelling growing organoids. FEBS Journal, 279(18) :3475–3487, 2012.

- [19] M. X. Byndloss and A. J. Bäumlér. The germ-organ theory of non-communicable diseases. Nature Reviews Microbiology, 16(2) :103–110, jan 2018.
- [20] M. X. Byndloss, E. E. Olsan, F. Rivera-Chávez, C. R. Tiffany, S. A. Cevallos, K. L. Lokken, T. P. Torres, A. J. Byndloss, F. Faber, Y. Gao, Y. Litvak, C. A. Lopez, G. Xu, E. Napoli, C. Giuliani, R. M. Tsohis, A. Revzin, C. B. Lebrilla, and A. J. Bäumlér. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. Science, 357(6351) :570–575, 2017.
- [21] F. Campillo and C. Fritsch. A mass-structured individual-based model of the chemostat : convergence and simulation. working paper or preprint, Aug. 2013.
- [22] J. A. Carrillo, Y.-P. Choi, and M. Hauray. The derivation of swarming models : Mean-field limit and Wasserstein distances, pages 1–46. Springer Vienna, Vienna, 2014.
- [23] J. A. Carrillo, K. Craig, and F. S. Patacchini. A blob method for diffusion. Calculus of Variations and Partial Differential Equations, 58(2) :1–53, 2019.
- [24] M. Chang. Mucin Disruption and Transport of Digestive Enzymes in Early Stages of Intestinal Ischemia. PhD thesis, University of California, San Diego, 2012.
- [25] C. Cherbuy, E. Honvo-Houeto, A. Bruneau, C. Bridonneau, C. Mayeur, P.-H. Duée, P. Langella, M. Thomas, C. Cherbuy, H.-H. E, A. Bruneau, and C. Bridonneau. Microbiota matures colonic epithelium through a coordinated induction of cell cycle-related proteins in gnotobiotic rat. American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology, 299(2) :G348–57, 2010.
- [26] H. Clevers, K. M. Loh, and R. Nusse. An integral program for tissue renewal and regeneration : Wnt signaling and stem cell control. Science, 346(6205), 2014.
- [27] K. L. Congdon and T. Reya. Divide and conquer : how asymmetric division shapes cell fate in the hematopoietic system. Current Opinion in Immunology, 20(3) :302–307, 2008.
- [28] S. R. Copoletta. A criterion of convergence of measure-valued processes : application to measure branching processes. Stochastics, 17(1-2) :43–65, 1986.
- [29] R. F. Curtain and H. Zwart. An introduction to infinite-dimensional linear systems theory, volume 21. Springer Science & Business Media, 2012.
- [30] D. J. Daley and D. Vere-Jones. An Introduction to the Theory of Point Processes. Probability and Its Applications. Springer, 2003, second edition.
- [31] S. Dalton. Linking the Cell Cycle to Cell Fate Decisions. Trends in Cell Biology, 25(10) :592–600, 2015.
- [32] A. S. Darwich, U. Aslam, D. M. Ashcroft, and A. Rostami-Hodjegan. Meta-analysis of the turnover of intestinal epithelia in preclinical animal species and humans. Drug Metabolism and Disposition, 42(12) :2016–2022, 2014.
- [33] M. H. A. Davis. Piecewise-deterministic markov processes : A general class of non-diffusion stochastic models. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 46(3) :353–388, 1984.
- [34] B. Degirmenci, T. Valenta, S. Dimitrieva, G. Hausmann, and K. Basler. GLI1-expressing mesenchymal cells form the essential Wnt-secreting niche for colon stem cells. Nature, jun 2018.
- [35] M. S. Desai, A. M. Seekatz, N. M. Koropatkin, N. Kamada, C. A. Hickey, M. Wolter, N. A. Pudlo, S. Kitamoto, N. Terrapon, A. Muller, V. B. Young, B. Henrissat, P. Wilmes, T. S. Stappenbeck, G. Núñez, and E. C. Martens. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. Cell, 167(5) :1339–1353.e21, 2016.
- [36] H. Du, Q. Nie, and W. R. Holmes. The Interplay between Wnt Mediated Expansion and Negative Regulation of Growth Promotes Robust Intestinal Crypt Structure and Homeostasis. PLoS Computational Biology, 11(8) :1–23, 2015.
- [37] S. J. Dunn, P. L. Appleton, S. A. Nelson, I. S. Näthke, D. J. Gavaghan, and J. M. Osborne. A two-dimensional model of the colonic crypt accounting for the role of the basement membrane and pericryptal fibroblast sheath. PLoS Computational Biology, 8(5), 2012.
- [38] S. J. Dunn, I. S. Näthke, and J. M. Osborne. Computational models reveal a passive mechanism for cell migration in the crypt. PLoS ONE, 8(11) :1–18, 2013.
- [39] S.-J. Dunn, J. M. Osborne, P. L. Appleton, and I. Näthke. Combined changes in Wnt signaling response and contact inhibition induce altered proliferation in radiation-treated intestinal crypts. Molecular Biology of the Cell, 27(11) :1863–1874, 2016.

- [40] G. T. Eisenhoffer, P. D. Loftus, M. Yoshigi, H. Otsuna, C. B. Chien, P. A. Morcos, and J. Rosenblatt. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*, 484(7395) :546–549, 2012.
- [41] T. El Bouti, T. Goudon, S. Labarthe, B. Laroche, B. Polizzi, A. Rachah, M. Ribot, and R. Tesson. A mixture model for the dynamic of the gut mucus layer. *ESAIM : Proceedings and Surveys*, 55 :111–130, 2016.
- [42] M. G. Espey. Role of oxygen gradients in shaping redox relationships between the human intestine and its microbiota. *Free Radical Biology and Medicine*, 55 :130–140, 2013.
- [43] S. N. Ethier and T. G. Kurtz. *Markov Processes : Characterization and Convergence*. Wiley Series in Probability and Its Applications. Wiley, 1986.
- [44] H. F. Farin, I. Jordens, M. H. Mosa, O. Basak, J. Korving, D. V. Tauriello, K. De Punder, S. Angers, P. J. Peters, M. M. Maurice, and H. Clevers. Visualization of a short-range Wnt gradient in the intestinal stem-cell niche. *Nature*, 530(7590) :340–343, 2016.
- [45] H. F. Farin, J. H. Van Es, and H. Clevers. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of paneth cells. *Gastroenterology*, 143(6) :1518–1529.e7, 2012.
- [46] A. Figalli and R. Philipowski. Convergence to the viscous porous medium equation and propagation of chaos. *ALEA Lat. Am. J. Probab. Math. Stat*, 4 :185–203, 2008.
- [47] A. G. Fletcher, P. J. Murray, and P. K. Maini. Multiscale modelling of intestinal crypt organization and carcinogenesis. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 25(13) :2563–2585, 2015.
- [48] J. Galle, M. Loeffler, and D. Drasdo. Modeling the effect of deregulated proliferation and apoptosis on the growth dynamics of epithelial cell populations in vitro. *Biophysical Journal*, 88(1) :62–75, 2005.
- [49] P. Gómez-Gálvez, P. Vicente-Munuera, A. Tagua, C. Forja, A. M. Castro, M. Letrán, A. Valencia-Expósito, C. Grima, M. Bermúdez-Gallardo, Ó. Serrano-Pérez-Higueras, F. Cavodeassi, S. Sotillos, M. D. Martín-Bermudo, A. Márquez, J. Buceta, and L. M. Escudero. Scutoids are a geometrical solution to three-dimensional packing of epithelia. *Nature Communications*, 9(1) :1–14, 2018.
- [50] D. F. R. Griffiths, S. J. Davies, D. Williams, G. T. Williams, and E. D. Williams. Demonstration of somatic mutation and colonic crypt clonality by X-linked enzyme histochemistry. *Nature*, 333(6172) :461–463, jun 1988.
- [51] J. Grootjans, I. H. Hundscheid, K. Lenaerts, B. Boonen, I. B. Renes, F. K. Verheyen, C. H. Dejong, M. F. Von Meyenfeldt, G. L. Beets, and W. A. Buurman. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut*, 62(2) :250–258, 2013.
- [52] J. Grootjans, K. Lenaerts, W. A. Buurman, C. H. Dejong, and J. P. Derikx. Life and death at the mucosal-luminal interface : New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World Journal of Gastroenterology*, 22(9) :2760–2770, 2016.
- [53] S. A. Gudipaty, J. Lindblom, P. D. Loftus, M. J. Redd, K. Edes, C. F. Davey, V. Krishnegowda, and J. Rosenblatt. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature*, 543(7643) :118–121, 2017.
- [54] J. K. Gustafsson, A. Ermund, D. Ambort, M. E. Johansson, H. E. Nilsson, K. Thorell, H. Hebert, H. Sjövall, and G. C. Hansson. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *The Journal of Experimental Medicine*, 209(7) :1263–1272, 2012.
- [55] A. L. Haber, M. Biton, N. Rogel, R. H. Herbst, K. Shekhar, C. Smillie, G. Burgin, T. M. Delorey, M. R. Howitt, Y. Katz, I. Tirosh, S. Beyaz, D. Dionne, M. Zhang, R. Raychowdhury, W. S. Garrett, O. Rozenblatt-Rosen, H. N. Shi, O. Yilmaz, R. J. Xavier, and A. Regev. A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature*, 551(7680) :333–339, 2017.
- [56] E. Hannezo, A. Coucke, and J.-F. Joanny. Interplay of migratory and division forces as a generic mechanism for stem cell patterns. *Physical Review E*, 93(2) :022405, Feb. 2016.
- [57] E. Hannezo, J. Prost, and J.-F. Joanny. Instabilities of Monolayered Epithelia : Shape and Structure of Villi and Crypts. *Physical Review Letters*, 107(7) :078104, Aug. 2011.
- [58] L. He, G. Si, J. Huang, A. D. Samuel, and N. Perrimon. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel. *Nature*, 555(7694) :103–106, 2018.

- [59] N. Ikeda and S. Watanabe. Stochastic differential equations and diffusion processes. North-Holland Publishing Company, 1989.
- [60] M. Jacobsen. Point process theory and applications : marked point and piecewise deterministic processes. Birkhäuser, 2006.
- [61] J. Jacod and A. Shiryaev. Limit theorems for stochastic processes, volume 288. Springer Science & Business Media, 2013.
- [62] A. Joffe and M. Metivier. Weak convergence of sequences of semimartingales with applications to multitype branching processes. Advances in Applied Probability, 18(1) :20–65, 1986.
- [63] M. E. Johansson. Fast renewal of the distal colonic mucus layers by the surface goblet cells as measured by in vivo labeling of mucin glycoproteins. PLoS ONE, 7(7), 2012.
- [64] M. D. Johnston, C. M. Edwards, W. F. Bodmer, P. K. Maini, and S. J. Chapman. Mathematical modeling of cell population dynamics in the colonic crypt and in colorectal cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(10) :4008–4013, mar 2007.
- [65] S. A. Jones, F. Z. Chowdhury, A. J. Fabich, A. Anderson, D. M. Schreiner, A. L. House, S. M. Autieri, M. P. Leatham, J. J. Lins, M. Jorgensen, P. S. Cohen, and T. Conway. Respiration of *Escherichia coli* in the mouse intestine. Infection and Immunity, 75(10) :4891–4899, 2007.
- [66] G. E. Kaiko, S. H. Ryu, O. I. Koues, P. L. Collins, L. Solnica-Krezel, E. J. Pearce, E. L. Pearce, E. M. Oltz, and T. S. Stappenbeck. The Colonic Crypt Protects Stem Cells from Microbiota-Derived Metabolites. Cell, 167(4) :1137, 2016.
- [67] P. Kaur and C. S. Potten. Circadian variation in migration velocity in small intestinal epithelium. Cell Proliferation, 19(6) :591–599, 1986.
- [68] C. J. Kelly, L. Zheng, E. L. Campbell, B. Saeedi, C. C. Scholz, A. J. Bayless, K. E. Wilson, L. E. Glover, D. J. Kominsky, A. Magnuson, T. L. Weir, S. F. Ehrentraut, C. Pickel, K. A. Kuhn, J. M. Lanis, V. Nguyen, C. T. Taylor, and S. P. Colgan. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. Cell Host and Microbe, 17(5) :662–671, 2015.
- [69] S. Kelly, T. Weissmueller, B. D. Wagner, and J. Kirk. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome. Gut Microbes, 3(3) :250–260, 2012.
- [70] T.-H. Kim, S. Escudero, and R. A. Shivdasani. Intact function of *Lgr5* receptor-expressing intestinal stem cells in the absence of Paneth cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(10) :3932–3937, 2012.
- [71] T. H. Kim, F. Li, I. Ferreira-Neira, L. L. Ho, A. Luyten, K. Nalapareddy, H. Long, M. Verzi, and R. A. Shivdasani. Broadly permissive intestinal chromatin underlies lateral inhibition and cell plasticity. Nature, 506(7489) :511–515, 2014.
- [72] D. Krndjija, F. El Marjou, B. Guirao, S. Richon, O. Leroy, Y. Bellaiche, E. Hannezo, and D. Matic Vignjevic. Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut. Science, 365(6454) :705–710, aug 2019.
- [73] D. Kuipers, A. Mehonic, M. Kajita, L. Peter, Y. Fujita, T. Duke, G. Charras, and J. E. Gale. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours. Journal of Cell Science, 127(6) :1229–1241, 2014.
- [74] S. Labarthe, B. Polizzi, T. Phan, T. Goudon, M. Ribot, and B. Laroche. A mathematical model to investigate the key drivers of the biogeography of the colon microbiota. Journal of Theoretical Biology, 462(7) :552–581, 2019.
- [75] M. A. Lancaster and J. A. Knoblich. Organogenesis in a dish : Modeling development and disease using organoid technologies, 2014.
- [76] A. J. Langlands, A. A. Almet, P. L. Appleton, I. P. Newton, J. M. Osborne, and I. S. Näthke. Paneth Cell-Rich Regions Separated by a Cluster of *Lgr5*⁺ Cells Initiate Crypt Fission in the Intestinal Stem Cell Niche. PLoS Biology, 14(6) :1–31, 2016.
- [77] I. Lasiecka. Unified theory for abstract parabolic boundary problems—a semigroup approach. Applied Mathematics and Optimization, 6(1) :287–333, 1980.
- [78] T. Liggett. Interacting Particle Systems. Springer, 2005.

- [79] J. L. Lions and E. Magenes. Non-homogeneous boundary value problems and applications, volume 1 of Die Grundlehren der mathematischen Wissenschaften. Berlin : Springer-Verlag, 1972.
- [80] Y. Litvak, M. X. Byndloss, and A. J. Bäumlér. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. Science, 362(6418) :eaat9076, 2018.
- [81] C. A. Lopez, B. M. Miller, F. Rivera-Chávez, E. M. Velazquez, M. X. Byndloss, A. Chávez-Arroyo, K. L. Lokken, R. M. Tsohis, S. E. Winter, and A. J. Bäumlér. Virulence factors enhance *Citrobacter rodentium* expansion through aerobic respiration. Science, 353(6305) :1249–1253, 2016.
- [82] C. Lopez-Garcia, A. M. Klein, B. D. Simons, and D. J. Winton. Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift. Science, 330(6005) :822–825, 2010.
- [83] P. Michel. Large population and size scale limit of a stochastic particle model. Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 27(03) :581–615, 2017.
- [84] H. Miyoshi, R. Ajima, C. T. Luo, T. P. Yamaguchi, and T. S. Stappenbeck. Wnt5a potentiates TGF- β signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury. Science (New York, N.Y.), 338(6103) :108–113, oct 2012.
- [85] S. Méléard. Modèles aléatoires en ecologie et evolution. Number 77 in Mathématiques & applications. Heidelberg : Springer, Berlin, 2016.
- [86] P. J. Murray, A. Walter, A. G. Fletcher, C. M. Edwards, M. J. Tindall, and P. K. Maini. Comparing a discrete and continuum model of the intestinal crypt. Physical Biology, 8(2) :026011, Apr. 2011.
- [87] T. Naito, C. Mulet, C. De Castro, A. Molinaro, A. Saffarian, G. Nigro, M. Bérard, M. Clerc, A. B. Pedersen, P. J. Sansonetti, and T. Pédrón. Lipopolysaccharide from crypt-specific core microbiota modulates the colonic epithelial proliferation-to-differentiation balance. mBio, 8(5) :1–16, 2017.
- [88] P. A. Neumann, S. Koch, R. S. Hilgarth, E. Perez-Chanona, P. Denning, C. Jobin, and A. Nusrat. Gut commensal bacteria and regional Wnt gene expression in the proximal versus distal colon. American Journal of Pathology, 184(3) :592–599, 2014.
- [89] A. M. Nicholson, C. Olpe, A. Hoyle, A. S. Thorsen, T. Rus, M. Colombé, R. Brunton-Sim, R. Kemp, K. Marks, P. Quirke, S. Malhotra, R. ten Hoopen, A. Ibrahim, C. Lindskog, M. B. Myers, B. Parsons, S. Tavaré, M. Wilkinson, E. Morrissey, and D. J. Winton. Fixation and Spread of Somatic Mutations in Adult Human Colonic Epithelium. Cell Stem Cell, 22(6) :909–918.e8, 2018.
- [90] G. Nigro, R. Rossi, P. H. Commere, P. Jay, and P. J. Sansonetti. The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. Cell Host and Microbe, 15(6) :792–798, 2014.
- [91] G. Nigro and P. J. Sansonetti. Microbiota and Gut Stem Cells Cross-Talks : A New View of Epithelial Homeostasis. Current Stem Cell Reports, 1(1) :48–52, 2015.
- [92] L. Ogiolda, R. Wanke, O. Rottmann, W. Hermanns, and E. Wolf. Intestinal dimensions of mice divergently selected for body weight. The Anatomical Record, 250(3) :292–299, 1998.
- [93] J. M. Osborne, A. G. Fletcher, J. M. Pitt-Francis, P. K. Maini, and D. J. Gavaghan. Comparing individual-based approaches to modelling the self-organization of multicellular tissues. PLoS Computational Biology, 13(2) :1–34, 2017.
- [94] A. M. Patterson and A. J. Watson. Deciphering the complex signaling systems that regulate intestinal epithelial cell death processes and shedding. Frontiers in Immunology, 8(JUL) :1–7, 2017.
- [95] A. Pazy. Semigroups of linear operators and applications to partial differential equations, volume 44. Springer Science & Business Media, 2012.
- [96] T. Pédrón, C. Mulet, C. Dauga, L. Frangeul, C. Chervaux, G. Grompone, and P. J. Sansonetti. A crypt-specific core microbiota resides in the mouse colon. mBio, 3(3) :e00116–12, jul 2012.
- [97] B. Perthame. Transport Equations in Biology. Birkhäuser Basel, Basel, 2007.
- [98] D. Peurichard, F. Delebecque, A. Lorisignol, C. Barreau, J. Rouquette, X. Descombes, L. Cas-teilla, and P. Degond. Simple mechanical cues could explain adipose tissue morphology. Journal of Theoretical Biology, 429 :61–81, Sept. 2017.
- [99] C. S. Potten. Stem cells in gastrointestinal epithelium : numbers, characteristics and death. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences, 353(1370) :821–830, 1998.
- [100] E. M. Purcell. Life at low Reynolds number. American Journal of Physics, 45(1) :3–11, 1977.

- [101] A. J. Quyn, P. L. Appleton, F. A. Carey, R. J. C. Steele, N. Barker, H. Clevers, R. A. Ridgway, O. J. Sansom, and I. S. Näthke. Spindle Orientation Bias in Gut Epithelial Stem Cell Compartments Is Lost in Precancerous Tissue. *Cell Stem Cell*, 6(2) :175–181, feb 2010.
- [102] A. L. Richards, A. L. Muehlbauer, A. Alazizi, M. B. Burns, A. Findley, F. Messina, T. J. Gould, C. Cascardo, R. Pique-Regi, R. Blekhman, and F. Luca. Gut microbiota has a widespread and modifiable effect on host gene regulation. preprint, 2018.
- [103] L. Ritsma, S. I. Ellenbroek, A. Zomer, H. J. Snippert, F. J. De Sauvage, B. D. Simons, H. Clevers, and J. Van Rheeën. Intestinal crypt homeostasis revealed at single-stem-cell level by in vivo live imaging. *Nature*, 507(7492) :362–365, 2014.
- [104] M. J. Rodríguez-Colman, M. Schewe, M. Meerlo, E. Stigter, J. Gerrits, M. Pras-Raves, A. Sacchetti, M. Hornsveld, K. C. Oost, H. J. Snippert, N. Verhoeven-Duif, R. Fodde, and B. M. Burgering. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature*, 543(7645) :424–427, 2017.
- [105] J. Roper and Ö. H. Yilmaz. Metabolic Teamwork in the Stem Cell Niche. *Cell Metabolism*, 25(5) :993–994, 2017.
- [106] D. Sanchez-Gutierrez, M. Tozluoglu, J. D. Barry, A. Pascual, Y. Mao, and L. M. Escudero. Fundamental physical cellular constraints drive self-organization of tissues. *The EMBO Journal*, 35(1) :77–88, 2016.
- [107] R. Sancho, C. A. Cremona, and A. Behrens. Stem cell and progenitor fate in the mammalian intestine : Notch and lateral inhibition in homeostasis and disease. *EMBO reports*, 16(5) :571–81, 2015.
- [108] N. Sasaki, N. Sachs, K. Wiebrands, S. I. J. Ellenbroek, A. Fumagalli, A. Lyubimova, H. Begthel, M. van den Born, J. H. van Es, W. R. Karthaus, V. S. W. Li, C. López-Iglesias, P. J. Peters, J. van Rheeën, A. van Oudenaarden, and H. Clevers. Reg4+ deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+ stem cells in colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(37) :E5399–E5407, sep 2016.
- [109] T. Sato, J. H. Van Es, H. J. Snippert, D. E. Stange, R. G. Vries, M. Van Den Born, N. Barker, N. F. Shroyer, M. Van De Wetering, and H. Clevers. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 469(7330) :415–418, 2011.
- [110] T. Sato, R. G. Vries, H. J. Snippert, M. van de Wetering, N. Barker, D. E. Stange, J. H. van Es, A. Abo, P. Kujala, P. J. Peters, and H. Clevers. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 459(7244) :262–265, may 2009.
- [111] T. Sato, R. G. Vries, H. J. Snippert, M. V. D. Wetering, N. Barker, D. E. Stange, J. H. V. Es, A. Abo, P. Kujala, P. J. Peters, and et al. Single lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 459(7244) :262–265, 2009.
- [112] D. Serra, U. Mayr, A. Boni, I. Lukonin, M. Rempfler, L. Challet Meylan, M. B. Stadler, P. Strnad, P. Papasaikas, D. Vischi, A. Waladt, G. Roma, and P. Liberali. Self-organization and symmetry breaking in intestinal organoid development. *Nature*, 569(7754) :66–72, may 2019.
- [113] A. E. Shyer, T. Tallinen, N. L. Nerurkar, Z. Wei, E. S. Gil, D. L. Kaplan, C. J. Tabin, and L. Mahadevan. Villification : How the gut gets its villi. *Science*, 342(6155) :212–218, 2013.
- [114] H. J. Snippert, L. G. van der Flier, T. Sato, J. H. van Es, M. van den Born, C. Kroon-Veenboer, N. Barker, A. M. Klein, J. van Rheeën, B. D. Simons, and H. Clevers. Intestinal crypt homeostasis results from neutral competition between symmetrically dividing Lgr5 stem cells. *Cell*, 143(1) :134–144, 2010.
- [115] F. Sommer, I. Nookaew, N. Sommer, P. Fogelstrand, and F. B. ?ckhed. Site-specific programming of the host epithelial transcriptome by the gut microbiota. *Genome Biology*, 16(1) :1–15, 2015.
- [116] J. P. Sunter, D. R. Appleton, M. S. de Rodriguez, N. A. Wright, and A. J. Watson. A comparison of cell proliferation at different sites within the large bowel of the mouse. *Journal of Anatomy*, 129(4) :833–842, 1979.
- [117] H. Taylor, J. Campbell, and C. D. Nobes. Ephs and ephrins. *Current Biology*, 27(3) :R90–R95, 2017.
- [118] P. W. Tetteh, O. Basak, H. F. Farin, K. Wiebrands, K. Kretzschmar, H. Begthel, M. Van Den Born, J. Korving, F. De Sauvage, J. H. Van Es, A. Van Oudenaarden, and H. Clevers. Replacement of Lost Lgr5-Positive Stem Cells through Plasticity of Their Enterocyte-Lineage Daughters. *Cell Stem Cell*, 18(2) :203–213, 2016.

- [119] T. Thalheim, P. Buske, J. Przybilla, K. Rother, M. Loeffler, and J. Galle. Stem cell competition in the gut : insights from multi-scale computational modelling. Journal of The Royal Society Interface, 13(121) :20160218, 2016.
- [120] T. Thalheim, M. Quaas, M. Herberg, U.-D. Braumann, C. Kerner, M. Loeffler, G. Aust, and J. Galle. Linking stem cell function and growth pattern of intestinal organoids. Developmental Biology, 433(2) :254–261, jan 2018.
- [121] J. Tomas, J. Reygner, C. Mayeur, R. Ducroc, S. Bouet, C. Bridonneau, J. B. Cavin, M. Thomas, P. Langella, and C. Cherbuy. Early colonizing *Escherichia coli* elicits remodeling of rat colonic epithelium shifting toward a new homeostatic state. ISME Journal, 9(1) :46–58, 2015.
- [122] J. Tomas, L. Wrzosek, N. Bouznad, S. Bouet, C. Mayeur, M. L. Noordine, E. Honvo-Houeto, P. Langella, M. Thomas, and C. Cherbuy. Primocolonization is associated with colonic epithelial maturation during conventionalization. FASEB Journal, 27(2) :645–655, 2013.
- [123] B. Tóth, S. Ben-Moshe, A. Gavish, N. Barkai, and S. Itzkovitz. Early commitment and robust differentiation in colonic crypts. Molecular Systems Biology, 13(1) :902, 2017.
- [124] V. C. Tran. Stochastic particle models for problems of adaptive evolution and for the approximations of statistical Theses, Université de Nanterre - Paris X, Dec. 2006.
- [125] K. Uchiyama, T. Sakiyama, T. Hasebe, M. W. Musch, H. Miyoshi, Y. Nakagawa, T. C. He, L. Lichtenstein, Y. Naito, Y. Itoh, T. Yoshikawa, B. Jabri, T. Stappenbeck, and E. B. Chang. Butyrate and bioactive proteolytic form of Wnt-5a regulate colonic epithelial proliferation and spatial development. Scientific Reports, 6(August) :1–12, 2016.
- [126] M. Van de Wetering, E. Sancho, C. Verweij, W. De Lau, I. Oving, A. Hurlstone, K. Van der Horn, E. Batlle, D. Coudreuse, A. P. Haramis, M. Tjon-Pon-Fong, P. Moerer, M. Van den Born, G. Soete, S. Pals, M. Eilers, R. Medema, and H. Clevers. The β -catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. Cell, 111(2) :241–250, 2002.
- [127] J. H. Van Es, K. Wiebrands, C. López-Iglesias, M. Van De Wetering, L. Zeinstra, M. Van Den Born, J. Korving, N. Sasaki, P. J. Peters, A. Van Oudenaarden, and H. Clevers. Enteroendocrine and tuft cells support *Lgr5* stem cells on Paneth cell depletion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 116(52) :26599–26605, 2019.
- [128] I. M. M. van Leeuwen, G. R. Mirams, A. Walter, A. Fletcher, P. Murray, J. Osborne, S. Varma, S. J. Young, J. Cooper, B. Doyle, J. Pitt-Francis, L. Momtahan, P. Pathmanathan, J. P. Whiteley, S. J. Chapman, D. J. Gavaghan, O. E. Jensen, J. R. King, P. K. Maini, S. L. Waters, and H. M. Byrne. An integrative computational model for intestinal tissue renewal. Cell Proliferation, 42(5) :617–636, oct 2009.
- [129] Wikipedia contributors. Epithelium — Wikipedia, the free encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Epithelium&oldid=865690395>, 2018. [Online; accessed 26-October-2018].

Titre: Modélisation du dialogue hôte-microbiote au voisinage de l'épithélium de l'intestin distal

Mots clés: modèle individu-centré, physiologie, modélisation multi-échelle, microbiote intestinal, processus stochastiques, équations aux dérivées partielles.

Résumé: La physiologie et la santé de l'Homme dépendent des activités des cellules humaines, mais aussi de celle du microbiote intestinal, et de leurs interactions. Chez les Mammifères, l'épithélium intestinal est structuré en un nombre extrêmement élevé d'invaginations appelées cryptes. La crypte intestinale est l'unité la plus simple du dialogue hôte-microbiote. Les dimensions de la crypte (quelques centaines de cellules) et les nombreuses connaissances accumulées sur son fonctionnement incitent à en faire une modélisation détaillée. Nous avons construit un modèle individu-centré des cellules épithéliales interagissant avec des espèces chimiques issues de l'activité du microbiote, sous la forme d'un processus markovien déterministe par morceaux. Ce modèle prend en compte: les interactions liées au contact entre cellules voisines (mécaniques notamment) ; la prolifération, la différenciation et la mort

cellulaire régulées spatialement ou par les concentrations des espèces chimiques; des espèces chimiques diffusant dans la lumière de la crypte et réagissant avec les cellules. La convergence du modèle individu-centré stochastique vers un modèle déterministe sous l'hypothèse d'une grande population est démontrée. Un second modèle limite est dérivé formellement lorsque la taille des cellules épithéliales tend vers 0. Ces modèles alternatifs permettent de réaliser des simulations beaucoup plus rapides, afin d'éclairer le fonctionnement du modèle individu-centré ou de le coupler à un modèle du côlon complet. Ces trois modèles sont implémentés, la convergence des modèles est illustrée numériquement, et les simulations du modèle individu-centré sont analysées et montrent que l'on reproduit qualitativement le fonctionnement de la crypte intestinale.

Title: Modelling the host-microbiota cross-talk near the distal intestinal epithelium

Keywords: individual-based model, physiology, multiscale modelling, intestinal microbiota, stochastic processes, partial differential equations.

Abstract: Human health and physiology rely both on human cells activity and on intestinal microbiota activity, as well as on their interactions. In Mammals, the intestinal epithelium is very densely folded, and the smallest fold is called the intestinal crypt. It is also the simplest unit of the host-microbiota crosstalk. The size of a crypt, which is made of approximately 700 cells, and the detailed knowledge that we have of its functioning are amenable to build a detailed mathematical model. We constructed an individual-based model of epithelial cells interacting with chemicals produced by the microbiota which diffuse in the crypt lumen. This model is formalised as a piecewise deterministic Markov process. It accounts for: local interactions due to cell contact (among which are mechanical in-

teractions); cell proliferation, differentiation and extrusion which are regulated spatially or by chemicals concentrations; chemicals diffusing and reacting with cells. We demonstrate the convergence of the stochastic individual-based model to a deterministic model under the assumption of large population. A second limit model is obtained formally when the size of cells goes to 0. We aim at obtaining deterministic limit model because they can be simulated much faster, and can be used to improve understanding of the stochastic model or can be coupled with a model of the whole colon. The three models are implemented, convergence of models is shown numerically, and simulations of the individual-based model are analysed to show that qualitative behaviour of the crypt is reproduced.