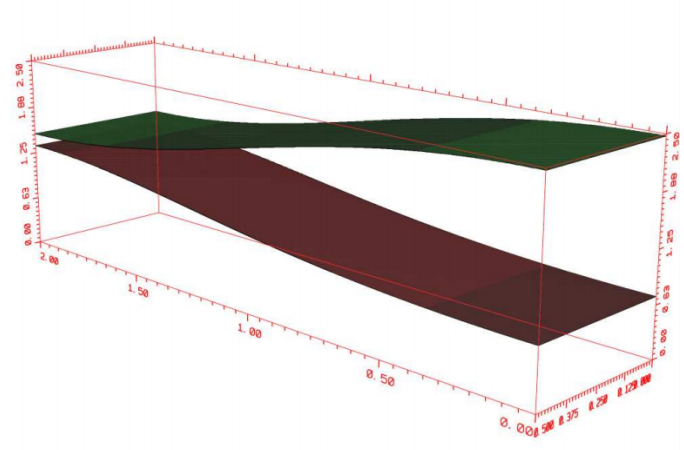
Institut Camille Jordan
UMR 5208 du CNRS

Contributions en dynamique de populations



Thomas Lepoutre

Habilitation à diriger des recherches

Université Claude Bernard Lyon 1

Université Claude Bernard Lyon 1
École doctorale **InfoMath**, ED 512
Spécialité : **Mathématiques**
N. d'ordre 022-2017

Contributions en dynamique de populations

Habilitation à diriger des recherches

Soutenue publiquement le 24 avril 2017 par

Thomas Lepoutre

devant le Jury composé de :

M. Mostafa Adimy	DR Inria Lyon	Examinateur
Mme Assia Benabdallah	PR, U. Aix Marseille	Rapporteur
M. Ansgar Jüngel	PR, TU Vienne	Rapporteur
M. Frédéric Lagoutière	PR, UCBL, Lyon	Examinateur
M. Benoît Perthame	PR, UPMC, Paris	Examinateur
M. Hatem Zaag	DR CNRS, Paris	Rapporteur

Remerciements

La décision de passer mon habilitation est le fruit de longues tergiversations (il y a des témoins). Fort heureusement les membres du jury se sont décidés plus vite que moi. Un grand merci à Assia Benabdallah, Ansgar Jüngel et Hatem Zaag d'avoir rapporté mes travaux. Benoît Perthame a guidé il y a maintenant longtemps mes premiers pas dans la recherche. Je suis honoré qu'il soit à nouveau présent à ma soutenance sept ans (déjà) plus tard. Sans Mostafa Adimy, je ne serais sans doute pas revenu à Lyon. Merci de m'avoir intégré dans l'équipe DRACULA. J'avais déjà croisé Frédéric Lagoutière pendant ma thèse (son HDR est probablement la première à laquelle j'ai assisté) et c'est maintenant un collègue avec qui j'ai le grand plaisir d'enseigner.

Une fois le jury salué, il me faut passer aux deux principaux responsables de cette habilitation. Après tout, si je veux pouvoir diriger des recherches, c'est bien à cause d'Alvaro et Apollos. J'espère que mes deux cobayes n'auront pas trop souffert. J'ai de mon côté beaucoup appris grâce à eux. Merci aux codirecteurs, Samuel, Hugues et Vincent.

Je m'estime extrêmement chanceux quant à mon environnement de travail. C'est avant dû aux collègues qui le constituent. Une petite dédicace à Fabien qui m'a poussé à habiliter et a relu avec attention les brouillons de ce manuscrit. Un coucou à Céline qui a la patience de m'expliquer beaucoup de choses en statistiques, à Laurent qui apporte toujours de nouveaux sujets et à Olivier pour son engagement dans l'interdisciplinarité. Merci à tous les membres de Dracula en général. A l'antenne il y a aussi des plus jeunes que moi (on vieillit...) et même certains qui ont subi mes cours (et sont malgré tout restés comme Aurélien, Loïc, Loïs, Simon ou Ulysse). Il y a tout plein de non matheux avec qui on peut encadrer des thèses, organiser un séminaire commun, avoir des discussions de bon goût, faire une fête de Noël ou un barbecue. On peut réussir à implanter l'AGOS à l'antenne (merci David). Merci à vous tous et en particulier à Caro qui y est pour beaucoup.

J'ai fait peu d'enseignement, mais ça s'est toujours bien passé et les coéquipiers que j'ai eu y sont pour beaucoup. Merci à Vincent, Élise, Léon, Sylvain et Frédéric.

Je remercie tous ceux qui ont la patience de travailler avec moi. Vincent Calvez m'a entraîné dans les aventures de la polarisation puis des modèles de sélection (on a soumis nos réflexions communes dès ... 2017). Ça m'a permis de commencer à travailler avec les deux Nicolas M. ce qui est un plaisir sans cesse renouvelé. Des discussions avec Laurent et Ayman m'ont permis de continuer à diffuser de façon croisée. Ariane nous accompagne depuis et j'espère bien que ça va continuer. Un grand merci à Michel pour son estimation de dualité mais surtout pour nos séances de travail avec Guillaume. Merci à Salome de m'avoir accueilli plusieurs fois à Santiago.

J'essaie de me mettre à faire des biomaths pour de vrai, avec des données et tout. C'est surtout grâce à Doron Levy et Franck Nicolini. J'espère continuer à travailler longtemps avec eux.

Je considère que l'organisation d'événements est beaucoup moins pénible quand elle est partagée avec les bonnes personnes. Un énorme merci aux aventuriers des écoles Proba-EDP pour la bio : Camille, Pierre, Vincent et Gaël. Je passe la main en espérant que d'autres poursuivront. Merci à Thierry et Sylvie pour EQUADIFF (et à Morgane avec qui on a découvert Sciencesconf).

Depuis mon arrivée à Lyon, je me suis investi dans la vulgarisation. C'est un peu à cause de Régis que je participe à l'organisation de Mathαlyon (vivent les ponts de Konigsberg). Merci à lui (et à Fabien V. que j'ai remplacé à cette tâche). Et surtout un grand merci à tous les intervenants !

Pas mal de choses indispensables auraient beaucoup moins bien fonctionné dans ma recherche sans l'aide précieuse de Laurent A., Vincent F., Maria, Céline L., Aurélie, Carine, Séverine et Louise. Merci pour votre patience et votre aide pour les contrats, les sites webs et tout le reste.

Une petite dédicace à des gens qui ne la liront sans doute pas. J'ai eu le bonheur voici quelques années de participer à Opération Postes. Continuez inlassablement.

Il manque sans doute plein de mercis. Mes excuses à tous ceux que je n'ai pas cités. Les gens formidables n'ont qu'à être moins nombreux et je n'en oublierai plus.

Enfin, un dernier merci à ceux qui me supportent au quotidien. A mes deux rejetons Arthur et Noémie mais surtout à Delphine.

A Delphine, Arthur et Noémie.

Table des matières

Introduction et présentation des travaux

1 Modèles de diffusion croisée 3
2 La polarisation (modèles de type Keller Segel) 4
3 Equations de renouvellement pour la sous-diffusion 4
4 Modélisation en leucémie myéloïde chronique 4

Chapitre 1
Diffusions croisées

1.1 Introduction 7
1.2 Généralisation de la structure d'entropie 10
1.3 Les estimations de dualité 14
1.3.1 Le lemme de dualité 14
1.3.2 Bootstrap des estimations de dualité 15
1.3.3 Extension au semi-discret en temps 17
1.4 Construction de solutions 17
1.4.1 Approche orienté entropie : le cas x^s avec $s \leq 1$ 18
1.4.2 Approche orientée dualité 19
1.4.3 L'étape délicate $\tau \to 0$. 21
1.5 Autres travaux sur la diffusion croisée 23
1.6 Principales questions et perspectives 24
1.6.1 Termes de réactions 24
1.6.2 Quelques perspectives sur la construction de solutions 25
1.6.3 Passage de modèles régularisées aux modèles locaux 25
1.6.4 Les cas pathologiques 26
1.6.5 Solutions régulières 26

Chapitre 2
Modèles de polarisation cellulaire

2.1 Introduction aux modèles et aux équations 27
2.1.1 Modèle où les cellules sont vues comme des demi-droites 29
2.1.2 Masses critiques et équilibres 30
2.2 Principe de comparaison-concentration 30
2.2.1 Principe général 30
2.2.2 Application 1 : explosion pour (2.3) en masse surcritique 32
2.2.3 Application 2 : bistabilité (version non quantitative) dans le cas de (2.5) 33
2.3 Dissipation d'entropie et inégalités fonctionnelles 34
2.3.1 Rappel des deux inégalités fonctionnelles Log-Sob et HWI 34
2.3.2 Quantification de la convergence vers l'équilibre stable dans le modèle de dialogue 36
2.3.3 Convergence vers l'équilibre dans (2.3), cas critique 37
2.3.4 Convergence vers un profil autosimilaire dans les cas sous critiques 38
2.4 Explosion pour un modèle de dialogue presque 2d 41
2.5 Perspectives 42

Chapitre 3
Equations de renouvellement pour la diffusion anormale

3.1 Introduction 45
3.2 Convergence en variables autosimilaires 46
3.3 Perspectives 48

Chapitre 4
Modélisation en leucémie myeloide chronique

4.1 Introduction 51
4.1.1 Modélisation de l'effet de la réponse immunitaire 54
4.1.2 Etude de la réponse au traitement en temps long 58
4.2 Perspectives 61

Références

Introduction

Introduction et présentation des travaux

Parcours

J'ai effectué ma thèse entre septembre 2007 et décembre 2009 au sein du laboratoire Jacques Louis Lions et de l'équipe projet commune Inria Bang sous la direction de Jean Clairambault, Stéphane Gaubert et Benoît Perthame. Elle était intitulé Analyse et modélisation de phénomènes de croissance et mouvement issus de la biologie. Mes thématiques étaient principalement l'étude de propriétés de la valeur propre dominante dans des modèles de dynamique de populations structurées en âge. J'ai aussi commencé dès ma thèse à m'intéresser aux problèmes de diffusion croisée.

J'ai eu l'opportunité d'être recruté dès la sortie de ma thèse en tant que chargé de recherches Inria à Lyon dans l'équipe Dracula qui se finalisait (elle a officiellement été créé en 2011), équipe commune à l'Institut Camille Jordan.

Le document suivant a pour but de présenter une synthèse (non exhaustive) des travaux effectués et en cours pour certains depuis mon recrutement en 2010. Je mettrai ici l'accent sur mes contributions concernant

- la diffusion croisée,
- les équations de type Keller Segel intervenant en dynamique de polarisation des levures,
- les équations de renouvellement intervenant dans la sous-diffusion,
- la modélisation en leucémie myéloïde chronique.

Les trois premières sont plus axées EDP linéaires ou nonlinéaires et ont en commun l'utilisation de structure d'entropie soit pour établir l'existence globale de solutions faibles, soit pour étudier le comportement en temps long. La dernière partie, assez différente est menée en collaboration avec un clinicien sur des données de patients.

1 Modèles de diffusion croisée

Une partie importante de mes travaux a concerné l'étude de systèmes dits de diffusion croisée (cross diffusion pour les anglophiles). Ce type de système a été introduit par les

japonais Shigesada, Kawasaki et Terramoto dans [SKT79] et sous sa version généralisée prend la forme suivante

$$\begin{cases} \partial_t u_i - \Delta(p_i(u_1 \dots u_I)u_i) = u_i r_i(u_1 \dots u_I) \quad i = 1 \dots I, \quad x \in \Omega, \\ \partial_n(p_i(u_1 \dots u_I)u_i) = 0, \quad sur \quad \partial\Omega. \end{cases}$$

Une des motivations est d'introduire un mécanisme menant à la ségrégation entre les espèces. Nous nous focaliserons sur le cas où une structure d'entropie est présente, permettant d'obtenir des estimations de type gradient. Le coeur des résultats est l'obtention de solutions faibles globales lorsque la structure d'entropie peut être combinée à des estimations de type dualité.

2 La polarisation (modèles de type Keller Segel)

En 2012, ma participation à l'ANR MODPOL de Vincent Calvez m'a amené à un séjour parisien de longue durée dans le bureau de Nicolas Meunier. J'ai eu la chance de collaborer (et de collaborer encore) avec lui et son étudiant, aujourd'hui docteur, Nicolas Muller. Nous nous sommes intéressés à des systèmes de type drift-diffusion ou la force de drift représente l'attraction par les microtubules ou les filaments d'actine. J'ai pu ainsi regarder des problèmes de convergence en temps long via des méthodes d'entropie pour des modèles de type Keller-Segel.

3 Equations de renouvellement pour la sous-diffusion

Dans le cadre de la thèse d'Alvaro Mateos Gonzales (co-encadré avec Hugues Berry et Vincent Calvez), nous avons étudié des équations de renouvellement intervenant en sous diffusion. Cela modélise des déplacements où le déplacement quadratique moyen se comporte en t^μ avec $\mu < 1$ au lieu de t (comme dans l'habituel mouvement brownien). Ceci nous a amenés à regarder une équation de renouvellement au final sans espace mais qui possède un comportement asymptotique intéressant.

$$\begin{cases} \partial_t n(t,a) + \partial_a n(t,a) + \frac{\mu}{1+a} n(t,a) = 0, \ a > 0, \\ n(t,0) = \displaystyle\int_0^\infty \frac{\mu}{1+a} n(t,a) da. \end{cases}$$

Dans le cas $\mu < 1$, le comportement asymptotique est autosimilaire. Nous avons obtenu pour cette équation une quantification fine de ce comportement asymptotique qui pourra être utile dans des travaux futurs.

4 Modélisation en leucémie myéloïde chronique

Avec Doron Levy de l'université du Maryland nous nous sommes intéressés à la leucémie myéloïde chronique. Cette collaboration a commencé lors d'un séjour à l'université du Maryland dans le cadre du programme explorateur d'Inria. Nous avons prolongé nos échanges par le biais d'un programme équipes associées 'Modelling Leukemia'[1]. Motivés

[1] `http://dracula.univ-lyon1.fr/modelling_leukemia.php`

par ce soutien, nous avons contacté un clinicien lyonnais. L'accueil du Dr Franck Nicolini des Hospices Civils de Lyon a été au delà de mes espérances puisqu'il nous permet de travailler sur les données de patients réels. Ceci nous a amenés à étudier des modèles d'apparence plus simples mais avec un objectif plus concret et plus direct. Nous avons proposé dans [A11] un modèle pour expliquer les oscillations résiduelles chez les patients sous traitements via l'intervention du système immunitaire. Sur ce thème, je co-encadre avec Samuel Bernard la thèse d'Apollos Besse.

Travaux

Le manuscrit sera principalement axé sur les travaux [P1 ; A16 ; P3 ; A11 ; A12 ; A8 ; P4 ; A10] Les travaux [A2 ; A3 ; A4 ; A9 ; A13] sont (pour certains seulement partiellement) issus de ma thèse. Les travaux [P1 ; P4] ont été soumis et [P2 ; P3] sont proches de l'être.

Prépublications et travaux en cours

[P1] A. Besse, G. D. Clapp, S. Bernard, F. E. Nicolini, D. Levy et T. Lepoutre. "Stability Analysis of a Model of interaction between the Immune System and Cancer Cells in CML".

[P2] E. Bouin, T. Bourgeron, V. Calvez, O. Cotto, T. Lepoutre et O. Ronce. "Equilibria of quantitative genetics models beyond the Gaussian approximation. Application to maladaptation in age-structured populations. Comparative analysis of asexual and sexual reproduction".

[P3] V. Calvez, T. Lepoutre, N. Meunier et N. Muller. "Models for cell-cell communication".

[P4] T. Lepoutre et A. Moussa. "Entropic structure and duality for multiple species cross-diffusion systems". preprint. Sept. 2016.

Publications parues dans des journaux avec comité de lecture

[A1] M. Bendahmane, T. Lepoutre, A. Marrocco et B. Perthame. "Conservative cross diffusions and pattern formation through relaxation". In : *Journal de Mathématiques Pures et Appliqués* 92.6 (mai 2009), p. 651–667.

[A2] J. Clairambault, S. Gaubert et T. Lepoutre. "Comparison of Perron and Floquet Eigenvalues in Age Structured Cell Division Cycle Models". In : *Math. Model. Nat. Phenom.* 4.3 (2009), p. 183–209.

[A3] M. Doumic, T. Goudon et T. Lepoutre. "Scaling limit of a discrete prion dynamics model". In : *Commun. Math. Sci.* Volume 7, Issue 4 (2009), p. 839–865.

[A4] J. Clairambault, S. Gaubert et T. Lepoutre. "Circadian rhythm and cell population growth". In : *Math. Comput. Modelling* 53 (2011), p. 1558–1567.

[A5] R. El Cheikh, T. Lepoutre et S. Bernard. “Modeling Biological Rhythms in Cell Populations”. In : *Math. Model. Nat. Phenom.* 7 (06 2012), p. 107–125.

[A6] T. Lepoutre, M. Pierre et G. Rolland. “Global Well-Posedness of a Conservative Relaxed Cross Diffusion System”. In : *SIAM Journal of Mathematical Analysis* 44.3 (2012), p. 1674–1693.

[A7] F. Billy, J. Clairambault, O. Fercoq, S. Gaubert, T. Lepoutre, T. Ouillon et S. Saito. “Synchronisation and control of proliferation in cycling cell population models with age structure”. In : *Mathematics and Computers in Simulation* 96 (2014), p. 66–94.

[A8] L. Desvillettes, T. Lepoutre et A. Moussa. “Entropy, Duality, and Cross Diffusion”. In : *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 46.1 (2014), p. 820–853.

[A9] T. Lepoutre et S. Martinez. “Steady state analysis for a relaxed cross diffusion model”. Anglais. In : *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series A* 2 (2014), p. 613–633.

[A10] T. Lepoutre, N. Meunier et N. Muller. “Cell polarisation model: The 1D case”. In : *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées* 101.2 (fév. 2014), p. 152–171.

[A11] G. D. Clapp, T. Lepoutre, R. El Cheikh, S. Bernard, J. Ruby, H. Labussière-Wallet, F. E. Nicolini et D. Levy. “Implication of the Autologous Immune System in BCR-ABL Transcript Variations in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Treated with Imatinib.” eng. In : *Cancer Res* 75.19 (oct. 2015), p. 4053–4062.

[A12] L. Desvillettes, T. Lepoutre, A. Moussa et A. Trescases. “On the Entropic Structure of Reaction-Cross Diffusion Systems”. In : *Communications in Partial Differential Equations* 40.9 (2015), p. 1705–1747.

[A13] S. Gaubert et T. Lepoutre. “Discrete limit and monotonicity properties of the Floquet eigenvalue in an age structured cell division cycle model”. English. In : *Journal of Mathematical Biology* (2015), p. 1–41.

[A14] H. Berry, T. Lepoutre et Á. M. González. “Quantitative Convergence Towards a Self-Similar Profile in an Age-Structured Renewal Equation for Subdiffusion”. In : *Acta Applicandae Mathematicae* 145.1 (2016), p. 15–45.

[A15] G. D. Clapp, T. Lepoutre, F. E. Nicolini et D. Levy. “BCR-ABL transcript variations in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on imatinib first-line: Possible role of the autologous immune system”. In : *OncoImmunology* 5.5 (jan. 2016), e1122159.

[A16] A. Besse, T. Lepoutre et S. Bernard. “Long-term treatment effects in chronic myeloid leukemia.” In : *Journal of Mathematical Biology* (2017).

Chapitre 1

Diffusions croisées

1.1 Introduction

La partie qui suit traite essentiellement de mes contributions dans le domaine de la diffusion croisée. Les modèles de diffusion croisée (au moins dans l'esprit d'application à l'écologie que nous avons en tête ici) ont pour but de modéliser l'interaction entre des espèces ayant une tendance à s'éviter. Ces équations sont de type paraboliques (dégénérées) et l'exemple le plus fameux est le système dit SKT (Shigesada Kawasaki et Terramoto) introduit dans [SKT79]. Il se présente sous la forme suivante : étant données deux espèces que nous noterons 1 et 2, nous supposerons qu'il existe des interactions de type compétition entre les deux espèces (terme de réaction) et, ce qui est nouveau, une interaction au sein même du mouvement. Dans un ouvert Ω de $\mathbb{R}^d$ que nous supposerons aussi régulier que nécessaire (afin que les régularités elliptique et parabolique ne rencontrent pas de difficultés liées à la forme de la frontière), les densités de population évoluent selon le modèle :

$$\begin{cases} \partial_t u_1 - \Delta[(d_1 + a_{11}u_1 + a_{12}u_2)u_1] = f_1(u_1, u_2), \\ \partial_t u_2 - \Delta[(d_2 + a_{21}u_1 + a_{22}u_2)u_2] = f_2(u_1, u_2), \\ \partial_n u_1 = \partial_n u_2 = 0, \quad \text{sur } \partial\Omega. \end{cases} \tag{SKT}$$

On discutera peu ici de la forme des termes de réactions. On se place typiquement dans le cas $f_i = u_i(1 - u_1 - u_2)$. Ceci nous permettra en particulier d'avoir les estimations de dualité. De plus en l'absence de couplage à l'intérieur du laplacien ($a_{ij} = 0$ pour tout i, j), cela permet d'avoir un principe du maximum sur chaque équation séparément. Les difficultés n'ont pas vocation à venir des termes de réaction. Comme les termes de réaction ne sont pas au coeur de la structure d'entropie qui m'intéresse, supposons désormais

$$f_i = 0.$$

Les théorèmes seront présentés dans ce cadre même si pour la plupart une version avec réaction existe.

On peut voir ce système sous une forme vectorielle en notant $U = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix}$,

$$\partial_t U = \Delta A(U) = \operatorname{div}\left(D(A)(U)\nabla U\right).$$

Notons au passage que les systèmes de diffusion croisée ne se limitent pas à cette forme $\Delta A(U)$ mais cette structure sera importante pour l'utilisation des estimations de dualité. La difficulté essentielle vient du caractère non parabolique du système. Dans le cas SKT, on a

$$D(A)(U) = \begin{pmatrix} d_1 + 2a_{11}u_1 + a_{12}u_2 & a_{12}u_1 \\ a_{21}u_2 & a_{21}u_1 \quad d_2 + 2a_{22}u_2 + a_{21}u_1 \end{pmatrix}$$

qui n'est pas forcément elliptique pour tout U. Plaçons-nous dans le cas $a_{ii} = 0, d_i = 1$, et $a_{ij} = 1$ pour $i \neq j$. En regardant la partie symétrique de A qui détermine son ellipticité ou non, on a

$$\det\left(\frac{DA + DA^T}{2}\right) = (1+u)(1+v) - \frac{(u+v)^2}{4}.$$

Ce déterminant peut devenir négatif. Si on fixe u (à 1 par exemple), on obtient une fonction de v qui devient négative pour les v grands. L'énergie L^2 n'est donc pas dissipée comme dans le cas de la chaleur. Cependant, la matrice $DA(U)$ est dite normalement elliptique, ses valeurs propres sont bien localisées dans $Re(z) > 0$. Toute une partie de la littérature, en particulier sur les solutions classiques, cherche à transformation près, à rendre cette matrice elliptique (ce qui amène une énergie L^2). Concernant les solutions classiques, l'existence vient essentiellement du théorème d'Amann [Ama88 ; Ama90a ; Ama90b] qui permet d'obtenir l'existence et unicité locale de solutions en temps court en utilisant le caractère normalement parabolique du système pour des données initiales $W^{1,p}$ où $p > d$. La condition de structure clef derrière tous ces résultats est la suivante :

$$\forall U > 0, \quad Sp(DA(U)) \subset \{z, \quad Re(z) > 0\}. \tag{1.1}$$

Dans tout ce qui suit, cette hypothèse sera faite (et renforcée). Dans le cas SKT, c'est bien le cas puisqu'on a

$$\begin{aligned} &Tr(DA(U)) > 0, \\ &\det(DA(U)) = (d_1 + 2a_{11}u_1 + a_{12}u_2)(d_2 + 2a_{22}u_2 + a_{21}u_1) - a_{12}u_1a_{21}u_2 > 0, \end{aligned}$$

ce qui assure que (1.1) est bien satisfaite. L'existence locale est obtenue sous ces hypothèses, c'est la globalité qui est le point difficile (depuis les travaux d'Amann tout du moins). Pour obtenir cette dernière il faut prouver un contrôle sur $\|(u,v)(t)\|_{W^{1,p}}$. C'est même une alternative : soit cette norme explose en temps fini soit la solution est globale. On peut obtenir ceci de plusieurs façon : soit en renforçant la self-diffusion (en augmentant les a_{ii}), soit en affaiblissant le couplage, et c'est souvent ce qui fournit l'estimation qui permet d'obtenir la globalité de solutions fortes. Une autre approche consiste à s'intéresser au cas où le couplage est faible ($a_{21} = 0$) ce qu'on appelle les systèmes triangulaires. Typiquement, on y gagne un principe du maximum sur l'équation faiblement couplée (sur u_2), qui nous permet d'avoir des propriétés de régularité plus forte (sur u_2) qu'on réutilise ensuite dans l'équation avec le couplage fort. C'est ce type d'approche qui prévaut dans [CLY04 ; Deu87 ; HNP15 ; Kim84 ; LNW98 ; LW15 ; LZ05 ; Tuo08 ; Wan05]. A noter le cas de [DT15] où les estimations de dualité (dont nous reparlerons très vite) sont utilisées de façon fortes.

La structure d'entropie : le cas SKT

Un important jalon pour l'étude des solutions faibles de SKT a été posé par Chen et Jüngel dans les années 2000 [CJ06 ; CJ07]. Ces auteurs ont en effet mis en évidence une structure générale sous-jacente à SKT : l'entropie. En effet, toujours dans un domaine borné, pour les solutions positives, on peut réécrire formellement, le système SKT de la façon suivante :

$$\begin{aligned}\partial_t U &= \operatorname{div}\begin{pmatrix} d_1+2a_{11}u_1+a_{12}u_2 & a_{12}u_1 \\ a_{21}u_2 & a_{21}u_1 \quad d_2+2a_{22}u_2+a_{21}u_1\end{pmatrix}\nabla\begin{pmatrix}u_1\\u_2\end{pmatrix}\\ &= \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{(d_1+2a_{11}u_1+a_{12}u_2)u_1}{a_{21}u_1} & u_1u_2 \\ u_1u_2 & \frac{(d_2+2a_{22}u_2+a_{21}u_1)u_2}{a_{12}u_2}\end{pmatrix}}_{S(u)}\nabla\begin{pmatrix}a_{21}\log u_1\\ a_{12}\log u_2\end{pmatrix}.\end{aligned}$$

En multipliant par le vecteur $(a_{21}\log u_1\ a_{12}\log u_2)$ on a l'estimation

$$\begin{aligned}&\frac{d}{dt}\int_\Omega a_{21}(u_1\log u_1-u_1+1)+a_{12}(u_2\log u_2-u_2+1)\\ &+\int_\Omega \nabla\begin{pmatrix}a_{21}\log u_1\\ a_{12}\log u_2\end{pmatrix}\begin{pmatrix} \frac{(d_1+2a_{11}u_1+a_{12}u_2)u_1}{a_{21}u_1} & u_1u_2 \\ u_1u_2 & \frac{(d_2+2a_{22}u_2+a_{21}u_1)u_2}{a_{12}u_2}\end{pmatrix}\nabla\begin{pmatrix}a_{21}\log u_1\\ a_{12}\log u_2\end{pmatrix}=0\end{aligned}$$

La généralisation de cette structure est au coeur des travaux que nous avons menés avec Laurent Desvillettes, Ayman Moussa et Ariane Trescases.

Pour des raisons de lisibilité, fixons nous arbitrairement $a_{12}=a_{21}=1$. Cette structure permet d'obtenir un contrôle sur des gradients qui donnera de la compacité et permettra ensuite de construire des solutions faibles. On aboutit au résultat

Théorème (Chen et Jüngel [CJ06])**.** *Soit Ω un domaine borné et régulier de $\mathbb{R}^d$, on note $s=1+\frac{d^2}{2d+2}, r=\frac{2d+2}{2d+1}$, on se donne des données initiales u_i^0 satisfaisant*

- $u_i^0\geq 0$
- $\int_\Omega u_i^0\log u_i^0<+\infty$ *(entropie finie).*

Alors il existe une solution faible globale $u_1,u_2\geq 0$ au problème et elle vérifie

$$\begin{aligned}&\partial_t u_i\in L^1_{loc}(0,\infty;(H^s(\Omega))'),\\ &u_1u_2\in L^r_{loc}(0,\infty;W^{1,r}(\Omega)),\\ &u_i\in L^{4/3}_{loc}(0,\infty;W^{1,4/3}(\Omega)),\\ &\int_\Omega u_i\log u_i\leq\int_\Omega u_i^0\log u_i^0.\end{aligned}$$

La dernière inégalité se remplace par une croissance contrôlée de l'entropie en présence de réaction.

1.2 Généralisation de la structure d'entropie

Nous nous plaçons dans le cadre formel suivant :

- conditions de Neumann au bord,
- l'ouvert Ω sera pris aussi régulier que nécessaire (nous ne sommes pas intéressé par les questions liées à sa régularité), pour fixer les idées on peut le supposer C^∞, (ce n'est pas optimal car en pratique, ce qu'il nous faut, c'est assez de régularité pour avoir la régularité elliptique identique à celle d'un domaine C^∞ source L^p donne solution dans $W^{2,p}$ pour tout $p \neq 1, +\infty$),
- les systèmes sont de la forme

$$\begin{cases} \partial_t u_i - \Delta p_i(U) u_i = 0, \quad x \in \Omega, \\ \partial_n (p_i(U) u_i) = 0, \quad \text{sur } \partial\Omega, \\ U^0 \in L^1(\Omega; \mathbb{R}_+^I), \text{ donné.} \end{cases} \tag{1.2}$$

Nous donnerons les exemples pour $I = 2$ (pour des soucis de lisibilité) mais certains théorèmes seront énoncés pour I général. Fixons quelques hypothèses qui seront toujours exigées sur les p_i

$$p_i \in C^0(\mathbb{R}_+^I, \mathbb{R}_+) \cap C^1((\mathbb{R}_+^*)^I, \mathbb{R}_+), \quad \inf_{\mathbb{R}_+^I} p_i \geq \nu > 0. \tag{1.3}$$

On rappelle à toute fins utiles que dans ce cadre, pour la réécriture vectorielle du système en $\partial_t U - \Delta A(U) = 0$, A correspond à l'application

$$\begin{aligned} A : & \mathbb{R}_+^I \to \mathbb{R}_+^I \\ & U \mapsto (p_i(U) u_i)_{1 \leq i \leq I}. \end{aligned}$$

On définit alors le cadre suivant pour généraliser la notion d'entropie.

Définition 1.2.1. *On considère le système* (1.2) *vu sous la forme vectorielle*

$$\partial_t U - \Delta A(U) = 0.$$

Soit

$$\mathcal{H} : (\mathbb{R}_+^*)^I \mapsto \mathbb{R}_+,$$

une fonction convexe C^2. On dit que $\mathcal{H}$ est une entropie pour le système si

$$\forall X \in \mathbb{R}^I, \forall U \in (\mathbb{R}_+^*)^I, X(D^2\mathcal{H}(U) DA(U)) X \geq 0.$$

En pratique nous supposerons une inégalité non dégénérée (stricte dès que $X \neq 0$). Notons que dans ce dernier cas, cela implique (1.1). On a alors formellement, en multipliant l'équation par le vecteur $D\mathcal{H}(U)$

$$\frac{d}{dt} \int_\Omega \mathcal{H}(U) + \int_\Omega \nabla U (D^2\mathcal{H}(U) DA(U)) \nabla U = 0.$$

Dans le cas strictement convexe, où l'on a $D^2\mathcal{H}$ inversible, nous écrirons souvent directement la forme qui implique le vecteur des variables entropiques $\mathcal{H}'(U)$, soit, sous la forme la plus générale

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega \mathcal{H}(U) + \int_\Omega \nabla\mathcal{H}'(U)(DA(U)(D^2\mathcal{H}(U))^{-1})\nabla\mathcal{H}'(U) = 0.$$

Dans le cas SKT par exemple, on a $\mathcal{H}(U) = u_1 \log u_1 - u_1 + 1 + u_2 \log u_2 - u_2 + 1$. A travers des exemples nous allons regarder ce que l'entropie n'apporte pas toujours et comment utiliser une autre structure présente dans ces équations. Nous allons examiner plusieurs cas pour deux espèces avec des p_i de la forme

$$p_1 = d_1 + a_2(u_2), \quad p_2 = d_2 + a_1(u_1).$$

On suppose également $a_i(0) = 0, a_i' > 0$ (on met toute la diffusion naturelle dans d_i et le couplage dans a_i). On est donc ici sans self diffusion, ce qu'on fera dans tout ce qui suit (plus à nouveau pour la lisibilité que parce que ça poserait problème). La matrice DA est donnée par

$$DA(U) = \begin{pmatrix} d_1 + a_2(u_2) & u_1 a_2'(u_2) \\ u_2 a_1'(u_1) & d_2 + a_1(u_1) \end{pmatrix}.$$

Une première remarque : comme on a toujours ici $Tr(DA(U) > 0)$, le caractère normalement elliptique (valeurs propres dans $Re(z) > 0$) est alors conditionné à la positivité du déterminant sur $\mathbb{R}^2_+$, c'est à dire

$$((d_1 + a_2(u_2))(d_2 + a_1(u_1)) - u_1 u_2 a_1'(u_1) a_2'(u_2) \geq 0.$$

Pour la suite, on se placera souvent dans le cadre un peu plus restrictif suivant.

Exemple 1.2.2. *On se place dans le cas à deux espèces. On suppose que $p_i = d_i + a_j(u_j)$ avec $d_i > 0, a_j' > 0$, alors (1.1) est satisfaite dès que*

$$a_1(u_1)a_2(u_2) - u_1 u_2 a_1'(u_1) a_2'(u_2) \geq 0.$$

C'est en particulier le cas

- *si les a_i sont tous deux concaves croissants, par exemple si on a $a_i(u_i) = u_i^{s_i}$ avec $s_1 < 1, s_2 < 1$, traité dans [A8],*
- *si les a_i sont de la forme $u_i^{s_i}$ avec*

$$s_1 s_2 \leq 1.$$

  Ce cas est traité en particulier dans [A12].

Dans ces cas, l'entropie $\mathcal{H}$ est définie par

$$\mathcal{H}(U) = \psi_1(u_1) + \psi_2(u_2),$$

avec

$$\psi_i(u_i) = \int_1^{u_i}\int_1^x \frac{a_i'(y)}{y} dy.$$

Laissons de côté le cas où un des a_i croît linéairement. A deux espèces, on peut alors réécrire le système sous la forme suivante

$$\partial_t \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \end{pmatrix} - \operatorname{div} \begin{pmatrix} \frac{(d_1+a_2(u_2))u_1}{a_1'(u_1)} & u_2 u_1 \\ u_1 u_2 & \frac{(d_2+a_1(u_1))u_2}{a_2'(u_2)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{a_1'(u_1)}{u_1}\nabla u_1 \\ \frac{a_2'(u_2)}{u_2}\nabla u_2 \end{pmatrix} = 0.$$

A nouveau on a symétrisé le système. Il est alors naturel d'introduire les fonctions ψ_i définies plus haut et caractérisées par

$$\psi_i''(u_i) = \frac{a_i'(u_i)}{u_i}, \quad \psi_i(1) = \psi_i'(1) = 0.$$

La dissipation d'entropie est alors donnée par la multiplication de l'équation par $\begin{pmatrix} \psi_1'(u_1) & \psi_2'(u_2) \end{pmatrix}$.

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega \psi_1(u_1)+\psi_2(u_2)+\int_\Omega \begin{pmatrix} \nabla\psi_1'(u_1) & \nabla\psi_2'(u_2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{(d_1+a_2(u_2))u_1}{a_1'(u_1)} & u_2 u_1 \\ u_1 u_2 & \frac{(d_2+a_1(u_1))u_2}{a_2'(u_2)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \nabla\psi_1'(u_1) \\ \nabla\psi_2'(u_2) \end{pmatrix} = 0.$$

La structure d'entropie se généralise donc très bien. En particulier, étant donné la contrainte qu'on s'est fixée, on peut sortir les termes en d_i qui nous donnent alors une maîtrise de

$$\int_{Q_T} d_i \frac{u_i}{a_i'(u_i)}\psi_i''(u_i)^2|\nabla u_i|^2 = \int_{Q_T} d_i \frac{a_i'(u_i)}{u_i}|\nabla u_i|^2.$$

Des généralisations sont possibles à plusieurs espèces même si c'est un peu plus exigeant, le principe reste le même. Nous donnons dans le tableau 1.1 quelques exemples importants qui permettent de délimiter les difficultés auxquelles nous devons faire face.

Coefficient a_i	x	$x^s, s > 0$	$1 - e^{-x}$
Fonctionnelle ψ_i	$x \log x - x + 1$	$\frac{x^{s-1} - sx + s - 1}{s-1}$	$\int\int \frac{e^{-z}}{z}$
Variable entropique ψ_i'	$logx$	$\frac{s}{s-1}(x^{s-1} - 1)$	$\int \frac{e^{-z}}{z}$
contrôle de gradient	$\frac{1}{u_i}\lvert\nabla u_i\rvert^2$	$u_i^{s-2}\lvert\nabla u_i\rvert^2$	$\frac{e^{-u_i}}{u_i}\lvert\nabla u_i\rvert^2$
gradient donne compacité L1 ?	oui	dépendant de s	non

TABLE 1.1 : Contributions à l'entropie, variable entropiques et contrôle de gradient pour différentes situations. La première colonne correspond à la situation SKT classique, la seconde au cas des puissances, traité dans [A8 ; A12] et la dernière colonne donne un exemple de coefficients que nous pouvons traiter avec [P4]

- Si $a_i(u_i) = u_i^s$ et $s > 0, s \neq 1$, on a $\psi_i(x) = \frac{x^{s-1} - sx + s - 1}{s-1}$, et surtout la variable entropique naturelle est donnée par $\psi_i'(u_i) = \frac{s}{s-1}(u_i^{s-1} - 1)$. On retrouve au passage le logarithme à la limite $s = 1$. Cependant, on a, dès lors que $s \neq 1$ une limite $-\frac{s}{s-1}$ pour ψ_i' soit en 0 soit en $+\infty$. Dans les deux cas, on perd la propriété du logarithme faisant une bijection entre $\mathbb{R}_+^*$ et $\mathbb{R}$. On y perd en particulier la propriété qu'il est naturel de chercher $w_i = \psi_i'(u_i)$ dans un quelconque espace vectoriel.

- un cas encore plus pathologique consiste à prendre $a_i(u_i) = 1 - e^{-u_i}$. On a alors comme maîtrise typique du gradient $\int_{Q_T} \frac{e^{-u_i}}{u_i}|\nabla u_i|^2 < +\infty$ ce qui est extrêmement faible et en particulier rend inaccessible l'utilisation d'un lemme d'Aubin Lions Simon classique. Il faudra pour cela maitriser au moins $\int_{Q_T} u_i e^{u_i}$ ce qui n'a aucune raison d'être le cas. En particulier l'intégrabilité des termes dans le laplacien ne s'obtiendra pas par l'entropie ni par les estimations de gradients qu'elle génère. Selon la dimension on peut déjà avoir ce problème avec le cas $a_i(x) = x^s$ et s petit.

On a donc besoin soit de se restreindre, soit d'exploiter des propriétés de l'équation non liées à l'entropie.

1.3 Les estimations de dualité

1.3.1 Le lemme de dualité

Dans l'article [PS00], Michel Pierre et Didier Schmitt ont mis en place les bases d'un outil extrêmement robuste pour les systèmes d'équations paraboliques. L'application typique en est la résolution faible de systèmes de réaction diffusion où les coefficients de diffusion dépendent de l'espèce considérée [Des+07]. Nous allons ici en énoncer une version, sous la forme d'un principe de stabilité.

Lemme 1.3.1. *Soit a une fonction régulière positive et u une solution régulière et positive de l'inéquation*

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta(a(t,x)u) \leq 0 \text{ dans } \Omega, \\ \partial_n(au) = 0. \end{cases}$$

Alors on a l'estimation suivante

$$\int_{Q_T} a(t,x)u^2(t,x)dxdt + \int_\Omega \left| \nabla \int_0^T (a(t,x)u(t,x)dt \right|^2 dx \leq \langle u^0 \rangle \int_{Q_T} a(t,x)dxdt + \|u^0 - \langle u^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)'}.$$

Démonstration. La preuve classique (l'originale si l'on peut dire) est basée sur l'utilisation d'un problème dual

$$\begin{cases} \partial_t \phi + a(t,x)\Delta\phi = F(t,x), \quad t \in (0,T),\ x \in \Omega, \\ \partial_n \phi = 0, \quad \text{sur } \partial\Omega, \\ \phi(T,.) = 0. \end{cases} \tag{1.4}$$

En multipliant l'équation par $\Delta\Phi$, on obtient un contrôle sur $\|\nabla\Phi(0)\|_2, \|\sqrt{a}\Delta\phi\|_{L^2(Q_T)}, \|\partial_t\phi/\sqrt{a}\|_{L^2(Q_T)}$ qui permet ensuite d'aboutir à l'inégalité (sans le deuxième terme). On peut cependant obtenir l'estimation de manière plus directe en intégrant l'équation sur u en temps

$$u(t,.) - \Delta \int_0^t au \leq u^0.$$

On multiplie cette équation par au et on intègre sur Ω

$$\int_\Omega a(t,x)u^2(t,x)dx + \int_\Omega \nabla(au)(t,x)\nabla \int_0^t au(s,x)dsdx \leq \int_\Omega u^0(x)a(t,x)u(t,x)dx,$$
$$\int_\Omega a(t,x)u^2(t,x)dx + \frac{1}{2}\int_\Omega \frac{d}{dt}|\nabla \int_0^t au(s,x)ds|^2 dx \leq \int_\Omega u^0(x)a(t,x)u(t,x)dx.$$

On intègre en temps entre 0 et T et on a

$$A = \int_{Q_T} a(t,x)u^2(t,x)dxdt + \int_\Omega \left| \nabla \int_0^T a(s,x)u(s,x)ds \right|^2 dx \leq \int_\Omega u^0(x) \int_0^T a(t,x)u(t,x)dtdx,$$

$$A \leq \int_\Omega \langle u^0 \rangle \int_0^T a(t,x)u(t,x)dtdx + \int_\Omega (u^0 - \langle u^0 \rangle) \int_0^T a(t,x)u(t,x)dtdx,$$
$$A \leq \langle u^0 \rangle \int_{Q_T} a(t,x)u(t,x)dtdx + \|u^0 - \langle u^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)'} \|\nabla \int_0^T a(t,.)u(t,.)dt\|_{L^2(\Omega)},$$
$$A \leq \frac{1}{2}\langle u^0 \rangle^2 \int_{Q_T} a(t,x)dtdx + \frac{1}{2}\int_{Q_T} a(t,x)u^2(t,x)dtdx + \frac{\|u^0 - \langle u^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)'}}{2} + \frac{1}{2}\|\nabla \int_0^T a(t,.)u(t,.)dt\|^2_{L^2(\Omega)}.$$

Et on obtient le résultat. Je précise ce schéma de preuve qui mène plus facilement aux estimations équivalentes pour le système discrétisé en temps (en remplaçant les intégrales en temps par des sommes discrètes).

□

Remarque. *Ces estimations sont basées sur un calcul direct et sont très robustes. Dans le cas de coefficients bornés, de meilleures estimations peuvent être obtenues dans des espaces avec $p > 2$, on pourra pour cela consulter [CDF14]. C'est une piste importante pour de futurs travaux de recherches.*

Dans le cas de données initiales L^∞, on peut avoir plus de régularité sur $\int_0^t au$. C'est une remarque que nous avons utilisé dans [A6] et qui est à la base du théorème 1.4.2.

Lemme 1.3.2. *Si on suppose de plus*

$$\|u^0\|_\infty < +\infty, \quad \left\| \int_0^t a(s,x)u(s,x)ds \right\|_1 \leq C(t)$$

alors on a en plus

$$\left\| \int_0^t au \right\|_{L^\infty(\Omega)} \leq C(\Omega) \left(\|u^0\|_{L^\infty(\Omega} + \left\| \int_0^t au \right\|_{L^1(\Omega)} \right)$$

Cela est essentiellement une conséquence du principe suivant, dont on peut retrouver une preuve dans [A6], lemme 3.2). Soit W une solution régulière positive (c'est un point crucial) de

$$\begin{cases} -\Delta W \leq f, \text{ dans } \Omega, \\ \partial_n W = 0 \text{ sur } \partial\Omega, \end{cases}$$

vérifie

$$\|W\|_\infty \leq C(\Omega) \left(\|f\|_\infty + \|W\|_1 \right).$$

On applique ceci avec $f = u^0$, et $W = \int_0^t au$.

1.3.2 Bootstrap des estimations de dualité

Dans ce qui précède, nous avons une sorte de théorème sous condition. On arrive à contrôler les solutions si on arrive à contrôler

$$\int_{Q_T} a, \int_{Q_T} au.$$

On a donc besoin d'une première borne pour utiliser les énoncés de la section précédente. Nous allons voir qu'un argument de bootstrap proposé dans [A1] permet de les obtenir. On se place dans le cas d'un système de la forme

$$\partial_t u_i = \Delta(p_i(U)u_i).$$

On a gardé les mêmes conditions au bord. On suppose l'hypothèse (1.3) satisfaite. On somme les équations et on obtient sur $w = \sum_i u_i$ la chose suivante

$$\partial_t w - \Delta a w = 0, \qquad a = \frac{\sum_i p_i(U)u_i}{\sum_i u_i}.$$

On a vu qu'on a facilement (on a évidemment $w \geq 0$)

$$\int_{Q_T} aw^2 \leq \langle w^0 \rangle \int_{Q_T} a + \|w^0 - \langle w^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)}.$$

La clé est dans le principe suivant : pour les grandes valeurs de w, le terme de gauche croît plus vite que celui de droite. La fonction $U \mapsto a$ est continue par construction. On note

$$\alpha(R) = \sup_{U \in \mathbb{R}_+^I, \quad 0 \leq w \leq R} a$$

On remarque qu'alors, par simple continuité,

$$\int_{Q_T, w \leq R} aw \leq R\alpha(R)|Q_T|.$$

D'autre part

$$\int_{Q_T, w \geq R} aw \leq \frac{1}{R} \int_{Q_T, w \geq R} aw^2 \leq \frac{\langle w^0 \rangle}{R} \int_{Q_T, w \geq R} a + \frac{\langle w^0 \rangle \alpha(R)}{R} + \frac{\|w^0 - \langle w^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)}}{R}$$

ce qui donne donc

$$\int_{Q_T, w \geq R} aw \leq \frac{\langle w^0 \rangle}{R^2} \int_{Q_T, w \geq R} aw + \frac{\langle w^0 \rangle \alpha(R)}{R} + \frac{\|w^0 - \langle w^0 \rangle\|_{H^1(\Omega)}}{R}$$

En prenant $R^2 > \langle w^0 \rangle$ on en déduit aisément une borne sur $\int_{Q_T} aw$ a priori. On a par la même méthode une borne a priori (à l'origine c'est fait dans [A1]), sur $\int_{Q_T} a$. Ce qui permet en général d'initier le lemme 1.3.2

Remarque. *Il est important de noter que pour cette étape on fait usage de façon cruciale de la continuité des coefficients sur $\mathbb{R}_+^I$ (plus précisément de l'existence de $\alpha(R)$).*

Ce qu'il faut retenir c'est la philosophie suivante : si les coefficients sont continus et les données initiales L^∞ (c'est largement sous optimal mais ça fixe bien les idées pour le procédé d'approximation), alors on a des bornes a priori sur

$$\|aw\|_{L^1(Q_T)}, \|\sqrt{a}w\|_{L^2(Q_T)}, \|a\|_{L^1(Q_T)}, \|\nabla \int_0^T (aw)\|_{L^2(\Omega)}.$$

De plus, à l'aide du lemme 1.3.2, nous avons en plus des bornes a priori sur

$$\| \int_0^T aw \|_{L^\infty(\Omega)}, \int_0^T \| \int_0^t aw \|_{H^2(\Omega)}^2 dt$$

1.3.3 Extension au semi-discret en temps

Nous arrivons à ce qui est à mes yeux une étape essentielle de nos travaux : l'extension à une version discrétisée implicite en temps de ces estimations de dualité

Lemme 1.3.3. *On considère des solutions régulières positives de*

$$\begin{cases} u^{k+1}(x) - u^k(x) - \tau\Delta(a^{k+1}(x)u^{k+1}(x)) \leq 0, \quad x \in \Omega, k \leq N \\ \partial_n(a^{k+1}(x)u^{k+1}(x)) = 0 \quad sur \quad \partial\Omega. \end{cases}$$

Alors on a

$$\sum_0^{N-1} \tau \int_\Omega a^{k+1}(x)|u^{k+1}|^2(x) + \int_\Omega \left|\tau\nabla \sum_{k=0}^{N-1} a^{k+1}u^{k+1}\right|^2 \leq \langle u^0\rangle \sum_{k=0}^{N-1} \tau \int_\Omega a^{k+1}(x)dx + \|u^0 - \langle u^0\rangle\|_{H^1(\Omega)'}$$

Si de plus les données initiales sont L^∞, on a également

$$\|\tau \sum_{k=1^N} a^{k+1}u^{k+1}\|_\infty \leq C(\Omega)\left(\|u^0\|_\infty + \|\tau \sum_{k=1^N} a^{k+1}u^{k+1}\|_1\right).$$

La preuve de la première est très proche de celle du lemme 1.3.1, il suffit de remplacer les intégrales en temps par des sommes discrètes et de faire des intégrations par parties discrètes. Pour la seconde, on applique la procédure du lemme 1.3.2 en prenant $W = \tau\sum_{k=1}^n a^{k+1}u^{k+1}$, $f = u^0$. On essaie de donner une idée de la robustesse des constantes qui aura une importance pour la suite. A peu de choses près les bornes a priori (avec les mêmes constantes) vérifiées par une fonction f le seront (relativement) naturellement par l'analogue discret $f^\tau = \sum_k f^k(x)\chi_{](k-1)\tau,k\tau]}(t)$.

1.4 Construction de solutions

Nous arrivons désormais au coeur du travail sur la diffusion croisée. Si la mise en évidence de structures est évidemment un point important, à mes yeux notre apport majeur est d'avoir construit une méthode robuste pour construire des solutions en combinant les deux informations : entropie et dualité. Toutes les approches que nous examinerons varient sur les moyens d'atteindre la construction de solutions à un système semi discrétisé en temps que nous écrivons

$$\begin{cases} \dfrac{u_i^{k+1} - u_i^k}{\tau} - \Delta(p_i(u^{k+1})u_i^{k+1}) = 0, \\ \partial_n(p_i u_i) = 0. \end{cases} \tag{1.5}$$

Toujours avec les mêmes conditions au bord. Le coeur du travail sur les systèmes de diffusion croisée a consisté à construire ces solutions après avoir identifié la structure sous-jacente.

1.4.1 Approche orienté entropie : le cas x^s avec $s \leq 1$

Nous l'avons mentionné précédemment, dans le cas SKT, les variables entropiques $w_i = \log u_i$, sont des logarithmes. La propriété de bijection entre $\mathbb{R}_+^*$ et $\mathbb{R}$ du log permet lorsque l'on cherche non pas les u_i mais les w_i de contourner un problème du modèle, l'absence de principe du maximum, qui fait que la propriété $u_i > 0$ n'est pas immédiate. Elle découle en fait du changement de variables : on cherche les w_i et qu'ensuite on passe à l'exponentielle, on cherche donc u_i sous la forme e^{w_i}. Plus précisément le schéma de construction est le suivant :

- On se donne $\tau > 0$ et V_n espaces réguliers de discrétisation de dimension n (généré par les vecteurs propres du laplacien par exemple),
- pour $k = 1 \dots N$ (indice de temps), on cherche $(w_1^{k,n}, w_2^{k,n})$ dans l'espace vectoriel V_n^2 tels que

$$\forall (\varphi_1, \varphi_2) \in V_n^2, \quad \int_\Omega \partial_\tau u^{k,n} \varphi + \int_\Omega \nabla \varphi S(u^{k,n}) \nabla w^{k,n} = 0.$$

On a noté ici

$$\varphi = (\varphi_1, \varphi_2), \quad w^{k,n} = (w_1^{k,n}, w_2^{k,n}),$$
$$u_i^{k,n} = e^{w_i^{k,n}}, \quad u^{k,n} = (u_1^{k,n}, u_2^{k,n}),$$
$$\partial_\tau u^{k,n} = \frac{u^{k,n} - u^{k-1,n}}{\tau},$$

et

$$S(u) = \begin{pmatrix} \dfrac{d_1 + u_2}{u_1} & u_1 u_2 \\ u_1 u_2 & \dfrac{d_2 + u_1}{u_2} \end{pmatrix}.$$

Ce problème se résout par une approche de point fixe de Brouwer (après une régularisation supplémentaire). En prenant alors $\varphi = w$ comme fonction test, on retrouve une version discrète de l'inégalité d'entropie. Si on tente cette approche dans le cas par exemple $a_i(x) = \sqrt{x}$, on chercherait $-\frac{1}{\sqrt{u_i}}$ dans un espace vectoriel, ce qui serait absurde. Une façon de palier à ce problème est de pertuber le système. En effet, dans notre cas particulier, si on remplace

$$a_i(x) \to a_i(x) + \varepsilon x,$$

les variables entropiques naturelles sont

$$\psi_i'(u_i) + \varepsilon \log u_i.$$

La propriété de bijection entre $\mathbb{R}_+^*$ et $\mathbb{R}$ est restaurée. Il faut cependant vérifiée que le système perturbé garde une structure d'entropie. C'est le cas si a_1 et a_2 sont concaves, ce qui est le cas traité das [A8]. Dans les autres cas, il faudrait payer le prix d'une self diffusion (approche utilisée par Chen, Daus et Jüngel dans [CDJ16] même si la perturbation est plus dans la matrice de diffusion). On peut alors résoudre le système perturbé de la même façon que (SKT) et faire tendre ε vers 0. Cependant on rencontre

alors une difficulté importante. Si on se base sur les seules estimations d'entropie, on n'a pas forcément suffisamment d'intégrabilité pour passer à la limite dans les termes nonlinéaires. La solution consiste alors à montrer que l'estimation de dualité est bien satisfaite à la limite. C'est une des difficultés pour le travail [A8]. Une des clefs vient du fait que pour le problème dual, on a plus facilement de la régularité en temps discret (on passe du parabolique à l'elliptique). On aboutit au théorème suivant

Théorème 1.4.1 (Cas $s_i < 1$, Desvillettes, **L.** et Moussa, [A8])**.** *On suppose* $0 \leq (u_1^0, u_2^0) \in L^2(\Omega)^2$*. On considère le système* (1.2) *avec* $p_i = (d_i + u_j^{s_j})$ *(*$j \neq i$*,* $d_i > 0$*,* $s_i, s_j < 1$*).*

Alors pour tout $T > 0$ *il existe un couple* (u_1, u_2) *de solutions faible au système sur* $[0, T]$ *au sens suivant* $i = 1, 2$*,*

$$\int_0^T \int_\Omega \left((d_1 + u_2^{s_2})u_1^2 + (d_2 + u_1^{s_1})u_2^2\right) dx\, dt < +\infty, \tag{1.6}$$

et pour tout $\theta \in \mathcal{D}([0, T[; C^\infty_\nu(\overline{\Omega}))$ *(fonctions régulières à support compact en temps avec dérivée normale nulle au bord), on a la formulation faible suivante*

$$\begin{aligned} &- \int_\Omega u_1^0(x)\, \theta(0, x)\, dx - \int_0^\infty \int_\Omega u_1(t, x)\, \partial_t \theta(t, x)\, dx\, dt \\ &- \int_0^\infty \int_\Omega \Delta\theta(t, x) \left[a_{12}(u_2(t, x))\right] = 0. \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} &- \int_\Omega u_2^0(x)\, \theta(0, x)\, dx - \int_0^\infty \int_\Omega u_2(t, x)\, \partial_t \theta(t, x)\, dx\, dt \\ &- \int_0^\infty \int_\Omega \Delta\theta(t, x) \left[a_{22}(u_2(t, x)) + u_2(t, x)\, a_{21}(u_1(t, x))\right] = 0. \end{aligned}$$

De plus on a les estimations

$$\left\|\nabla u_1^{s_1/2}\right\|_{L^2(Q_T)} + \left\|\nabla u_2^{s_2/2}\right\|_{L^2(Q_T)} + \left\|\nabla (u_1^{s_1/2} u_2^{s_2/2})\right\|_{L^2(Q_T)} \leq K_T(1 + \|(u_1^0, u_2^0)\|_{L^2(\Omega)}),$$

où K_T *est une constante qui ne dépend que de* T *et des données initiales.*

1.4.2 Approche orientée dualité

Une approche assez radicalement différente consiste à remarquer que le problème semi discret en temps, comme esquissé en section 1.3.3, a beaucoup de compacité et se prête bien à un théorème de type Leray Schauder. Plus précisément, si on part de données bornées et loin de 0 (ce qu'on peut toujours faire en tronquant la donnée initiale), on a le résultat suivant qu'on donne directement sous la forme multi espèces. On va introduire une nouvelle hypothèse structurante : l'inversibilité de A.

Théorème 1.4.2 (Desvillettes, **L**, Moussa et Trescases[A12])**.** *On suppose le domaine* Ω *régulier, on suppose que l'hypothèse* (1.3) *est satisfaite et que de plus* A *défini comme précédemment sur* $\mathbb{R}_+^I$ *dans* $\mathbb{R}_+^I$ *par* $A_i(U) = p_i(U)u_i$*, définit un homéomorphisme de*

$\mathbb{R}_+^I$ dans lui-même et un C^1- difféomorphisme sur $(\mathbb{R}_+^*)^I$ dans lui-même. On se donne des données initiales bornées par au-dessus $L^\infty(\Omega) \ni U^0 \geq \eta > 0$. Alors il existe une suite $(U^k)_{1\leq k\leq N-1}$ dans $L^\infty(\Omega)$ satisfaisant (1.5)*. Enfin, pour $k \geq 1$ et $p \in [1, \infty[$, la solution vérifie*

$$U^k \in C^0(\overline{\Omega}), \tag{1.7}$$

$$U^k \geq c_{\eta,A,\tau,k} > 0 \text{ on } \overline{\Omega}, \tag{1.8}$$

$$A(U^k) \in W^{2,p}_\nu(\Omega), \tag{1.9}$$

où $c_{\eta,A,\tau,k}$ dépend de la fonction A de τ, et

$$\int_\Omega U^k \leq \int_\Omega U^0, \tag{1.10}$$

$$\sum_{k=0}^{N-1} \tau \int_\Omega \left(\sum_{i=1}^I u_i^k\right)\left(\sum_{i=1}^I A(U^k)_i\right) \leq C(\Omega, U^0, A, N\tau), \tag{1.11}$$

où $C(\Omega, U^0, A, \rho, N\tau)$ est une constante Ω, A, $N\tau$ et $\|U^0\|_{L^1\cap H^{-1}(\Omega)}$.

Remarque. *Nous présentons ici la version conservative, le cas avec une réaction de type $r_i(u_i - g_i(U))$ est inclus dans le théorème complet.*

Remarque. *De façon assez étonnante, la partie C^1 difféomorphisme est peu restrictive dans le cadre que nous considérons. En effet, l'hypothèse* (1.3) *combinée à l'hypothèse d'entropie le donnent directement via le théorème d'inversion globale d'Hadamard Levy (cf [P4] p 13-14). A noter que dans ce travail, on se limite au cas d'une entropie à variables séparées ce qui permet de transférer la structure d'entropie sur le bord. La principale difficulté est de montrer l'inversibilité de l'application induite par A sur la frontière de $\mathbb{R}_+^I$. En pratique cela se fait 'composante par composante' au sens où l'hypothèse* (1.3) *(la minoration surtout) garantit que $A_i(U) = 0 \Leftrightarrow u_i = 0$.*

Les estimations (1.10)(1.11), sont relativement prévisibles (elles étaient essentiellement annoncées plus haut). Les estimations (1.7)(1.8),(1.9) sont par contre liées à une vision plus fine de la propriété de dualité. L'idée est la suivante. Comme on l'avait vue on a a priori beaucoup de régularité a priori sur $\int_0^t p_i(U)u_i$ et donc en semi discret du type

$$\|\sum_{k=1}^N \tau p_i(U^k)u_i^k\|_\infty \leq C(N\tau).$$

Il s'en hérite une borne qui passera très mal au continu

$$\|p_i(U^k)u_i^k\|_\infty \leq \frac{C(N\tau)}{\tau}.$$

De la même façon, le caractère $W^{2,p}$ peut s'obtenir en écrivant

$$-\Delta A_i(U^k) = -\Delta p_i(U^k)u_i^k = \underbrace{\frac{u_i^{k-1} - u_i^k}{\tau}}_{L^\infty}.$$

On procède de même pour les autres bornes. L'important ici n'est pas d'affiner les constantes (pour la simple et bonne raison qu'elles exploseront avec $\tau \to 0$) mais bien d'obtenir de la compacité.

Ce côté très régulier des solutions du problème semi discret donne alors tous les avantages des deux méthodes :

- les estimations de dualité s'appliquent naturellement (avec des constantes robustes),
- la positivité des solutions vient d'un simple principe du maximum,
- de plus la structure d'entropie si elle est présente (il est assez remarquable de noter qu'elle n'est pas nécessaire pour avoir des solutions du système semi-discret), s'intègre naturellement dans ce cadre. Les solutions sont suffisamment régulières et majorées minorées pour pouvoir multiplier l'équation par $\mathcal{H}'(U^{k+1})$ et obtenir sur les solutions

$$\int_\Omega \mathcal{H}'(U^{k+1}).(U^{k+1}-U^k) + \int_\Omega \nabla U^{k+1}\mathcal{H}''(U^{k+1})DA(U^{k+1}\nabla U^{k+1} = 0.$$

Comme $\mathcal{H}$ est convexe on a par l'inégalité de Young

$$\int_\Omega \mathcal{H}'(U^{k+1}).(U^{k+1}-U^k) \geq \int_\Omega \mathcal{H}(U^{k+1}) - \mathcal{H}(U^k).$$

Et ceci aboutit à l'inégalité d'entropie discrète

$$\int_\Omega \mathcal{H}(U^{k+1}) - \mathcal{H}(U^k) + \int_\Omega \nabla U^{k+1}\mathcal{H}''(U^{k+1})DA(U^{k+1})\nabla U^{k+1} \leq 0.$$

On a donc construit une approximation de la solution qui préserve les deux structures.

1.4.3 L'étape délicate $\tau \to 0$.

Dans ces problèmes, contrairement à l'usage, l'équiintégrabilité des termes nonlinéaires peut venir d'une structure (la maîtrise des gradients issus de l'entropie) comme de l'autre (l'intégrabilité L^2 des solutions et un peu mieux que L^1 sur les nonlinéarités). Dans [A8] et [A12], nous avons abordé cette étape de la façon classique, en cherchant à avoir une version d'Aubin Lions Simon [Aub63 ; Sim87] adaptée à nos translations en temps. Cela induit de fait une contrainte assez forte. En effet si les estimations sur $\partial_t u$ sont déjà données par le schéma qui assure un contrôle du type $\partial_t u \in L^1(0,T,W^{1,1}(\Omega)')$ par exemple, il est potentiellement difficile d'assurer $\nabla u \in L^1(Q_T)$ ce qui semblerait un minimum. Ceci exclut donc de fait le cas $a_i = 1 - e^{-x}$ mais autorise les puissances pas trop grandes

$$\nabla u_i = u_i^{1-\frac{s}{2}} \times \underbrace{u_i^{\frac{s}{2}-1}\nabla u_i}_{L^2(Q_T)}$$

Avoir $\nabla u_i \in L^1(Q_T)$ nécessite un contrôle de $u_i^{1-s/2}$ dans $L^2(Q_T)$. Ceci ne pose pas de problème si $0 \leq 1 - s/2 \leq 1$. Ce qui nous permet en particulier de traiter $s < 1$ dans [A8]. Si s est trop grand il faut faire appel à des versions nonlinéaires d'Aubin-Lions

et c'est celles qu'on trouve dans [Mou16] que nous avons utilisées. Si dans [A12], nous nous sommes cantonnés à des puissances, en revanche nous avons étendu cela dans [P4] à un cadre plus général contenant les entropies à variables séparées. Comme on en a l'habitude, regarder des dérivées discrètes en temps ou des vraies dérivées n'est pas le vrai problème. Pour ces raisons on écrira un peu abusivement qu'on maîtrise $\partial_t u^\tau$ quand on contrôle en $\frac{u^\tau(t,.)-u^\tau(t-\tau,.)}{\tau}$. L'idée est la suivante en plusieurs étapes, on peut travailler indice par indice

- les u_i^τ sont positifs par constructions,
- de par la structure forte, on a une fonction g_i positive croissante strictement telle que $g_i(u_i^\tau)$ est bornée dans $L^2(0,T;H^1(\Omega))$ (quitte à la prendre très peu croissante, le but n'est pas l'optimalité),
- de par les autres bornes et l'équation, on peut écrire que $\partial_t u^\tau$ est bornée dans $L^1(0,T;H^{-m}(\Omega))$ avec m assez grand et u_i^τ est bornée dans $L^2(Q_T)$
- on ne peut pas encore appliquer Aubin-Lions ou Simon. En revanche on peut faire converger faiblement $u_i^\tau \rightharpoonup \bar{u}_i$ et $g_i(u_i^\tau) \rightharpoonup \bar{g}_i$, la proposition 3 de [Mou16], permet d'affirmer
$$\int_{Q_T} u_i^\tau g_i(u_i^\tau)\varphi \to \int_{Q_T} \bar{u}_i \bar{g}_i \varphi$$
il reste à identifier $\bar{g}_i = g_i(\bar{u}_i)$ et à obtenir de la convergence presque partout.
- Pour cette étape on utilise l'astuce de Minty-Browder, qui consiste à utiliser cette convergence faible dans
$$0 \leq \int_{Q_T} (u_i^\tau - \bar{u}_i)(g_i(u_i^\tau) - g_i(\bar{u}_i)) \to 0.$$
On a alors en utilisant la monotonie de g_i, à extraction près
$$(u_i^\tau - \bar{u}_i)(g_i(u_i^\tau) - g_i(\bar{u}_i) \to 0, \quad p.p.$$
ce qui implique immédiatement $u_i \to \bar{u}_i$, p.p. Dès lors, l'intégrabilité L^2 assure
$$u_i^\tau \to \bar{u}_i \quad L^p \text{ fort}, p < 2.$$
Ceci va permettre d'obtenir des solutions très faibles de façon robuste.

Pour finir, il nous reste à introduire une contrainte sur l'entropie qui donne un peu plus de marge de manoeuvre que la simple inégalité $D^2(\mathcal{H})(X)D(A)(X) > 0$ pour tout X.

Définition 1.4.3 (Entropie uniforme)**.** *On appelle entropie uniforme une fonction $\mathcal{H} : (\mathbb{R}_+^*)^I \to \mathbb{R}_+$, C^2, convexe et telle que pour tout $X \in (\mathbb{R}_+^*)^I$, on a*
$$D^2(\mathcal{H})(X)D(A)(X) \geq \mathrm{Diag}(f_i(x_i)), \quad \forall x_i > 0, f_i(x_i) > 0,$$
au sens des matrices symétriques où les $f_i : \mathbb{R}_+^* \to \mathbb{R}_+^*$ sont continues et strictement positives.

On aboutit au théorème suivant qui étend le cadre de [A12].

Théorème 1.4.4 (**L** et Moussa [P4]). *Soit $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ domaine borné régulier. On suppose*

- *Les fonctions p_i satisfont* (1.3).
- *A est un homéomorphisme de $\mathbb{R}_+^I$ dans lui-même.*

On suppose que A admet une entropie uniforme $\mathcal{H}$.

Alors pour $0 \leq U^0 \in L^1(\Omega) \cap H^{-1}(\Omega)$, tel que $\mathcal{H}(U^0) \in L^1(\Omega)$, on a $0 \leq U \in L^1(Q_T)$ avec $A(U) \in L^1(Q_T)$ solution du système (1.2) *pour les données initiales U^0, i.e. pour $\Psi \in C_c^1([0,T); C^2(\overline{\Omega})^I)$ satisfaisant $\partial_n \Psi = 0$ on $\partial\Omega$, on a*

$$-\int_\Omega U^0 \cdot \Psi(0,\cdot) = \int_{Q_T} \Big(A(U) \cdot \Delta\Psi \Big).$$

De plus on a l'estimation sur $[0,T]$:

$$\int_\Omega \mathcal{H}(U(t)) + \int_0^t \int_\Omega \langle \nabla U, D^2(\mathcal{H})(U) D(A)(U) \nabla U \rangle \leq \int_\Omega \mathcal{H}(U^0). \tag{1.12}$$

1.5 Autres travaux sur la diffusion croisée

Au cours de ma thèse, j'ai travaillé sur un modèle régularisé ayant la forme suivante

$$\begin{cases} \partial_t u_i = \Delta p_i(\tilde{U}) u_i, \\ \tilde{u}_i - \delta \Delta \tilde{u}_i = u_i, \\ \partial_n u_i = \partial_n \tilde{u}_i = 0. \end{cases}$$

Avec Michel Pierre et Guillaume Rolland nous avons établi le résultat d'existence globale suivant pour ce système.

Théorème 1.5.1 (**L.**, Pierre et Rolland). *[A6]] On suppose que les p_i sont continus et $U^0 = (u_1^0, ..., u_I^0) \in L^\infty(\Omega, [0,\infty))^I$. Alors il existe une solution positive $U = (u_1, ..., u_I)$ au problème*

$$\begin{cases} \forall T \in (0,\infty), \forall i = 1, ..., I, \ \forall p \in [1,\infty), \\ u_i \in L^p(Q_T); \tilde{u}_i \in C^\alpha(Q_T) \cap L^p\left(0,T; W^{2,p}(\Omega)\right) \text{ pour uncertain } \alpha \in (0,1], \\ \int_0^t a_i(\tilde{u}) u_i \in L^p\left(0,T; W^{2,p}(\Omega)\right), \\ u_i(t) - \Delta[\int_0^t a_i(\tilde{u}) u_i] = u_i^0 \text{ dans } Q_T, \\ \tilde{u}_i - \delta_i \Delta \tilde{u}_i = u_i \text{ in } Q_T \\ \partial_n \left(\int_0^t a_i(\tilde{u}) u_i \right) = 0 = \partial_n \tilde{u}_i \text{ sur } \Sigma_T. \end{cases} \tag{1.13}$$

Si de plus

$$\forall i = 1, ..., I, \ p_i : [0,\infty)^I \to [0,\infty) \text{ est localement Lipschitz} \tag{1.14}$$

alors, $\forall i = 1, ..., I, \ \forall T > 0, \forall p \in [1,\infty)$,

$$u_i \in L^\infty(Q_T), \forall \tau \in (0,T), \partial_t u_i, \Delta(p_i(\tilde{U}) u_i) \in L^p\left((\tau, T) \times \Omega\right)$$

and $\partial_t u_i - \Delta(p_i(\tilde{U}) u_i) = 0, \partial_n(p_i(\tilde{U}) u_i) = 0$. Enfin, sous l'hypothèse(1.14)*, la solution de* (1.13) *est unique.*

Il est notamment basé sur deux ingrédients

- l'estimation L^2 que nous obtenions dans ma thèse en utilisant la régularité elliptique et qui donnait un résultat dépendant de la dimension peut en fait s'obtenir de façon bien plus robuste, très similaire à la section 1.3.2.
- le fait que les estimations de la section 1.3 (type L^∞ ou autre) sur $\int_0^t p_i u_i$ s'appliquent ici à $\delta\tilde{u}_i + \int_0^t p_i u_i$, ce qui permet d'avoir efficacement une borne forte sur $\tilde{u}_i$, elle-même permettant d'avoir des estimations L^p sur u_i pour tout $p > 1$.

Un argument bootstrap permet d'arriver à prouver que les $\tilde{u}_i$ sont continus et on peut alors finaliser par régularité maximale. Avec Salome Martinez de l'université du Chili (Santiago, CMM) nous avons achevé dans [A9] un travail débuté dans ma thèse pour comprendre les formations de patterns obtenus dans ce modèle selon les moyennes et les fonctions p_i considérées, ceci pour $I = 2$ uniquement. Au passage, nous nous servons aussi de la preuve proposée dans ma thèse pour montrer la stabilité nonlinéaire de l'équilibre constant quand δ est grand (rendant l'équilibre constant stable au sens de Turing).

1.6 Principales questions et perspectives

1.6.1 Termes de réactions

Même si on peut toujours raffiner, il me semble qu'avec le théorème (1.4.4) nous arrivons à la limite de notre approche à un détail près : nous n'avons pas parlé de réaction pour le moment. En fait, nous arrivons à traiter les réactions raisonnables au sens suivant : on se restreint à des réactions de la forme $u_i r_i(U)$ avec des r_i majorées (donc croissance au plus exponentielle, les estimations de dualité fonctionnent encore) mais généralement non minorées. On ajoute la contrainte suivante dite de compatibilité

$$\forall U > 0, \quad \sum r_i \frac{\partial \mathcal{H}(U)}{\partial u_i} \leq C\left(1 + \sum u_i + \mathcal{H}(U)\right).$$

Qui permet de remplacer la dissipation d'entropie par un contrôle de sa croissance et donc de garder un contrôle sur les gradients.

Plus délicat, il faut pouvoir assurer que la convergence presque partout de U entraîne la convergence L^1 des termes de réactions.

$$\sum u_i |r_i(U)| = o\left(\sum u_i \sum p_i u_i + \mathcal{H}(U)\right) \quad \text{quand } \sum_i u_i \to +\infty.$$

Ce type d'hypothèse permettra d'avoir de l'uniforme équiintégrabilité et donc d'appliquer le théorème de Vitali pour obtenir de la convergence L^1.

C'est le point un peu frustrant pour le moment. En effet, ceci ne permet pas (encore) de couvrir certains cas qui seraient pourtant fort logiques. On peut toujours (à la compatibilité près) gérer des termes de réaction strictement sous-quadratiques (qui seront donc contrôlés via l'estimation de dualité). En revanche, si l'entropie ne donne pas de contrôle supérieur à celui de l'estimation de dualité, on peut se trouver en difficulté avec des termes très classiques et très naturels $u_1(1 - u_1 - u_2)$. A noter que si les coefficients

sont bornés on peut contourner le problème grâce aux estimations de dualité améliorées de [CDF14] qui donnera l'intégrabilité $L^{2+\varepsilon}$ qui devrait permettre de conclure.

La piste la plus prometteuse est l'obtention de compacité supplémentaire dans le cas général. Il semblerait que dans tous les cas de figures on ait de la compacité L^2. Ces questions sont en train d'être étudiées avec Laurent Desvillettes, Ayman Moussa, Michel Pierre et Ariane Trescases.

1.6.2 Quelques perspectives sur la construction de solutions

Le théorème d'existence peut être raffiné légèrement dans le cas conservatif. Ce qui peut sans aucun doute se faire facilement est de supprimer l'hypothèse d'entropie uniforme qui permet de séparer les variables. Comme son utilité vient uniquement au moment de la convergence $\tau \to 0$, elle doit pouvoir sans dommage être remplacée par

$$\nabla U \mathcal{H}''(U) DA(U) \nabla U \geq |\nabla F(U)|^2 ,$$

où $F : \mathbb{R}_+^I \mapsto \mathbb{R}_+^I$ est une fonction strictement monotone au sens vectoriel du terme, i.e.,

$$(U - V)(F(U) - F(V)) > 0, \quad \text{si } U \neq V.$$

1.6.3 Passage de modèles régularisées aux modèles locaux

Il existe différentes façons d'approcher les modèles de diffusions croisées. L'une d'elles consiste à régulariser les $p_i(U)$ en $p_i(\tilde{U})$ ce qui correspond aux modèles étudiés dans [A1 ; A6 ; A9] et dans l'esprit aux modèles de [FM14]. Une autre approche, utilisée à l'origine dans [IM08] et affinée récemment dans [CD14 ; DT15] consiste à séparer les espèces en rapides et lentes, la transition entre les deux états se faisant à un taux dépendant des densités locales des espèces. Dans le cas conservatif à deux espèces représentées par u et v. On imagine qu'on veut à terme un modèle de pure diffusion sur v et de diffusion croisée sur u

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta a(v) u = 0, \\ \partial_t v - \Delta v = 0. \end{cases}$$

On sépare l'espèce u en deux sous espèces u_s, u_f (slow, fast)

$$\begin{cases} \partial_t u_s - \Delta d_s u_s = \frac{1}{\varepsilon} \left(k_{off}(v) u_f - k_{on}(v) u_s \right), \\ \partial_t u_f - \Delta d_f u_f = \frac{1}{\varepsilon} \left(k_{on}(v) u_s - k_{off}(v) u_f \right), \\ \partial_t v - \Delta v = 0. \end{cases}$$

On cherche alors à choisir $d_s, d_f, k_{on}, k_{off}$ tels que quand on passe formellement à la limite $\varepsilon = 0$, on ait

$$\begin{aligned} k_{off}(v) u_f - k_{on}(v) u_s, \\ u = u_s + u_f, \\ u_s = \frac{k_{off}(v)}{k_{on}(v) + k_{off}(v)} u, \end{aligned}$$

$$u_f = \frac{k_{on}(v)}{k_{on}(v)+k_{off}(v)}u, d_s u_s + d_f u_f = \frac{d_s k_{off}(v) + d_f k_{on}(v)}{k_{on}(v)+k_{off}(v)}u.$$

On aurait alors $a(v) = \frac{d_s k_{off}(v)+d_f k_{on}(v)}{k_{on}(v)+k_{off}(v)}$. A noter que ça implique, quel que soit le choix de taux d'échange (positifs tout de même) $a(v)$ borné. Le problème constant de cette approche est la recherche d'un principe du maximum qui n'est pas naturel pour nos équations. Soit on obtient un principe local en temps, i.e. une borne en $u \leq C(t)$ et le choix de $d_s, d_f, k_{on}, k_{off}$ dépend de l'horizon temporel T choisi. Soit ce n'est pas le cas mais cela n'arrive que pour un cadre très restreint. Cette approche ne pourra par exemple marcher sur SKT que si on arrive (problème ouvert rappelons-le) à obtenir une borne globale L^∞ sur les solutions (sachant qu'on ne sait déjà pas en obtenir une dépendant de l'horizon T). A mon sens une piste intéressante consiste à changer de point de vue et à saturer les taux de diffusion. Dans ce cas, les valeurs de d_s, d_f sont naturellement les valeurs extrêmes de a et k_{on}, k_{off} peuvent être relativement intrinsèques. On pourrait alors envisager un passage à la limite sans principe du maximum et peut être dans un cas non triangulaire. C'est une piste que j'ai commencé à explorer avec Laurent Desvillettes, Ayman Moussa et Ariane Trescases.

1.6.4 Les cas pathologiques

Que se passe-t-il quand on n'a pas d'entropie ? Dans le cas où on est vraiment hors du cadre du théorème d'Amman. Dans le cadre de ma thèse je m'étais penché sur le système

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta(1+v^2)u = 0, \\ \partial_t v - \Delta(1+u^2)v = 0. \end{cases}$$

Pour des données initiales petites on est dans le cadre d'Amman, mais pas en général. Cependant un contrôle a priori un peu étrange peut être obtenu formellement

$$\frac{d}{dt}\int_\Omega (1+v^2)(1+u^2) + \int_\Omega \left|\nabla(1+v^2)u\right|^2 + \left|\nabla(1+u^2)v\right|^2.$$

Ce contrôle est en fait dégénéré

$$(u,v) \mapsto (u(1+v^2), v(1+u^2)$$

n'est pas inversible. Néanmoins, on s'attend à contrôler en dimension 1 $u(1+v^2)$ dans L^∞ et donc u, v aussi. Mais le comportement des éventuelles solutions n'est pas clair. La conjecture est celle d'une explosion en gradient. Si on écrit le système sous la forme vectorielle $\partial_t U - \Delta A(U) = 0$, on a A non inversible (avec potentiellement des valeurs propres négatives pour DA). On s'approche un peu des questions délicates liées à la diffusion rétrograde [EP04] qui sont déjà fort complexes pour les équations scalaires.

1.6.5 Solutions régulières

Comme mentionné précédemment, pour les solutions régulières, la globalité est assez difficile à établir et donne lieu à des hypothèses de structure forte pour permettre de prolonger des solutions locales en temps. Il me semble qu'il reste beaucoup de choses à faire sur le cas où une simple structure d'entropie apparaît. L'unicité des solutions faibles représente un chantier important également. Une piste intéressante a été proposée dans [ZJ15].

Chapitre 2

Modèles de polarisation cellulaire

2.1 Introduction aux modèles et aux équations

Ce chapitre est dédié au travail effectué en collaboration avec Vincent Calvez, Nicolas Meunier et Nicolas Muller. Rappelons assez brièvement la modélisation amenant à ces équations. Je reprends ici assez largement la thèse de Nicolas Muller [Mul13] et les habilitations de Vincent Calvez et Nicolas Meunier. Puis j'expose mon travail sur la quantification du comportement asymptotique de ces modèles.

La polarisation cellulaire désigne un phénomène qui va amener une cellule à perdre sa symétrie sphérique. Elle est caractérisée dans les premières étapes par une distribution inhomogène de marqueurs. Elle peut être déclenchée par un signal extérieur, un des cas qui nous intéresse étant le dialogue. Certaines levures (Saccharomyces cerevisiae pour être précis) peuvent opérer une fusion entre deux cellules de deux types sexués distincts (A et α). Des phéromones sont alors émises par les membranes de chacune des deux cellules qui polarisent en direction de l'autre. La polarisation spontanée peut aussi se produire chez certains mutant indépendamment de signal externe.

Une des pistes très étudiées pour la perte de symétrie est un mécanisme de type instabilité de Turing basé sur la différence de diffusion de substance entre la membrane et le cytoplasme. Un autre point de vu consiste à baser la polarisation sur le mécanisme de transport des marqueurs dans le cytoplasme par le cytosquelette (principalement les filaments d'actine ou les microtubules).

Le principe sous-jacent à tous ces modèles, et proposé dans [Haw+09] est le suivant : la cellule est représentée par un demi espace $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^{d-1}$ dont la frontière $\{0\} \times \mathbb{R}^{d-1}$ (qui sera notée $\mathbb{R}^{d-1}$) représente la membrane. A l'intérieur de la cellule deux phénomènes sont en compétition :

- la diffusion passive des protéines (qui sera modélisé par une équation de diffusion classique)
- un rappel vers le bord dû aux filaments d'actine ou aux microtubules (qui sera représenté par un drift u).

Les protéines sont représentées par une densité $n(t,x)$ pour $x \in \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^{d-1}$. On obtient

toujours à l'intérieur de la cellule une équation de drift-diffusion

$$\begin{cases} \partial_t n - \Delta n + \operatorname{div}(nu) = 0, \quad t > 0, x \in \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^{d-1}, \\ \partial_{x_1} n(t,0,y) + n(t,0,y)u(t,0,y) = 0, \quad y \in \mathbb{R}^{d-1}. \end{cases} \tag{2.1}$$

Ce qui va alors principalement caractériser le modèle est alors le champ de vitesses u. Il est émis par la frontière

- si on considère des filaments d'actine qui nucléent depuis la membrane de façon isotrope, comme illustré dans la figure 2.1 le champ de vitesse est donné $u = \nabla c$ avec

$$\begin{cases} -\Delta c = 0, \quad t > 0, x \in \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^{d-1}, \\ -\partial_{x_1} c(t,0,y) = n(t,0,y), \quad y \in \mathbb{R}^{d-1}. \end{cases} \tag{2.2}$$

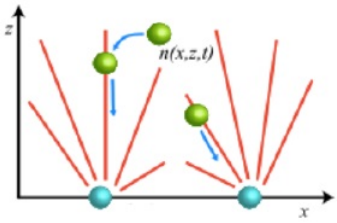


FIGURE 2.1 : Schématisation du mécanisme correspondant à un drift généré par l'action des filaments d'actine proposé dans [Haw+09].

- dans un cas illustré par la figure 2.1 correspondant plus à des microtubules issus du noyau, on aurait

$$u(t, x_1, y) = -n(t, 0, y)e_{x_1}.$$

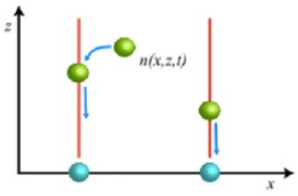


FIGURE 2.2 : Schématisation du mécanisme correspondant à un drift généré par l'action des microtubules proposé dans [Haw+09].

Il est à noter que pour $d = 1$, les deux modèles sont identiques. Les modèles font une hypothèse quasi statique commune, la densité de microtubules et directement proportionnelle à la quantité de marqueurs sur la membranes (elles se forment donc instantanément dans toute la longueur de la cellule). Une catégorie supplémentaire de modèles consiste

à séparer la membrane et étudier aussi la dynamique sur cette membrane, on aura alors des modèles de la forme

$$\begin{cases} \partial_t n - \Delta n + \operatorname{div}(nu) = 0, \quad t > 0, x \in \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^{d-1}, \\ \partial_{x_1} n(t,0,y) + n(t,0,y)u(t,0,y) = \partial_t \mu(t,y), \quad y \in \mathbb{R}^{d-1}. \end{cases}$$

C'est dans cette catégorie qu'entrent les modèles (2.4) et (2.5).

2.1.1 Modèle où les cellules sont vues comme des demi-droites

On s'intéresse à trois modèles différents en 1d :

- Le premier modèle élaboré dans [Cal+12] correspond au cas (2.1) en $1d$.

$$\begin{cases} \partial_t n - \partial_{xx} n - n(t,0)\partial_x n = 0, \\ \partial_x n(t,0) + n(t,0)^2. \end{cases} \tag{2.3}$$

- Le second modèle correspond à une description d'échanges au niveau de la membrane décrite par un point. La membrane devient un compartiment, avec une quantité $\mu(t)$ de protéines, et non juste le bord de la cellule

$$\begin{cases} \partial_t n - \partial_{xx} n - \mu(t)\partial_x n = 0, \\ \dot{\mu} = \partial_x n(t,0) + \mu(t) n(t,0), \\ \dot{\mu} = n(t,0) - \mu(t). \end{cases} \tag{2.4}$$

- Assez proche du précédent, on considère le dialogue entre deux cellules via des phéromones émises par la membrane (notons qu'on fait encore une fois une hypothèse quasi statique puisque lesdites phéromones sont envoyées immédiatement à la cible). Le terme de drift est alors proportionnel à la quantité de marqueurs dans la membrane des deux cellules.

$$\begin{cases} \partial_t n_i - \partial_{xx} n_i - \chi \mu_1(t)\mu_2(t)\partial_x n = 0, \\ \dot{\mu}_i = \partial_x n_i(t,0) + \chi \mu_1(t)\mu_2(t) n_i(t,0), \\ \dot{\mu} - i = n_i(t,0) - \mu_i(t). \end{cases} \tag{2.5}$$

  Dans ce modèle on suppose de plus que les deux masses valent 1, i.e. $\mu_i(0) + \int_0^\infty n_i dx = 1$. Le modèle (2.5) existe dans une version symétrique correspondant au cas $n_1 = n_2 = n$, $\mu_1 = \mu_2 = \mu$ (si c'est vrai initialement, c'est propagé au cours du temps). Dans ce cas, on est ramené à une équation

$$\begin{cases} \partial_t n - \partial_{xx} n - \chi \mu^2(t)\partial_x n = 0, \\ \dot{\mu} = n(t,0) - \mu, \\ \dot{\mu} = \partial_x n(t,0) + \chi \mu^2(t) n(t,0) \end{cases} \tag{2.6}$$

  Dans la pratique, on utilisera souvent cette version comme un pivot dans les preuves de stabilité (ce qui est justifié notamment par la symétrie des équilibres).

Mes travaux sont centrés autour des modèles (2.3) et (2.5).

2.1.2 Masses critiques et équilibres

Tous les modèles présentés ci-dessus préservent la masse. On a donc selon les cas

$$\frac{dt}{dt}\int_0^\infty n(t,x)dx = 0,$$
$$\frac{dt}{dt}\left(\mu(t) + \int_0^\infty n(t,x)dx\right) = 0,$$
$$\frac{dt}{dt}\left(\mu_i(t) + \int_0^\infty n_i(t,x)dx\right) = 0.$$

On note alors M la masse ainsi définie (bloquée à 1 pour le modèle de dialogue (2.5)). Pour faire apparaître le principe de masse critique, on suppose que le premier moment est fini et on obtient pour (2.3)

$$\frac{d}{dt}\int xn = n(t,0)(1-M).$$

On a donc alors clairement une distinction entre les cas $M < 1, M = 1, M > 1$. Il est établi dans [Cal+12] (avec des restrictions sur les données initiales) que ça sépare les comportements en

- $M < 1$ comportement autosimilaire type chaleur,
- $M = 1$ convergence vers une distribution exponentielle (de même premier moment que la donnée initiale),
- $M > 1$ explosion.

Pour le modèle avec échanges (2.4), il est établi dans [Cal+12] que pour $M > 1$ on a convergence de μ vers $\bar{\mu} = M - 1$ et de n vers $\bar{\mu}e^{-\bar{\mu}x}$.

Pour le modèle de dialogue (2.5), les équilibres sont symétriques et sont de la forme

$$\mu_i = \bar{\mu}, \quad \bar{n}_i = \bar{\mu}e^{-\chi\bar{\mu}^2 x}.$$

Et on a la condition de compatibilité suivante

$$P(\bar{\mu}) = \chi\bar{\mu}^2 - \chi\bar{\mu} + 1.$$

Et évidemment la nécessité d'avoir $\bar{\mu} \in]0,1[$. Un calcul élémentaire permet alors de conclure qu'on a $0, 1, 2$ équilibres selon qu'on a $\chi < 4, \chi = 4, \chi > 4$. Nous allons voir que dans le dernier cas, une structure intéressante de bistabilité peut être exhibée.

2.2 Principe de comparaison-concentration

2.2.1 Principe général

Les modèles (2.3),(2.4),(2.5), possèdent une structure en commun. Si on peut affirmer qu'une donnée initiale est plus concentrée vers le bord qu'une autre (dans un sens que nous allons préciser) alors la comparaison restera vraie au cours du temps

d'existence commun entre les deux solutions issues des dites données initiales. Pour les modèles (2.3),(2.4),(2.5), on mesure la concentration via les quantités décrites dans le tableau 2.2.1. Ces quantités mesurent la masse totale entre 0 et $x > 0$, bord compris.

Modèle	Mesure de la concentration
(2.3)	$N(t,x) = \int_0^x n(t,y)dy.$
(2.4)	$N(t,x) = \mu(t) + \int_0^x n(t,y)dy.$
(2.5)	$N(t,x) = \big(\mu_1(t) + \int_0^x n_1(t,y)dy, \quad \mu_2(t) + \int_0^x n_2(t,y)dy\big).$

TABLE 2.1 : Mesure de la concentration selon les modèles

La condition au bord sur le flux pour n devient alors une condition de Dirichlet au bord pour N, respectivement

$$N(t,0) = 0, N(t,0) = \mu(t), N_i(t,0) = \mu_i(t).$$

Les équations correspondantes obtenues en intégrant les EDP (2.3),(2.4),(2.5) entre 0 et $x > 0$ sont

$$\begin{cases} \partial_t N(t,x) - \partial_{xx} N(t,x) - \partial_x N(t,0)\partial_x N(t,x) = 0, \\ N(t,0) = 0. \end{cases}$$

$$\begin{cases} \partial_t N(t,x) - \partial_{xx} N(t,x) - \mu(t)\partial_x N(t,x) = 0, \\ \dot{\mu} = \partial_x N(t,0) - \mu(t), \\ N(t,0) = \mu(t). \end{cases}$$

$$\begin{cases} \partial_t N_i(t,x) - \partial_{xx} N_i(t,x) - \chi\mu_1(t)\mu_2(t)\partial_x N_i(t,x) = 0, \\ \dot{\mu} = \partial_x N(t,0) - \mu(t), \\ N_i(t,0) = \mu_i(t). \end{cases}$$

Proposition 2.2.1 (Comparaison de solutions, Calvez, **L.**, Meunier et Muller [A10] et [P3])**.** *Si pour les données initiales on a $N^1(0,x) \geq N^2(0,x)$ pour tout x, alors cela reste vrai pour tout temps où les deux solutions existent.*

Sous et sur-solutions Le principe de concentration comparaison s'applique pour comparer des sous et sur-solutions.

Proposition 2.2.2 (Comparaison de sur et sous-solutions, Calvez, **L.**, Meunier et Muller [A10] et [P3])**.** *La proposition reste vrai si on suppose simplement que N^1 est sur-solution et N^2 sous solution avec initialement $N^1 \geq N^2$.*

Nous donnons ensuite les principales applications de cette approche. Il est à noter que cette approche a été historiquement utilisée pour l'étude de solutions radiales de Keller Segel (voir par exemple [Per07] section 5.4.1).

2.2.2 Application 1 : explosion pour (2.3) en masse surcritique

La preuve d'explosion proposée dans [Cal+12] est basée sur un argument de type viriel mais se limite aux données initiales décroissantes ce qui est assez contraignant. On peut se libérer de cette contrainte en regardant les quantités intégrées. L'équation sur le moment donne toute l'information pour l'explosion ... si on arrive toutefois à minorer $n(t,0)$. Les données décroissantes (qui donnent des solutions décroissantes) résolvent ce problème. Pour des données générales, on peut commencer par remarquer que le premier moment décroit et donc que pour tout temps positif (admissible), on a

$$N(t,L) = \int_0^L n(t,x)dx \geq M - \int_L^\infty n(t,x)dx \geq M - \frac{1}{L}\int_0^\infty xn,$$

par l'inégalité de Markov Chebychev. On utilise alors la décroissance du premier moment et on a

$$N(t,L) \geq M - \frac{1}{L}\int_0^\infty xn^0.$$

En prenant L assez grand (typiquement $L = \int_0^\infty$ pour avoir $M-1 > 0$ comme minorant), on peut donc garantir

$$N(t,L) \geq \nu > 0, \forall t > 0.$$

On peut alors remarquer que sur l'intervalle $[0,L]$, on a

$$\begin{cases} \partial_t N - \partial_{xx} N = n(t,0)n(t,x) \geq 0, \\ N(t,0) = 0,\ N(t,L) \geq \nu > 0, N(0,x) \geq 0, \text{donnée.} \end{cases}$$

Par un simple principe de comparaison, sur ce même intervalle, on a $N \geq \tilde{N}$ où $\tilde{N}$ est solution de

$$\begin{cases} \partial_t \tilde{N} - \partial_{xx} \tilde{N} = 0, \\ \tilde{N}(t,0) = 0,\ \tilde{N}(t,L) = \nu > 0, \tilde{N}(0,x) = 0. \end{cases}$$

Et comme on a $N(t,0) = \tilde{N}(t,0) = 0$ on a de plus $n(t,0) = \partial_x N(t,0) \geq \partial_x \tilde{N}(t,0)$. Il ne reste plus qu'à estimer (via les séries de Fourier par exemple) $\partial_x \tilde{N}(t,0)$ et on aura

$$\frac{d}{dt}\int xn \leq \partial_x \tilde{N}(t,0)(1-M).$$

On majore alors le temps d'explosion par T^* défini implicitement par

$$(M-1)\int_0^{T^*} \partial_x \tilde{N}(t,0) = \int_0^\infty xn^0.$$

En raffinant un peu le choix de L on obtient du coup la borne suivante

Théorème 2.2.3 (**L.**, Meunier et Muller [A10])**.** *On suppose $M > 1$ et $J(0) = \int_0^\infty xn < +\infty$, alors la solution explosion avant le temps*

$$T_{exp} \leq 4\frac{J(0)^2}{M^2(M-1)}\left(1 + \frac{M-1}{6}\right).$$

Cette borne est à comparer à celle (évidemment meilleure) qu'on obtient dans le cas des données initiales décroissantes $T_{exp} = \frac{J(0)^2}{M^2(M-1)}$, c'est sans doute lié au fait qu'on n'a pas cherché à utiliser le bootstrap lié au transport et à l'amélioration progressive de $N(t, L)$. En particulier je pense que le terme en $\frac{M-1}{6}$ doit pouvoir être éliminé. A noter au passage qu'une borne tombe immédiatement si on est capable de comparer la donnée initiale à un cas décroissant (c'est moins restrictif qu'on le croit car on peut comparer à une donnée de masse plus faible). On suppose ici $\int n = M \geq \int n' = M'$, et n' décroissante

$$\text{Si } \forall x > 0,\ N(0,x) \geq N'(0,x), \quad T_{exp} \leq T'_{exp} \leq \frac{J'(0)^2}{(M')^2(M'-1)}.$$

Essayer de s'approcher de la borne du cas décroissant pourrait faire l'objet d'un stage de découverte (pas forcément beaucoup plus sauf à aller très loin dans l'optimisation). En revanche, l'obtention d'un profil d'explosion est ouverte et plus complexe.

2.2.3 Application 2 : bistabilité (version non quantitative) dans le cas de (2.5)

Pour simplifier, on va se ramener à (2.6) mais on peut voir la même structure dans un cadre non symétrique. On commence par la remarque la plus importante. On rappelle qu'on a des masses normalisées à 1. On note alors N_μ la distribution suivante (en fait dédoublée puisqu'on est dans le cadre du dialogue)

$$N_{\mu(x)} = \mu + (1-\mu)e^{-\chi\mu^2 x}.$$

La distribution N_μ a des propriétés intéressantes

- elle correspond à un équilibre si $P(\mu) = \chi\mu^2 - \chi\mu + 1 = 0$
- elle correspond à une sursolution si $P(\mu) > 0$
- elle correspond à une sous-solution si $P(\mu) < 0$.

Comme on l'a vu plus haut, on a des équilibres uniquement si $\chi \geq 4$. Dans le cas (le plus intéressant) $\chi > 4$, on a deux racines $0 < \mu_- < \mu_+ < 1$ et on a la structure résumée dans le tableau 2.2.3.

μ	$0 < \mu < \mu_-$	μ_-	$\mu_- < \mu < \mu_+$	μ_+	$\mu_+ < \mu$
N_μ	sur-solution	équilibre instable	sous-solution	équilibre stable	sur-solution

Pour la stabilité linéaire, les calculs sont effectués dans [P3]. On a donc rien que par cette structure le premier résultat suivant (dans le cas $\chi > 4$).

Lemme 2.2.4 (Calvez, **L.**, Meunier et Muller [P3])**.**
$\mu_- \leq \underline{\mu} \leq \mu_+ \leq \bar{\mu}$, on suppose que les données initiales on a

$$N_{\underline{\mu}}(x) \leq N_i(0,x) \leq N_{\bar{\mu}}.$$

Alors on a pour tout temps

$$N_{\underline{\mu}}(x) \leq N_i(t,x) \leq N_{\bar{\mu}}.$$

Il s'agit juste de redire qu'on a des sous/sur solutions et que le principe de comparaison est respecté. La convergence vers les équilibres sera un peu mieux quantifiée dans la suite. Quand on est moins concentré que la solution instable, alors c'est la chaleur qui domine et on a un comportement asymptotique autosimilaire semblable à celui de l'équation de la chaleur (avec des petites corrections).

2.3 Dissipation d'entropie et inégalités fonctionnelles

2.3.1 Rappel des deux inégalités fonctionnelles Log-Sob et HWI

Dans ce qui suit, nous utiliserons fréquemment les deux inégalités suivantes (écrites pour les distributions gaussiennes et exponentielles qui nous intéressent). On rappelle la définition de l'entropie relative pour deux densités de probabilité sur $\mathbb{R}_+$, on note $h(x) = x\log x - x + 1$, et en faisant allègrement la confusion entre $\rho, \rho(x), \rho(x)dx$,

$$H(\rho|p) = \int_0^\infty \rho \log\frac{\rho}{p} = \int_0^\infty p h(\frac{\rho}{p}) \geq 0.$$

On introduit également l'information de Fisher

$$I(\rho|p) = \int_0^\infty \rho \left|\partial_x \log\frac{\rho}{p}\right|^2.$$

On rappelle l'inégalité suivante due à Gross [Gro75].

Lemme 2.3.1 (Inégalité Sobolev logarithmique pour les gaussiennes)**.** *Soit*

$$\gamma(x) = \frac{e^{-\lambda x - c\frac{x^2}{2}}}{\int_0^\infty e^{-\lambda x - c\frac{x^2}{2}}dx}$$

une gaussienne sur la demi-droite ($c > 0, \lambda \geq 0$), alors on a (sous réserve que les quantités soient finies)

$$I(\rho|\gamma) \geq 2cH(\rho|\gamma).$$

On n'insiste jamais assez sur le fait que la constante ne dépend pas de λ (l'auteur de ces lignes a perdu suffisamment de temps par ignorance de ce fait). Pour prendre une terminologie classique, γ vérifie LSI(c).

Une autre inégalité fort utile est l'inégalité HWI [OV00], donnée ici dans le cadre un peu spécifique des distributions exponentielles. On introduit la distance de Wassertein quadratique directement (comme on est sur $\mathbb{R}_+$) avec les pseudo-inverses (de bonnes introductions sont disponibles dans la littérature, la plus célèbre étant sans doute [Vil03]).

Définition 2.3.2. *Soit p, q deux densités de probabilités sur $\mathbb{R}_+$, ayant un second moment fini. On note P, Q leurs fonctions de répartitions et P^{-1}, Q^{-1} leurs pseudo-inverses*

$$P^{-1}(t) = \inf\{y \geq 0, \quad P(y) > t\},$$

alors on définit la distance de Wasserstein quadratique par

$$W_2(p,q) = \sqrt{\int_0^1 |P^{-1}(t) - Q^{-1}(t)|^2 \, dt}.$$

Lemme 2.3.3 (HWI)**.** *Soit $\nu = e^{-V}$ avec V convexe une densité de probabilité sur $\mathbb{R}_+$ alors*

$$\sqrt{I(\rho|\nu)} W_2(\rho,\nu) \geq H(\rho|\nu).$$

Remarque. *L'inégalité HWI est pour nous à peu près toujours utilisée sous la forme*

$$I(n|\nu) \geq \frac{H^2(n|\nu)}{W^2(n|\nu)},$$

dans le cas où ν est une distribution exponentielle $\mathcal{E}(\lambda) := \lambda e^{-\lambda x}$. Dans les preuves que nous regardons, la première difficulté consiste alors à majorer la distance de Wasserstein, on peut souvent utiliser l'astuce suivante : comme c'est une distance, on peut mettre δ_0 comme point intermédiaire et l'inégalité triangulaire donne

$$W_2(\rho,\nu) \leq W_2(\rho,\delta_0) + W_2(\delta_0,\nu) \leq \sqrt{\int_0^\infty x^2 \rho} + \sqrt{\int_0^\infty x^2 \nu}.$$

Si ν ne dégénère pas (autrement dit $\lambda \not\to 0$, c'est un point à contrôler), alors on arrive à maitriser W dès lors qu'on maitrise le second moment. Ceci s'obtient facilement par exemple dans le cadre du lemme 2.2.4.

Principe d'utilisation de ces inégalités pour notre cadre

Pour tous les résultats un peu quantitatifs qui suivent, la même approche prévaut. On a, éventuellement après changement de variables autosimilaires dans le cas sous-critique, à établir la convergence de n ou (n, μ) vers un équilibre. On cherche systématiquement à quantifier la convergence de l'entropie relative vers 0. On fait alors appel à une fonctionnelle de Lyapunov de la forme

$$L(t) = H(n|\bar{n}) + f_{cor}(t).$$

Le terme correctif peut prendre plusieurs formes. Dans les modèles avec échanges de marqueurs (avec μ), il quantifie la convergence de μ vers $\bar{\mu}$. Dans d'autres modèles il sert à contrôler le moment d'ordre 2 par exemple. Dans tous les modèles, il sert à compenser une chose importante : l'information de Fisher qui apparait naturellement lorsqu'on dérive $H(n|\bar{n})$ n'est pas $I(n|\bar{n})$ mais l'information de Fisher par rapport à une autre mesure $I(n|\nu(t)$ ($\nu(t)$ est toujours une gaussienne ou une exponentielle malgré tout, elle n'a juste pas les même paramètres que l'équilibre). Ici, on ne donnera que les résultats de convergence en entropie car le gros du travail est là mais on rappelle à toutes fins utiles qu'elle mène à une convergence en norme L^1 via l'inégalité de Cszizar-Kullback [Csi67 ; Kul68].

Lemme 2.3.4 (Inégalité de Csiszar-Kullback)**.** *Pour deux fonctions positives f, g positives L^1 de même masse $M > 0$, on a*

$$\|f - g\|^2_{L^1(\mathbb{R}_+)} \leq 2M \int_0^\infty f(x) \log \frac{f(x)}{g(x)} dx.$$

2.3.2 Quantification de la convergence vers l'équilibre stable dans le modèle de dialogue

Pour obtenir une stabilité locale asymptotique, c'est très utile d'avoir via le lemme 2.2.4 le contrôle sur les μ_i (qui restent donc dans l'intervalle $[\mu_-, \mu_+]$ au cours du temps). Si on a $\mu_- < \underline{\mu}$, cela permet de quantifier un taux de convergence pour des solutions symétriques ($\mu_1 = \mu_2, N_1 = N_2$).

On va chercher à quantifier la décroissance d'une fonctionnelle $L(t) = H(t) + f(\mu(t))$. Cette fonctionnelle se décompose en deux parties. On note $n_+ = \partial_x N_{\mu_+}/(1 - \mu_+) = \chi\mu_+^2 e^{-\chi\mu_+^2 x}$ la distribution renormalisée correspondant à l'équilibre linéairement stable. On a $\int n_+ = 1$ et on note $\tilde{n} = n/(1 - \mu)$. On prend alors l'entropie relative entre $\tilde{n}$ et n_+ (avec un facteur $(1 - \mu)$),

$$H(t) = \int n \log \frac{\tilde{n}}{n_+}.$$

Le facteur correctif est

$$f(\mu) = \mu \log \frac{\mu}{\mu_+} + (1 - \mu) \log \frac{1 - \mu}{1 - \mu_+} + \frac{\chi\mu^3}{3} - \chi\mu_+^2\mu + 2\frac{\chi\mu_+^3}{3},$$

La fonction est évidemment construite pour avoir $L = 0$ ssi $\mu = \mu_+, \tilde{n} = n_+$. Elle est aussi construite pour décroître tant qu'on peut assurer

$$\mu \geq \mu_-$$

On se place alors dans un cadre qui assure cela via le lemme 2.2.4 (à noter qu'on peut également assurer ceci en partant d'une valeur assez petite pour L, la contrainte $\mu > \mu_-$ se retrouvant préservée par la décroissance de L). Dérivons maintenant L en gardant à l'esprit la propriété $\mu \geq \mu_- + \varepsilon$. On rappelle le polynôme qui intervient dans la stabilité

$$P(\mu) = \chi\mu^2 - \chi\mu + 1 = \chi(\mu - \mu_+)(\mu - \mu_-).$$

En dérivant L et en notant $\mathcal{E}(\lambda)$ la distribution $\lambda e^{-\lambda x}$, on a (après quelques calculs plus détaillés dans [P3])

$$L'(t) \leq -(1 - \mu) I(\tilde{n}|\mathcal{E}(\chi\mu^2)) - \chi(\mu^2 - \mu_+^2) P(\mu).$$

Les conditions font que les deux termes de dissipation sont positifs. Le second terme est minoré par $(\mu - \mu_+)^2$. En utilisant la majoration $N_{\underline{\mu}} \leq N \leq N_{\bar{\mu}}$ du lemme 2.2.4, on obtient sans difficulté une majoration de $W_2(\tilde{n}|\mathcal{E}(\chi\mu^2))$ qui permet d'utiliser l'inégalité HWI. En combinant, on arrive à une inégalité du type

$$(1 - \mu) I(\tilde{n}|\mathcal{E}(\chi\mu^2)) \geq C H^2(\tilde{n}|\mathcal{E}(\chi\mu^2)) \geq C'(H^2(\tilde{n}|\mathcal{E}(\chi\mu_+^2)) + K(\mu - \mu_+)^2).$$

Il ne reste plus qu'à prendre C (et donc C') assez petit pour pouvoir compenser sans problème le terme en $-C'K$ par le terme en $-\chi(\mu-\mu_+)P(\mu) \geq c(\mu-\mu_+)^2$. On aboutit à une inégalité du type

$$L'(t) \leq -CL^2.$$

Notons que C est une constante plutôt petite. Mais cela donne une convergence en

Théorème 2.3.5 (Calvez, **L.**, Meunier et Muller [P3])**.** *Sous les hypothèse du lemme 2.2.4 avec $N_1 = N_2$ et avec les notations précédentes, il existe $C > 0$ tel que*

$$L(t) \leq \frac{L(0)}{1+Ct}.$$

Nous n'avons pas nécessairement cherché à optimiser toutes les constantes ici.

Remarque. *Nous n'avons pas encore fini de traiter la convergence en entropie dans le cas non-symétrique mais nous avons déjà le résultat comme conséquence du principe de comparaison*

$$\mu_{\rightarrow}\mu_+, \quad N_i \to N_{\mu_+}.$$

Il suffit de comparer au solutions symétriques vérifiant initialement $N^0 = N_{\bar{\mu}}$ ou $N^0 = N_{\underline{\mu}}$.

2.3.3 Convergence vers l'équilibre dans (2.3), cas critique

Dans le cas critique $M = 1$, les équilibres sont les distributions exponentielles

$$\mathcal{E}(\lambda) : x \to \lambda e^{-\lambda x}.$$

Quand le premier moment est fini,

$$J(0) = \int xn^0 < +\infty,$$

son invariance au cours du temps impose un candidat naturel : $\lambda = J(0)^{-1}$. On regarde alors comme précédemment la dissipation d'entropie

$$\frac{d}{dt}\int n \log \frac{n}{\mathcal{E}(\lambda)} = -\int n\left(\partial_x \log n + n(t,0)\right)^2 = -I(n|\mathcal{E}(n(t,0))).$$

On retrouve ici typiquement le fait que l'information de Fisher qu'on obtient par dissipation n'est pas la 'bonne'. Le deuxième problème est que $n(t,0)$ n'est pas minoré nécessairement de façon quantitative. Le fait que l'entropie tend vers 0 est déjà établi dans [Cal+12]. Notre apport est plus sur le côté quantitatif. On peut alors essayer d'appliquer HWI, en supposant que $n(t,0) > 0$ (ce qui peut se prouver sans trop de difficultés si on ne cherche pas à être optimal). On peut faire des calculs du même type que précédemment si par exemple on suppose qu'initialement on a $N \leq (1-e^{-\alpha x})$ (avec $\alpha < \lambda$) qui nous donnera un contrôle sur les distances de Wasserstein. En effet, on a alors $W(n, \mathcal{E}(\lambda)) \leq W(\delta_0, \mathcal{E}(\lambda))$ Néanmoins, deux autres approches peuvent être signalées.

- on peut, sous la seule condition de second moment fini quantifier la convergence vers une gaussienne proche $C(t)\lambda e^{-\lambda x - c(t)\frac{x^2}{2}}$ ($C(t)$ étant la constante de renormalisation liée à $c(t)$) en ayant dans le même temps $c(t) \to 0$ (et donc $C(t) \to 1$). De cette façon, on obtient un taux qui semble sous optimal mais une bonne maitrise des constantes. C'est le premier point du théorème 2.3.6. Un choix plus fin de $c(t)$ permet alors de montrer qu'on a convergence en $O(t^{-\beta})$ pour tout $\beta < 2/3$.

- Sous la seule hypothèse d'un moment d'ordre 3 initialement fini, on peut obtenir une majoration du type $\int_0^t \int x^2 n \leq C(1+t)$ légèrement plus faible qu'une majoration directe de $\int x^2 n$ mais qui suffit à utiliser HWI et conclure à une convergence en taux t^{-1}. C'est le dernier point du théorème 2.3.6.

Au final on obtient le théorème

Théorème 2.3.6 (**L.**, Meunier et Muller [A10])**.** *On suppose*

$$\int_0^\infty x^2 n^0(x)dx < +\infty, \quad \int_0^\infty n^0 \log \frac{n^0}{\mathcal{E}(\lambda)} < +\infty,$$

où $\lambda = (\int_0^\infty x n^0)^{-1}$*. Alors on a*

$$H(n|\mathcal{E}(\lambda)) \leq \frac{1}{\sqrt{1+2t}} \left(H(n^0|\nu_\alpha) + \int_0^\infty \frac{x^2}{2} n^0(x)dx \right).$$

On a de plus pour tout $\beta < 2/3$

$$\sup_t H(n|\mathcal{E}(\lambda))(1+t)^\beta < +\infty.$$

Si de plus, on a

$$\int_0^\infty x^3 n^0(x)dx < +\infty,$$

alors,

$$\sup_t H(n|\mathcal{E}(\lambda))(1+t) < +\infty.$$

On peut essayer de raffiner les constantes pour les deux derniers points mais je préfère laisser le résultat sous cette forme car cela trace mieux une limite entre le premier cas, où elles dérivent naturellement de la fonctionnelle construite qui décroit exponentiellement et les deux autres où elles résulteraient d'une étude plus fine et sous optimale.

2.3.4 Convergence vers un profil autosimilaire dans les cas sous critiques

Aussi bien dans (2.3),(2.4) avec masse sous-critique que dans (2.5) avec $\chi < 4$ ou des données initiales sous l'équilibre instable (peu concentré) N_-, le comportement attendu est celui où la diffusion l'emporte sur le drift. On s'attend donc essentiellement à un comportement proche de celui d'une équation de la chaleur. Plus précisément, la densité

doit asymptotiquement se comporter en $\frac{1}{\sqrt{1+2t}}\bar{u}\left(\frac{x}{\sqrt{1+2t}}\right)$, (et en plus $\mu \to 0$ si on a matérialisé les marqueurs au bord) où $\bar{u}$ sera une gaussienne bien choisie,

$$\bar{u}(y) = \bar{u}(0)e^{-\lambda y - \frac{y^2}{2}}.$$

La partie quadratique est toujours la même, cela vient de la diffusion identique en ∂xxn qui est la même d'une équation à l'autre). La valeur de λ peut varier d'un modèle à l'autre ($\lambda = \bar{u}(0)$ dans (2.3) par exemple), $\bar{u}(0)$ est fixé par la renormalisation (masse $M < 1$ pour (2.3) sous critique masse 1 pour les autres cas). Pour obtenir efficacement un taux de convergence (optimal, je pense pour (2.3) vu qu'on récupère le taux de la chaleur, clairement non-optimal pour (2.5), où l'objectif était surtout de montrer la convergence), l'idée basique mais très utile consiste souvent à remarquer que l'équation peut être vue comme une équation de type Fokker Planck

$$\partial_\tau u - \partial_y\left(u\partial_y \log\frac{u}{e^{-V(\tau,y)}}\right) = 0.$$

Cette gaussienne intermédiaire qui n'est pas forcément la limite servira alors de pivot dans la plupart des calculs. On commence dans tous les cas par effectuer le changement de variables autosimilaire

$$\tau = \log\sqrt{1+2t}, \quad y = \frac{x}{\sqrt{1+2t}},$$

aboutissant à une réécriture des équations dans les nouvelles variables. Le modèle (2.3) devient ainsi

$$\begin{cases} \partial_\tau u - \partial_{yy}u - u(\tau,0)\partial_y u - \partial_y(yu) = 0, \\ \partial_y u(\tau,0) + u(\tau,0)^2 = 0. \end{cases} \tag{2.7}$$

L'état stationnaire étant ici la gaussienne déterminée de façon unique par sa masse

$$\gamma_\alpha = \alpha e^{-\alpha x - \frac{x^2}{2}}, \quad \int_0^\infty \gamma_\alpha = M. \tag{2.8}$$

Pour les équations avec μ, la quantité naturelle à considérer est $\tilde{\mu}(\tau) = \mu(\frac{e^{2\tau}-1}{2})$ qui rend l'équation sur $\tilde{\mu}$ non autonome (on s'empresse de le noter μ tout court par la suite). Ainsi sur les équations (2.4),

$$\begin{cases} \partial_\tau u - \partial_{yy}u - \partial_y(yu) - \mu e^\tau \partial_y u = 0, \\ \dot{\mu}(\tau) = \partial_y u(0) + \mu e^\tau u(0) = e^\tau u(0) - e^{2\tau}\mu. \end{cases} \tag{2.9}$$

Pour le modèle (2.5), où plutôt pour des raisons pratiques justifiées par ailleurs par le principe de comparaison, sur sa version symétrisée (2.6)

$$\begin{cases} \partial_\tau u - \partial_{yy}u - \partial_y(yu) - \chi\mu^2 e^\tau \partial_y u = 0, \\ \dot{\mu}(\tau) = \partial_y u(0) + \chi\mu^2 e^\tau u(0) = e^\tau u(0) - e^{2\tau}\mu. \end{cases} \tag{2.10}$$

Pour les modèles avec μ on peut se faire une idée du comportement en regardant les contraintes que satisferait un équilibre. Il faut supposer en premier lieu que μe^τ (resp.

$\chi\mu^2 e^\tau$) a une limite. On a alors si la limite est nulle une gaussienne $Ce^{-\frac{y^2}{2}}$, et si la limite est Un des points clefs de ces preuves consiste à réaliser que le modèle ressemble à une équation de Fokker Planck,

$$\partial_\tau u = \partial_y \left(u \left(\partial_y \log \frac{u}{\gamma} \right) \right),$$

où γ est de la forme $C(\tau)e^{-\lambda(\tau)-\frac{y^2}{2}}$ ($C(\tau)$ étant déterminé par la renormalisation). Il faut donc réintroduire la 'bonne' gaussienne et compenser les termes qui restent. Dans ces modèles, l'expérience prouve qu'étonnamment, il est plus simple pour les calculs d'appliquer l'inégalité de Sobolev logarithmique puis d'utiliser l'identité

$$H(u|\gamma_1) = H(u|\gamma_2) + \int u \log \frac{\gamma_2}{\gamma_1}.$$

On obtient alors le premier théorème pour le modèle (2.7)

Théorème 2.3.7 (**L.**, Meunier et Muller [A10])**.** *Dans le cadre $M < 1$, avec α défini par* (2.8) *on suppose $H(u^0|\gamma_\alpha) < +\infty$ et $\int_0^\infty x^2 n < +\infty$, alors si on note $J(\tau) = \int_0^\infty xu$ et*

$$L(\tau) = H(u|\gamma_\alpha) + \frac{J(\tau) - \alpha(1-M))^2}{2(1-M)},$$

on a

$$L(\tau) \leq L(0)e^{-2\tau}.$$

et donc

$$H(u|\gamma_\alpha) \leq L(0)e^{-2\tau}.$$

Pour mieux comprendre le terme correctif, nous laissons le soin au lecteur de vérifier qu'on a bien $\int x\gamma_\alpha = \alpha(1-M)$. Pour le modèle de dialogue, on a un taux moins précis mais on a également une décroissance exponentielle. Précisons le cadre

Théorème 2.3.8 (Calvez, **L.**, Meunier et Muller [P3])**.** *On se place dans le cadre du modèle symétrisé* (2.6)*. On suppose $\chi > 4$ (pour avoir la bistabilité) et qu'il existe $0 < \mu_0 < \mu_-$ tel que les données initiales satisfont*

$$N(0,x) \leq N_{\mu_0}(x),$$

(on rappelle que cela implique au passage $\mu(0) \leq \mu_0$), alors, si on note

$$\gamma = \sqrt{\frac{2}{\pi}} e^{-\frac{y^2}{2}}$$

et h la fonction convexe $h(x) = x\log x - x + 1$, on a

$$(1-\tilde{\mu}) \int_0^\infty \gamma h \left(\frac{u}{(1-\tilde{\mu})\gamma} \right) + h(1-\tilde{\mu}) \leq Ce^{-r\tau}.$$

2.4 Explosion pour un modèle de dialogue presque 2d

Un dernier résultat sur ce type de modèle rappelle un peu les arguments de Nagai [Nag95] pour l'explosion dans Keller Segel. On regarde cette fois un modèle de dialogue entre deux cellules représentées par des demi-plans. On rappelle brièvement l'heuristique qui guide le modèle. On commence par considérer deux cellules qui se font face, représentées par des demi plans distants de h. On fait l'hypothèse que le drift est de la forme filament d'actine (2.2) (pour le cas microtubules, la membrane ne voit pas le drift et cette approximation aboutirait à une équation de la chaleur) avec une légère modification :

$$\begin{cases} -\Delta c = 0, \quad t > 0, x \in \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}, \\ -\partial_{x_1} c(t,0,y) = S(t,y) n(t,0,y), \quad y \in \mathbb{R}. \end{cases} \tag{2.11}$$

Ici, $S(t,y)$ modélise la réception de phéromones extérieures (qui accélèrent le processus de polarisation vers la membrane). On peut alors directement (et formellement) obtenir le drift sur la membrane

$$u.e_y(t,0,y) = -\text{v.p.} \int_{\mathbb{R}} \frac{n(t,0,x)}{y-x} dx = -\pi \mathcal{H}(n(t,0,.)).$$

En faisant alors (formellement) l'ansatz $n(t,x,y) = \delta_{x=0}\nu(t,y)$, on obtient alors une équation sur ν de la forme

$$\partial_t \nu - \partial_{yy}\nu - \partial_y \left(\nu \mathcal{H}(S\nu)\right) = 0. \tag{2.12}$$

On va maintenant appliquer ce principe au dialogue, on aura donc deux densités ν_1, ν_2 sur les deux membranes et on va considérer que le signal S_i transmis par la cellule i est donné par la solution d'une équation elliptique du type

$$\begin{cases} -\Delta C_i + \alpha C_i = 0, \\ C_i(t,0,y) = \nu_i(t,y), \end{cases}$$

dont on prend la trace en h. Ce qui va donner typiquement

$$S_i(t,y) = C_j(t,y,h) = \int_{\mathbb{R}} F(\sqrt{h^2 + |y-y'|^2}) \nu_i(t,y') dy'.$$

On notera souvent ceci $S_i = F_h * \nu_i$. Si on couple deux équations sur ce modèle, avec la convention $i \neq j$, on a sur $\mathbb{R}$ le modèle suivant

$$\begin{cases} \partial_t \nu_1 - \partial_{xx}\nu_1 - \partial_x(\nu_1 \mathcal{H}((F_h * \nu_2)\nu_1) = 0, \\ \partial_t \nu_2 - \partial_{xx}\nu_2 - \partial_x(\nu_2 \mathcal{H}((F_h * \nu_1)\nu_2) = 0. \end{cases}$$

La principale question que nous nous sommes posée sur ce modèle est celle de l'existence ou non d'un effet de seuil. En un sens on a présupposé la concentration dans la direction normale. L'ansatz qui en est issu permet-il de prédire une concentration dans la direction tangentielle ? Nous avons donné une réponse à cette question dans [P3], les résultats ayant déjà été annoncés dans [Mul13]. Il s'agit d'un argument de type moment dans l'esprit de ceux de Nagai pour Keller Segel [Nag95]. Une sorte d'historique de nos calculs (en partant du dialogue avec un Dirac jusqu'au calcul présenté ici) est donné dans [Mul13]. Dans tout ce qui suit nous faisons les hypothèses suivantes

- on a le même F_h pour les deux densités (nous n'avons pas encore regardé le cas de deux potentiels différents),
- les deux masses sont identiques $\int \nu_i = M > 0$ (c'est plus pour des raisons pratiques, le cas à masses distinctes ne change pas le raisonnement à part le fait de remplacer M^2 partout par MM').

Nous regardons le premier moment joint

$$\mathcal{E}(t) = \int_{\mathbb{R}} \int_{\mathbb{R}} \frac{(x-y)^2}{4M^2} \nu_1(t,x)\nu_2(t,y)dxdy.$$

Le calcul clef est alors le suivant

Théorème 2.4.1 (Calvez, **L.**, Meunier et Muller [P3])**.** *Tant que les solutions sont régulières, on a*

$$\frac{d}{dt}\mathcal{E}(t) = 1 - \frac{M^2 F_h(0)}{2\pi} + O_{\mathcal{E}\to 0}(\sqrt{\mathcal{E}}).$$

En particulier si

- *la masse est assez importante*

$$1 - \frac{M^2 F_h(0)}{2\pi} < 0,$$

- *les données initiales sont concentrées i.e. $\mathcal{E}(0)$ assez petit.*

On a explosion en temps fini.

Remarque. *Ce résultat met donc en évidence une masse critique pour que le dialogue aboutisse à une concentration des densités. Si on prend des données initiales régulières et dans un L^p, on peut trouver un temps minimal d'existence dans L^p. Ce phénomène n'est donc pas une explosion à $t = 0^+$. En revanche, l'explosion n'est pas a priori simultanée car si on regarde le comportement face à une cellule où tout est concentré en un point $\nu_1 = M\delta_0$, il faudra un certain temps non nul à ν_2 pour se concentrer. Enfin, il n'est pas certain que les deux densités explosent parfaitement en face l'une de l'autre. La dynamique après explosion pourrait apporter des informations sur l'alignement ultérieur de ces points de concentration.*

2.5 Perspectives

Sur ces modèles, plusieurs pistes peuvent être examinées.

- Sur des modèles à trois cellules (où une des cellules doit choisir entre deux autres qui cherchent à fusionner), nous avons commencé à regarder la structure de multi-stabilité engendrée (couplage avec l'une, avec les deux, avec aucune ?)
- L'heuristique aboutissant au modèle avec transformée de Hilbert permet d'isoler une masse critique mais il faudrait regarder (ce qui a été fait numériquement dans [Mul13]) des cellules plus réalistes (des disques par exemple en $2d$).

- Sur le modèle avec transformée de Hilbert, la question du profil d'explosion est ouverte. Sur le modèle 1d avec drift en $n(t,0)$ aussi d'ailleurs.

- Il reste un travail de raffinage à faire sur le taux de convergence exponentielle pour le dialogue en cas sous critique.

- Pour le moment, nous n'avons pas de fonctionnelle de Lyapunov à décroissance exponentielle (en variables autosimilaires) pour le modèle (2.4) dans le cas sous critique. Il semble à première vue plus simple que (2.5) mais la difficulté provient du fait que le terme de drift rescalé dans (2.9) en μe^τ a désormais la bonne (ou la mauvaise, question de point de vue) homogénéité. On attend typiquement un comportement en $\mu e^\tau \to \alpha$ mais ce n'est pas établi. Dans le cas du dialogue, le drift devenait négligeable y compris en variables autosimilaires, ce qui au final simplifiait l'étude. Dans les deux cas en revanche on retrouve cette difficulté que l'équation obtenue n'est pas autonome et n'a pas d'équilibre naturel (contrairement au cas du passage de la chaleur à Fokker Planck). Néanmoins, heuristiquement, on obtient comme candidat pour la limite les gaussiennes du modèle 1d en sous critique (2.8).

- le cas critique pour le modèle (2.4) (M=1) est à ma connaissance ouvert. Néanmoins on peut déjà prédire $\mu \to 0$ grâce au principe de concentration comparaison, en comparant avec des données initiales sur critiques (pour lesquelles on aura $\mu \to M-1$, qu'on pourra ajuster de plus en plus proche de 0).

Chapitre 3

Equations de renouvellement pour la diffusion anormale

Cette dernière partie est consacrée aux travaux que nous menons en ce moment avec Hugues Berry, Vincent Calvez et Álvaro Mateos González que nous encadrons tous les trois.

3.1 Introduction

Le développement récent de technologies permettant de suivre le déplacement de molécules à l'intérieur de cellules vivantes. Cela a mis en évidence le fait que le mouvement de ces molécules ne suit pas un mouvement brownien comme attendu. Le déplacement quadratique moyen a un comportement sous linéaire au lieu de linéaire[Bro+09 ; Di +14 ; GC06 ; Par+14]

$$\langle r^2(t)\rangle \sim t^\mu.$$

Si on voit les déplacements comme un processus de sauts, on peut expliquer cela par un temps d'attente entre des sauts qui serait distribué $\tau \sim \phi(\tau)$ où $\phi(\tau)$ se comporte comme $\tau^{-(1+\mu)}$ pour τ grand. On peut représenter cela en structurant la population de molécules en age (temps écoulé depuis le dernier saut) en plus de l'espace, on peut retrouver ce genre de modèle dans [FF12 ; MFH10]. On aboutit à une équation de la forme

$$\begin{cases} \partial_t u + \partial_a u + \beta(a)u(t,x,a) = 0, \\ u(t,x,0) = \displaystyle\int_x\int_a \beta(a)\omega(x-x')u(t,a,x')dadx'. \end{cases} \tag{3.1}$$

La fonction ω représente l'intensité des sauts. On fait classiquement les deux hypothèses suivantes : hypothèse d'isotropie des sauts $\omega(x) = \omega(|x|)$ et second moment de ω fini. On a donc

$$\omega \geq 0, \quad \int_y \omega(y)dy = 1, \quad \int y\omega(y)dy = 0, \quad \int y^2\omega(y)dy = D.$$

Le premier cas particulier classique est le cas $\beta = \beta_0$ constant qui modélise un temps d'attente exponentielle entre deux sauts. Le déplacement quadratique moyen est alors

linéaire (et si on fait le scaling approprié, on peut connecter cette équation à celle de la chaleur). La propriété de perte de mémoire de l'exponentielle fait que le processus sous-jacent en espace seul est markovien (rien ne distingue des cellules ayant sauté récemment ou non).

Le second exemple, qui va nous intéresser dans ce qui suit, consiste à prendre $\beta = \frac{\mu}{1+a}$. Ceci permet de retrouver la propriété sur le comportement de $\phi(\tau) = \beta(\tau)e^{-\int_0^\tau \beta(s)ds} = \frac{\mu}{(1+a)^{\mu+1}}$. La différence assez essentielle est que pour $\mu < 1$, on a

$$\int_0^\infty \tau\phi(\tau)d\tau = +\infty.$$

Le temps d'attente moyen est donc infini. Nous allons regarder ce cas particulier $\mu < 1$ avec plus de détails en nous concentrant sur la dynamique en âge, i.e., nous allons regarder l'équation vérifiée par

$$n(t,a) = \int_x u(t,a,x)dx.$$

3.2 Convergence en variables autosimilaires

L'équation vérifiée par n est la suivante

$$\begin{cases} \partial_t n + \partial_a n + \beta(a)n(t,a) = 0, \\ n(t,0) = \displaystyle\int_0^\infty \beta(a)n(t,a)da. \end{cases} \tag{3.2}$$

L'équation conserve la population totale

$$\frac{d}{dt}\int_0^\infty n = 0$$

On fixera celle-ci à 1 dans tout ce qui suit. Dans la suite on prendra d'abord

$$\beta(a) = \frac{\mu}{1+a}.$$

Pour $\mu > 1$, il existe un état d'équilibre donné, à renormalisation près, par la formule

$$e^{-\int_0^a \beta(a')da'}.$$

On peut facilement montrer (au moins si on ne cherche pas à établir un taux) la convergence des solutions vers l'équilibre.

Pour $\mu \leq 1$, nous n'avons pas d'état d'équilibre. Pour comprendre le comportement asymptotique, examinons l'évolution du premier moment (formellement). On a

$$\frac{d}{dt}\int_0^\infty an(t,a)da = \int_0^\infty \left(1 - \frac{\mu a}{1+a}\right) n(t,a)da = (1-\mu) + \int_0^\infty \frac{\mu}{1+a} n(t,a)da.$$

On a notamment

$$1 - \mu \leq \frac{d}{dt}\int an \leq 1.$$

En particulier, pour $\mu < 1$, le premier moment croit de façon linéaire. C'est précisément ce cas qui va nous intéresser. Le comportement linéaire en temps justifie le passage à l'échelle

$$n(t,a) = \frac{1}{1+t} w\left(\log(1+t), \frac{a}{1+t}\right).$$

On utilisera la convention de notation $w = w(\tau, b)$ pour les noms de variables. L'équation sur w est alors

$$\begin{cases} \partial_\tau w + \partial_b((1-b)w) + \dfrac{\mu}{e^{-\tau}+b} w = 0, \\ w(\tau, 0) = \displaystyle\int_0^\infty \frac{\mu}{e^{-\tau}+b} w(\tau, b) db, \\ w(\tau = 0, b) = n^0(b). \end{cases}$$

A droite de 1, la population correspond à ceux qui n'ont jamais sauté. Cette population disparaît en temps long ($\int_1^\infty w \to 0$). La partie intéressante de la dynamique se passe dans l'intervalle $[0,1]$. Prenons des données initiales à support dans $[0,1]$. L'analyse des caractéristiques permet de montrer que la solution reste dans $[0,1]$ au cours du temps et on peut envisager, en prenant $\tau = +\infty$ la solution de

$$\partial_b((1-b)\bar{w}) + \frac{\mu}{b}\bar{w} = 0, \quad \bar{w} = \frac{C}{b^\mu (1-b)^{1-\mu}},\ b \in (0,1),$$

comme état asymptotique possible. On a le problème de la condition au bord et de la valeur en 0 (on se retrouve avec $+\infty$ pour $w(0)$ et l'intégrale $\int_0^1 \frac{\mu}{b}\bar{w}(b)db$). Cette distribution $\bar{w}$ ne peut pas être injecté dans l'équation. On a alors recours à une distribution intermédiaire que nous appelons pseudo-équilibre,

$$W(\tau, b) = \frac{C(\tau)}{(e^{-\tau}+b)^\mu (1-b)^{1-\mu}}. \tag{3.3}$$

La constante est bien sûr uniquement un facteur de renormalisation. La stratégie est alors la suivante :

- Montrer que $\|w - W\|_{L^1(0,1)} \to 0$, et surtout le quantifier
- Montrer que $\|\bar{w} - W\|_{L^1(0,1)} \to 0$, le quantifier.

La remarque cruciale est la suivante W vérifie l'équation

$$\begin{cases} \partial_\tau w + \partial_b((1-b)w) + \dfrac{\mu}{e^{-\tau}+b} w = \frac{C'(\tau)}{C(\tau)} W,\ 0 < b < 1, \\ W(\tau, 0) = \int_0^1 \left(\dfrac{\mu}{e^{-\tau}+b} - \frac{C'(\tau)}{C(\tau)}\right) W(\tau, b) db, \end{cases}$$

Il y a plusieurs façons d'écrire la condition au bord, mais celle-ci facilite les calculs de dissipation. On obtient le résultat suivant

Théorème 3.2.1 (Berry, **L.** Mateos Gonzáles [A14])**.** *On a la convergence suivante*

$$\|w - W\|_{L^1} \leq \begin{cases} C_1(\mu) e^{-\mu\tau} + C_2(\mu) e^{-(1-\mu)\tau}, & \text{pour } \mu \neq 1/2, \\ C(1+\tau) e^{-\tau/2} \text{ pour } \mu = 1/2. \end{cases}$$

Il est à noter que les constantes sont données par une expression explicite dépendant de $\mu, \|w - W\|_{L^1}(\tau = 0)$. Dans un second temps, on peut s'intéresser à des taux plus généraux, vérifiant $\beta(x) \sim_{+\infty} \frac{\mu}{1+x}$. Le pseudo équilibre est donné par

$$W(\tau, b) = \frac{C(\tau)}{e^{B(e\tau b)}(1-b)^{1-\mu}}$$

vérifie alors l'équation

$$\begin{cases} \partial_\tau w + \partial_b((1-b)w) + e^\tau \beta(e^\tau b)w = \frac{C'(\tau)}{C(\tau)} W,\ 0 < b < 1, \\ W(\tau, 0) = \int_0^1 \left(e^\tau \beta(e^\tau b) - \frac{C'(\tau)}{C(\tau)}\right) W(\tau, b) db, \end{cases}$$

Théorème 3.2.2 (Berry, **L.** Mateos Gonzáles [A14])**.** *On suppose que β est une fonction décroissante qui s'écrit sous la forme*

$$\beta(x) = \frac{\mu}{1+x} + g(x),$$

et que la décroissance de g se quantifie

$$\int_x^\infty |g| \leq \frac{K}{(1+x)^\alpha}, \quad \alpha > 0.$$

Alors, si $\alpha > (1-\mu)$, on retrouve le même résultat que précédemment

$$\|w - W\|_{L^1} \leq \begin{cases} C_1(\mu)e^{-\mu\tau} + C_2(\mu)e^{-(1-\mu)\tau}, & \text{pour } \mu \neq 1/2, \\ C(1+\tau)e^{-\tau/2} \text{ pour } \mu = 1/2. \end{cases}$$

Si $\alpha \leq 1 - \mu$,

$$\|w - W\|_{L^1} \leq \begin{cases} C(e^{-\alpha\tau} + e^{-\mu\tau}) \text{ si } \mu \neq \alpha < 1-\mu, \\ C(1+\tau)e^{-\mu\tau} \text{ si } \mu = \alpha < 1-\mu, \\ C(\tau e^{-(1-\mu)\tau} + e^{-\mu\tau}) \text{ si } 1/2 \neq 1-\mu = \alpha, \\ C(1+\tau^2)e^{-\tau/2} \text{ si } \mu = \alpha = 1-\mu = 1/2. \end{cases}$$

Pour obtenir la convergence de w vers $\bar{w}$, il ne reste alors plus qu'à estimer la convergence de $W - \bar{w}$. Elle est en fait meilleure que celle de $w - W$ et on a (au raffinage de constantes près) le résultat précédent en remplaçant juste W par $\bar{w}$.

3.3 Perspectives

Je concentre actuellement mes efforts vers la compréhension d'un modèle spatial hétérogène. Dans la version la plus simple, l'espace se compose de deux compartiments où les taux de saut sont de la forme $\frac{\mu_i}{1+a}$, avec dans l'idée d'avoir deux coefficients μ_i distincts. On aurait par exemple le modèle suivant (en variables autosimilaires)

$$\begin{cases} \partial_\tau w_i + \partial_b((1-b)w_i) + \frac{\mu_i}{e^{-\tau}+b} w_i = 0, \quad i = 1, 2, \\ w_1(\tau, 0) = \displaystyle\int \frac{\mu_2}{e^{-\tau}+b} w_2, \\ w_2(\tau, 0) = \displaystyle\int \frac{\mu_1}{e^{-\tau}+b} w_1. \end{cases}$$

L'enjeu est de comprendre ce qu'il se passe quand $\mu_1 > \mu_2$. Ce qui est attendu est que le compartiment 2 (avec le μ_i le plus petit donc) soit celui où se concentre la population. Ce serait lié au fait que, bien qu'on alimente en permanence le compartiment 1, le temps de résidence dans ce compartiment est négligeable devant celui passé dans le compartiment 2. Dans le cadre de la thèse d' Álvaro Mateos González nous avons obtenu quelques résultats préliminaires (nous pensons avoir le bon ansatz correspondant au pseudo équilibre mais dans un cadre vectoriel) mais il reste des difficultés importantes pour passer du cas scalaire (un compartiment) au cas vectoriel (plusieurs compartiments). Il semble qu'il faille comprendre de façon plus fine la dynamique avant de pouvoir appliquer les outils quantitatifs obtenus dans le cas à un compartiment. Cela serait un premier pas vers la modélisation totalement spatiale avec un coefficient de saut de la forme $\frac{\mu(x)}{1+a}$.

Chapitre 4

Modélisation en leucémie myéloide chronique

4.1 Introduction

Ce dernier chapitre représente une partie importante de mon travail. Elle est liée à une collaboration qui dure depuis 2012 avec Doron Levy de l'université du Maryland et Franck Nicolini, hématologue aux Hospices civils de Lyon. Ce travail est aussi mené en collaboration avec Samuel Bernard avec qui j'encadre la thèse d'Apollos Besse centrée sur ce sujet. Cette partie a une structure un peu différente car je préfère d'abord expliquer les problèmes médicaux qui motivent le travail, y compris ceux qui n'ont pas encore pu être abordé dans le cadre de mon travail mais qui restent clairement en ligne de mire.

Nous travaillons sur la leucémie myéloïde chronique noté (LMC par la suite). La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un trouble myéloprolifératif causé par l'oncogène de fusion BCR-ABL, qui code pour une tyrosine kinase active. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (notés ITK), tels que l'imatinib (IM), sont des thérapies ciblées qui ont révolutionné le traitement de la LMC, produisant des remissions durables chez de nombreux patients, [OBr+03]. Pour se faire une idée de l'impact de ces thérapies, les patients sous traitement ont désormais une espérance de vie quasiment correspondante à celle de personnes saines. Malgré leur succès, leur effet thérapeutique global est imparfaitement compris. De plus, on ne sait pas si les ITK sont à eux seuls capables d'éliminer la charge leucémique dans son ensemble, étant donné que de nombreux patients dans les rémissions à long terme continuent d'héberger de petites charges leucémiques résiduelles, même après de nombreuses années de traitement. La question de l'évolution à long terme est ce qui nous intéresse ici. Nous parlerons dans la section 4.1.2 des questions de modifications de dose à long terme. Je préfère d'abord exposer la question d'une rémission complète qui est, avec la problématique des patients résistants, la question majeure en LMC. Cette question est vraiment à l'origine de nos travaux. On entend par là une rémission qui persiste sans traitement. Plusieurs essais cliniques récents ont été menés pour étudier l'arrêt du traitement. Résumons une partie des enseignements des principaux essais cliniques

- l'arrêt de traitement peut marcher ([Rou+07] puis essai STIM [Mah+10]). Dans le petit sous-ensemble de patients selectionnés pour [Mah+10 ; Rou+07] (LMC indétectable), la moitié des patients n'ont pas eu à reprendre le traitement (LMC

reste indétectable).

- Le risque est maîtrisé [Mah+10]. Les patients ayant une LMC détectable après l'arrêt de traitement répondent toujours (pas de résistance générée par l'arrêt de traitement).

- Les patients à LMC indétectable (au sens des mesures classiques par RT-PCR) peuvent en fait avoir des cellules leucémiques (détéctée par des moyens beaucoup plus fins) mais qui ne génèrent pas (semble-t-il) la leucémie [Cho+11 ; RHM11].

- Motivé par les essais précédents, le critère est changé [Rou+13]. On définit la rechute non par la possibilité de détecter des cellules leucémiques mais d'en détecter suffisamment. En dessous d'un certain seuil, le patient reste considéré comme en rémission. Un phénomène intéressant commence à apparaître. Certains patients restent détectables mais sous le seuil. Il semble que la maladie soit maitrisée. Toute la question est de savoir comment.

Il est à noter que dans les modèles les plus répandus [Mic+05 ; Roe+06], la rémission s'explique soit par une éradication de la leucémie, soit par une croissance exponentielle si faible que le patient meurt de façon naturelle avant que la leucémie puisse être à nouveau détectable (l'âge médian au diagnostic se situe autour de 60 ans). Dans le même ordre d'idée, dans [Tan+12], c'est interprété comme un effet durable sur les cellules leucémiques. Leur comportement après un traitement longue durée serait modifié (en l'absence de traitement s'entend) par exemple par la sélection de clones moins agressifs.

Une autre approche consiste à envisager un contrôle de la croissance des cellules leucémiques plutôt qu'une croissance faible. Plusieurs hypothèses se concurrencent (ou sans doute se complètent). L'une d'elles est un rôle d'une altération du microenvironnement tumoral, l'autre est une intervention du système immunitaire. C'est sur cette dernière hypothèse que nous nous concentrons. Différentes études appuient l'hypothèse d'une intervention du système immunitaire dans la réaction au traitement

- des études récentes ont mis en avant une corrélation entre l'activation de certains facteurs liés à la réponse immunitaire [Bur+15] et le succès de l'arrêt de traitement.

- L'exposition aux médicaments de type Interferon α (IFNα) dont l'un des effets est de stimuler le système immunitaire semble avoir un effet positif sur l'arrêt des traitements.

En dehors de cet objectif de long terme, avant même l'arrêt de traitement, nous souhaitons avoir un modèle qui explique mieux les données que les plus classiques [Mic+05 ; Roe+06] qui se concentrent sur la décroissance bi-exponentielle de la charge tumorale. En effet, les données dont nous disposons ne se prêtent pas forcément à une description par un comportement biexponentiel.

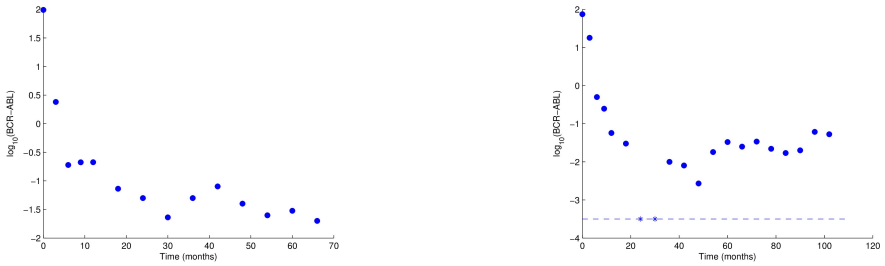


FIGURE 4.1 : Deux exemples de comportements complexes qu'on peut retrouver dans les données. Les modèles classiques prédisent une décroissance continue qui ne capturent ni les oscillations du patient de gauche ni le rebond (passage sous le seuil de détection) du patient représenté à droite. Patients traités par Imatinib.

Nous avons donc deux premiers objectifs en tête lorsque nous essayons de modéliser le système immunitaire :

- Comprendre si cela peut expliquer des comportements plus riches (que la décroissance bi-exponentielle) observés sur les données.
- Comprendre ce qui fait le succès ou l'échec d'un arrêt de traitement.

La modélisation en LMC remonte aux travaux de Michael Mackey dans les années 70 (qui ont par ailleurs eu pour descendance plus tard ceux de plusieurs collègues[ACR05 ; PM04]). Pour le traitement par Imatinib, les références les plus connues sont [Mic+05 ; Roe+06]. L'un est un modèle individu centré l'autre un système d'équations différentielles. Les deux capturent bien la dynamique bi-exponentielle de la charge tumorale. Dans un cas c'est expliqué par la présence de cellules souches quiescentes, plus longues à éradiquer, dans l'autre principalement par les effets différents des ITK sur des cellules de maturité différentes (pour schématiser, moins les cellules sont matures moins elles sont sensibles, les différentes décroissances correspondent alors à l'éradication des cellules matures puis des immatures). Plusieurs auteurs ont proposé d'inclure une modélisation de l'effet du système immunitaire sur la dynamique de réponse au traitement ou de résistance, notamment [ML04] ou [KLL08b].

4.1.1 Modélisation de l'effet de la réponse immunitaire

Description du modèle

Dans [A11] nous avons comparé notre modèle aux données et établi qu'il pouvait reproduire certains comportement complexes inaccessibles aux modèles classiques qui s'intéressent de façon quasi exclusive à la décroissance biexponentielle.

Dans sa version la plus complète et la plus générale, le modèle a la forme suivante

$$\begin{cases} \dot{y}_0 = b_1 y_1 - a_0 y_0, \\ \dot{y}_1 = a_0 y_0 - b_1 y_1 + r y_1 (1 - \frac{y_1}{K}) - d_1 y_1 - \mu_1 y_1 z, \\ \dot{y}_2 = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu_2 y_2 z, \\ \dot{y}_3 = a_2 y_2 - d_3 y_3 - \mu_3 y_3 z, \\ \dot{z} = s - dz + \alpha \dfrac{y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}. \end{cases} \tag{4.1}$$

Décrivons les différentes variables et leurs interactions. Nous représentons ici un total de quatre populations de cellules leucémiques dont la dynamique suit la modélisation proposée par [Mic+05] :

- les cellules souches leucémiques dans un état quiescent avec des échanges linéaires $b_1 y_1$ pour l'entrée en quiescence de cellules souches actives et $-a_0 y_0$ pour l'activation de cellules souches quiescentes) avec le compartiment des cellules souches actives,
- les cellules souches actives, qui outre, les échanges avec le compartiment quiescent croissent de façon logistique (terme $r y_1(1 - y_1/K)$ et subissent des pertes due à la dégradation ou l'entrée en maturation (terme en $-d_1 y_1$) et à la destruction par des cellules du système immunitaire (terme en $-\mu_1 y_1 z$),
- un compartiment de cellules leucémiques plus matures (progéniteurs) contenant un terme source $a_1 y_1$ correspondant au résultats de la maturation et la division de cellules souches et des termes de pertes analogues au compartiment précédent,
- un compartiment ayant vocation à représenter les cellules leucémiques matures en circulation, ayant la même structure que le précédent.

Bien que son impact dans la LMC fasse plutôt l'objet d'un consensus, les mécanismes de la réponse immunitaire dans la LMC sont largement mal connus. Nous sommes obligés de le décrire de façon très simplifiée (et hypothétique) par une source constante, une dégradation naturelle (au taux d) et un terme de stimulation de la production de cellules liée à la présence de cellules leucémiques en circulation. Le coeur du modèle est dans ce terme en

$$\alpha \frac{y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}.$$

Le taux de production de cellules immunitaires est non monotone en y_3. Il est petit s'il y a peu de cellules leucémiques (ce qui est pour le moins logique). Il est grand pour une charge leucémique 'moyenne' ($y_3 \sim \frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}$) puis décroit à nouveau vers 0. On appelle cet effet l'immunosuppression. Il s'agit d'une hypothèse forte qui consiste à supposer que pour

des charges leucémiques fortes, il y a une action d'inhibition du système immunitaire (représenté ici dans l'inhibition de la production). La non monotonie permettrait alors d'expliquer les oscillations par l'effet de la réponse immunitaire. Précisons un peu l'idée. Pour α assez grand, il existe deux racines positives à l'équation

$$\alpha \frac{y_3}{1+\varepsilon y_3^2} - d = 0.$$

Nous noterons ces deux racines y_{min} et y_{max}. L'effet de l'immunosuppression peut se voir de la façon suivante :

- tant que la population y_3 est au-dessus de y_{max}, la population immunitaire peut éventuellement croître mais de façon contrôlée. Le terme de production $\alpha \frac{y_3 z}{1+\varepsilon y_3^2}$ ne peut excéder la dégradation en dz.
- Quand $y_3 \in [y_{min}, y_{max}]$, zone que nous avons appelé fenêtre immunitaire, la production s'emballe et z croît de façon exponentielle jusqu'à ce que y_3 soit descendu en dessous de y_{min}.

On pourrait alors avoir un comportement non monotone de y_3 lié au comportement de z qui augmenterait fortement puis diminuerait (et recommencerait potentiellement). Ceci pourrait expliquer des oscillations. On chercherait alors également à expliquer le succès d'un arrêt de traitement par l'existence d'un état d'équilibre du système avec $y_3 > 0$ mais petit (notamment en dessous de y_{min}). Notons qu'on s'attend tout de même (sans traitement) à l'existence d'un état malade avec y_3 grand. La section suivante est dédiée à cette question.

Analyse du modèle simplifié

Dans [P1], nous analysons une version simplifiée du modèle précédent (on supprime le compartiment quiescent et celui des progéniteurs)

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = r y_1(1 - y_1/K) - \mu y_1 z, \\ \dot{y}_2 = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ \dot{z} = s - dz + \frac{\alpha y_2 z}{1+\varepsilon y_2^2}, \end{cases} \tag{4.2}$$

pour en extraire la structure bistable (en fait nous analysons au passage d'autres formes de l'équation sur z, $\dot{z} = s - f(y_2)z$ mais nous nous concentrons sur celle-ci dans ce manuscrit). On s'intéresse aux équilibres positifs du système

$$\begin{cases} 0 = r\bar{y}_1(1 - \bar{y}_1/K) - \mu \bar{y}_1 \bar{z}, \\ 0 = a_1 \bar{y}_1 - d_2 \bar{y}_2 - \mu \bar{y}_2 \bar{z}, \\ 0 = s - d\bar{z} + \frac{\alpha \bar{y}_2 \bar{z}}{1+\varepsilon \bar{y}_2^2}. \end{cases} \tag{4.3}$$

On a facilement (on enlève les $\bar{\cdot}$ par la suite)

$$0 \leq y_1 \leq K, \quad 0 \leq y_2 \leq M = \frac{a_1 K}{d_2}, \, z \geq 0.$$

Restons dans le cas où α est assez grand pour qu'on puisse définir y_{min} et y_{max}. Le cas intéressant est celui où on a

$$0 < y_{min} < y_{max} < M.$$

Dans ce cas, l'équation sur z et la contrainte de positivité des solutions ajoutent la contrainte

$$y_2 \notin]y_{min}, y_{max}[.$$

Dans ce cas, on a génériquement la situation suivante : on a pour $s = 0$ quatre équilibres, pouvant être entièrement décrits par valeur prise par $\bar{y}_2$. Cette dernière prend les valeurs 0 (équilibres sain, on a alors $z = 0$), y_{min} (dit équilibre bas), y_{max} et M (dits équilibres hauts, on a à nouveau $z = 0$). On a alors les points suivants

- L'équilibre sain est instable pour s petit, il devient instable dès que $\mu s > rd$ (il est même alors globalement asymptotiquement stable).
- Tant que l'équilibre sain est instable ($\mu s < rd$ donc), l'équilibre bas existe et est stable. Il traverse l'équilibre sain pour $\mu s = rd$.
- Des équilibres hauts ($\bar{y}_2 \geq y_{max}$) peuvent exister et la situation générique reste avec deux équilibres : une branche (instable) qui vient de $\bar{y}_2 = y_{max}$ pour $s = 0$, l'autre (stable) venant de M. Ces deux branches se rapprochent lorsqu'on augmente s, jusqu'à fusionner et disparaître.

Le tout est résumé dans la figure suivante

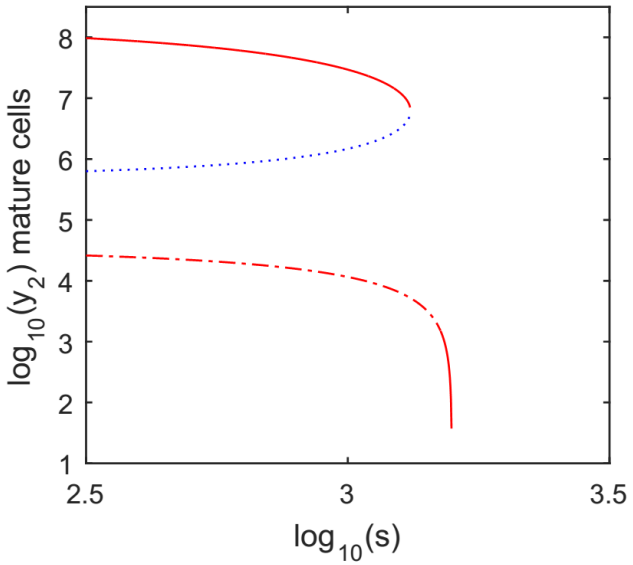


FIGURE 4.2 : Diagramme de bifurcation selon la valeur de s représenté sur la variable y_2. La représentation est en échelle log, donc on ne voit pas l'équilibre sain ($y_2 = 0$). L'équilibre le plus haut est stable (ligne en trait plein rouge) quand s augmente il finit par fusionner avec l'équilibre haut instable (ligne en pointillés bleus) avant la disparition des deux. La ligne rouge du bas correspond à l'équilibre bas stable qui finit par traverser $y_2 = 0$. Ceci correspond la chute de la branche rouge du bas.

Nous en avons profité pour comparer les résultats du modèle complet (4.1) au modèle réduit (4.2). Nous montrons les deux fits en même temps sur des patients réels dans la figure 4.3.

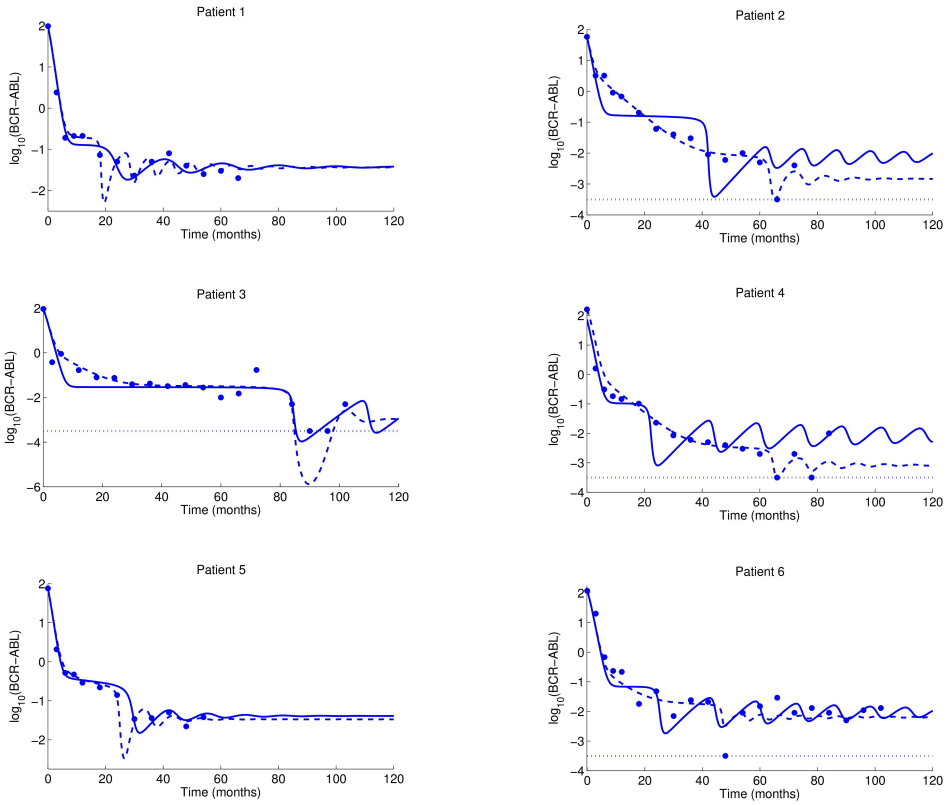


FIGURE 4.3 : Comparaison des deux modèles sur des données de 6 patients. Le fit du modèle complet est en pointillé, le fit du modèle réduit en trait plein. Les patients (points) sont traités par Imatinib uniquement. Le temps est en mois et on compare avec le ratio BCR-ABL (ce n'est pas l'objet de décrire ce que c'est précisément ici) qui représente la charge leucémique. La ligne pointillée horizontale correspond au seuil de détection (données censurées). Les points sur cette ligne correspondent donc à des mesures 0.

Le modèle complet avait été ajusté avec plus de paramètres libres. Le modèle le plus adapté peut varier d'un patient à l'autre. Les deux modèles sont bien adaptés pour décrire les plateau des patients 3 et 4 par exemple. Pour ce qui concerne les oscillations, le modèle réduit a tendance à les forcer. Notons que dans le cas du modèle réduit, il s'agit d'oscillations amorties si on se fie à l'analyse de stabilité. C'est sans doute le cas aussi pour le modèle complet.

Cette structure de multistabilité correspond bien à ce que nous souhaitons pour l'objectif de l'arrêt de traitement décrit au début du chapitre. L'interprétation que nous avons en tête est la suivante : le succès d'un arrêt de traitement correspondrait à l'existence d'un équilibre bas stable. L'enjeu deviendrait alors de déterminer pour quels patients un tel état d'équilibre bas existe et quand le système rentre dans le bassin d'attraction de

cet équilibre.

4.1.2 Etude de la réponse au traitement en temps long

Dans cette section nous nous intéressons au problème de l'efficacité du traitement en temps long selon la dose administrée. Nous basant sur la modélisation due à Roeder et ses collaborateurs, [Roe+06] et plus précisément [Gla+12], nous ne regardons ni l'arrêt de traitement ni le système immunitaire. Nous nous concentrons sur le mécanisme de quiescence des cellules souches. Si nous nous sommes initialement penchés sur ce modèle dans l'idée de l'appliquer à la question des thérapies combinées, nous obtenons déjà des résultats non intuitifs dans le cadre d'un seul traitement ITK.

La modélisation est assez différente : il s'agit avant tout d'un modèle complexe de dynamique des cellules souches saines et leucémiques en compétitions (dans la section précédentes, nous ne modélisions que les leucémiques). Ce modèle est à la base un modèle computationnel individu-centré qui a été adapté sous forme d'EDP dans [KLL08a]. Une analyse de stabilité sous diverses hypothèses simplificatrices a menée dans [DKP10], dont une que nous ferons également. Le grandes lignes sont les suivantes :

- les cellules souches sont séparées en deux états : proliférant (P) ou quiescent (Q), et en deux types : sain (h pour heatlhy) et leucémique (l),

- les cellules sont caractérisé par une variable dite d'affinité $x \in [0, 1]$ qui décrit la tendance qu'a la cellule à entre en maturation. La variable x décroit à vitesse ρ_Q dans le compartiment quiescent et croît à vitesse ρ_P dans le compartiment proliférant. Quand $x = 1$, la cellule quitte le compartiment souche et se divise plusieurs fois jusqu'à donner des cellules matures en circulation. Quand $x = 0$, l'affinité est bloquée. Il est donc nécessaire de décrire un compartiment Q^* contenant les cellules quiescentes ayant atteint l'affinité 0.

- une hypothèse faite par rapport au modèle de Roeder et faite également dans [DKP10] consiste à considérer que seules les cellules quiescentes ayant atteint l'affinité 0 peuvent entrer en prolifération à un taux β. Ce taux dépend de la population proliférante totale et dans le cadre leucémique uniquement est une cible du médicament.

- Les cellules proliférantes entrent en quiescence avec un taux α, qui dépend de leur affinité x et de la population quiescente totale et meurent à un taux m qui dépend, dans le cadre leucémique uniquement du médicament ($m = 0$ pour les cellules saines ou les leucémiques sans traitement).

- Enfin, les cellules en prolifération se divisent (si elles ne sont pas parties en quiescence) au bout d'un temps de cycle C fixé. Elles sont divisées en deux sous populations P_1, P_2 correspondant à deux phases du cycle cellulaire distinctes dans lesquels la cellule passe un temps fixe c_1, c_2 (avec $c_1 + c_2 = C$). La sortie en quiescence n'est possible que dans la première phase. L'entrée en prolifération ne se fait qu'en début de phase 2. Le fait d'avoir une affinité qui croît à vitesse constante et de n'autoriser une entrée qu'à l'affinité $x = 0$ permet une bijection entre l'horloge des cellules en

prolifération et leur affinité. Nous pouvons donc structurer directement les populations P par la seule variable affinité ce qui simplifie grandement l'analyse. Chaque sous populations P_i a un support précis en affinité. La population P_2 (population d'entrée) a pour support l'union des intervalles (après intersection avec $[0,1]$) $[0, \rho_P c_2]$, $[\rho_P kC, \rho_P(kC + c_2)$, jusqu'à avoir $\rho_P kC \geq 1$. De façon complémentaire, la population P_1 a pour support l'union des intervalles $[\rho_P(c_2 + kC), \rho_P(k+1)C]$. En pratique, avec les paramètres de [Gla+12], on est limité à $k = 0, 1, 2$.

On aboutit ainsi au modèle suivant :

$$\begin{cases} \dfrac{\partial Q}{\partial t} - \rho_Q \dfrac{\partial Q}{\partial x} &= \alpha(x, Q_{tot}) P^* \\ \dfrac{\partial Q^*}{\partial t} &= \rho_Q Q(t,0) - \beta(0, P_{tot})\ Q^*(t) \\ \dfrac{\partial P_1^*}{\partial t} + \rho_P \dfrac{\partial P_1^*}{\partial x} &= -m P_1^* - \alpha(x, Q_{tot})\ P_1^* \\ \dfrac{\partial P_2^*}{\partial t} + \rho_P \dfrac{\partial P_2^*}{\partial x} &= -m P_2^* \end{cases} \tag{4.4}$$

Avec les conditions au bord :

$$\begin{cases} Q(t,1) = 0 \\ \rho_P P_2^*(t,0) = \beta(0, P_{tot})\ Q^*(t) \\ P_2^*(t, \rho_P kC) = P_1^*(t, \rho_P kC), \quad k = 1, 2, \\ P_1^*(t, \rho_P(c_2 + kC)) = 2P_2^*(t, \rho_P(c_2 + kC)), \quad k = 0, 1, 2. \end{cases}$$

Les populations P_{tot}, Q_{tot} sont définies par

$$P_{tot} = \int_0^1 (P_1^h + P_2^h + P_1^l + P_2^l).$$

$$Q_{tot} = Q^{*,h} + Q^{*,l} + \int_0^1 (Q^h + Q^l).$$

Le modèle est résumé dans la figure 4.1.2

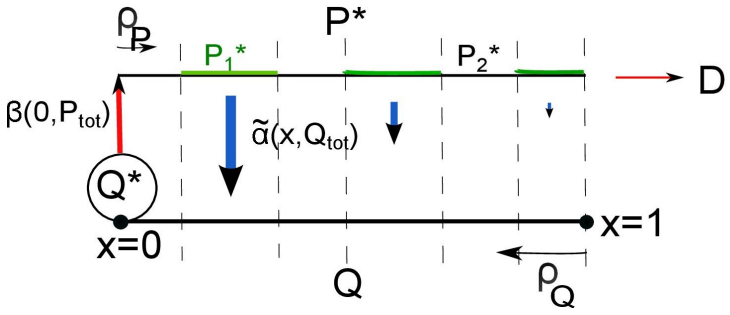


FIGURE 4.4 : Modèle de Roeder simplifié : les cellules souches profliférantes (P) et quiescentes (Q) sont décrites par une variable dite d'affinité (tendance à se différencier) $x \in [0,1]$. si $x = 1$ les cellules se différencient, au minimum $x = 0$. Cette variable décroit pour Q et croît pour P. Les cellules matures passent en quiescence à un taux *alpha* et seules les quiescentes d'affinité 0 qui sont dans la population Q^* (ce qui est une modification proposée dans [DKP10]) passent en prolifération à un taux β.

Dans ce cadre, un traitement efficace correspond sur le long terme à l'éradication des cellules leucémiques. Les populations tendent vers l'état d'équilibre sain

$$(Q^{*,l}, Q^l, P_i^l) \to (0, \quad 0, \quad 0),$$
$$(Q^{*,h}, Q^h, P_i^h) \to (\bar{Q}^{*,h}, \bar{Q}^h, \bar{P}_i^h).$$

Cet état d'équilibre est unique et surtout ne dépend pas de la dose de médicament administrée (car seules les coefficients associés aux populations leucémiques dépendent de la dose).

On s'intéresse alors à la vitesse de convergence vers l'état d'équilibre sain. On linéarise l'équation autour de l'état sain et on cherche la valeur propre dominante λ associée. Cette valeur propre dépend en revanche de la dose. On cherche à comprendre comment elle varie selon la dose administrée. Dans ce travail, nous utilisons les paramètres de [Gla+12] pour des patients sans traitement (dose 0, coefficients correspondant taux de mort $m = 0$, taux d'activation $\beta = \beta_0$) et avec dose standard (dose 1, coefficients correspondant taux de mort $m > 0$, taux d'activation $\beta = \beta_1$) et nous définissons l'effet d'une dose $\xi \in [0,1]$ via une interpolation linéaire (pour les taux de morts) ou géométrique (sur les taux de naissance) de la façon suivante en notant $\xi \in [0,1]$ le paramètre décrivant la dose (pour les besoins de l'analyse, on s'autorise à considérer $\xi > 1$)

$$m(\xi) = m\xi, \qquad \beta(\xi) = \beta_0^{1-\xi}\beta_1^{\xi}.$$

Intuitivement, l'interpolation géométrique peut se comprendre si on autorise la dose à prendre des valeurs plus grandes que 1. Dans ce cas, si on prend pour β une interpolation linéaire, le taux d'activation β pourrait être négatif pour des grandes doses ce qui n'a pas de sens.

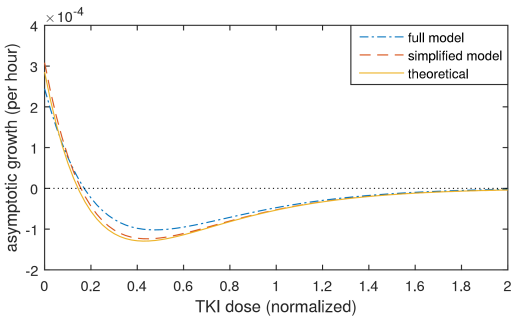


FIGURE 4.5 : Variation de la valeur propre dominante λ selon la dose ξ pour différents modèles selon les simplifications. Le modèle complet autorise l'activation des cellules quiescentes d'affinité non nulle. Pour le modèle simplifié on compare l'exposant obtenu par une simulation en temps long avec la valeur (théorique) qu'on peut obtenir comme solution d'une équation implicite. Figure issue de [A16].

Cette dépendance à la dose est pertinente en temps long une fois que la charge leucémique a été fortement réduite. Pour le début du traitement on a bien une réponse monotone à la dose.

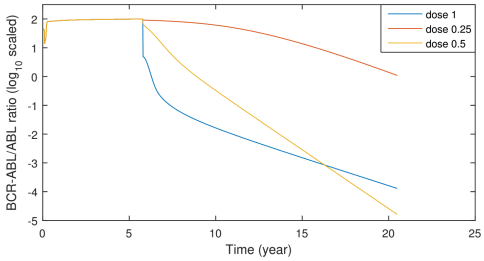


FIGURE 4.6 : Évolution de la masse leucémique pour 3 doses (renormalisées) en échelle log. On part d'une masse tumoral à l'équilibre. La décroissance initiale est d'autant plus forte que la dose est importante. Si la dose 0.5 donne la meilleure décroissance exponentielle asymptotiquement, l'avantage de baisser la dose se voit à charge leucémique faible. Figure issue de [A16].

Ceci permet d'envisager une stratégie où on commence par donner la dose maximale possible pour réduire la charge tumorale au plus vite. Ensuite, on pourrait baisser la dose en prenant une dose correspondant à la plus forte décroissance pour le linéarisé (au $\lambda(\xi)$ le plus négatif).

4.2 Perspectives

Une grande partie de ce qui a été exposé dans l'introduction reste clairement dans les perspectives. Nous n'en sommes qu'au début ! Au delà de ce qui a déjà été exposé comme problématique, je détaille ici un peu la question des thérapies combinées pour lesquelles j'aurai accès à des données de très bonne qualité.

Thérapies combinées Les médicaments de de type Interferon α étaient le traitement de première ligne avant l'arrivée des ITK. Ils avaient été un peu oubliés mais connaissent une sorte de renaissance comme traitement supplémentaire associé aux ITK. Il semble qu'ils puissent avoir des effets complémentaires. On peut citer [Pre+10], mais les travaux qui m'intéressent le plus en terme de modélisation sont clairement [Nic+15] et [Bur+10] qui se basent sur une vision dynamique de la stimulation du système immunitaire. L'idée directrice de [Nic+15] (et de l'essai de phase 3 PETALs qui en découle) est de donner de l'IFNα (sous une forme pégylée) au début du traitement (quand la masse leucémique est importante) afin de maximiser la reconnaissance des cellules leucémiques par le système immunitaire. Cette approche va nécessiter une modélisation nouvelle : on doit pouvoir prendre un compte un effet mémoire. Nous avons deux objectifs

- Modéliser l'effet du système immunitaire lors d'une thérapie combinée pour comprendre à quel moment il est le plus efficace d'administrer l'IFNα.
- Déterminer si la stimulation de la réponse immunitaire peut être durable et persister après l'arrêt du traitement (et donc améliorer les chances de succès pour un arrêt de traitement).

Je travaillerai en particulier sur les données de l'essai clinique de phase 3 (2×100 patients dont un groupe contrôle) PETALs[2] coordonné par F. Nicolini et qui fait suite à l'essai de phase 2 (50 patients sans groupe témoin) NILOPEG [Nic+15]. Ces deux essais comparent l'effet de traitement combiné (ITK+Peg-IFNα 2a) par rapport à ITK seul. Pour les données de l'essai clinique PETALs, nous aurons un important problème pour l'estimation de paramètres. En effet le traitement se fait alors en pas moins de quatre phases, ce qui multiplie d'autant les paramètres à estimer. Ceci se fera avec l'aide de Céline Vial dans les prochaines années. Nous envisageons notamment de regarder nos données avec une approche type effets-mixtes [Lav14]. Pour rappel, il s'agit de prendre tous les patients en même temps et de supposer que les paramètre qui expliquent la dynamique sont issus d'une distribution, ainsi au lieu d'identifier un paramètre p patient par patient, on identifie la distribution de p, généralement caractérisée par un ou deux réels comme l'espérance et la variance par exemple pour un paramètre positif (ce qui est toujours notre cas)

$$\log p \sim \mathcal{N}(\bar{p}, \sigma^2).$$

On réduit ainsi de façon drastique la dimension puisqu'au lieu d'estimer p pour chaque patient (N paramètres à estimer) nous cherchons à identifier $\bar{p}$ et σ^2 uniquement (2 paramètres). Ceci rend envisageable d'estimer plus de paramètres à condition en quelque sorte de les estimer sur tous les patients en même temps. J'y vois un autre avantage : c'est une approche qui permet de comparer le bras des patients sous thérapie combinée et les patients témoins.

Stratégie de réduction de dose Un autre axe de travail consiste à étendre les résultats de [A16]. Si les résultats prédisant sur le long terme un meilleur effet pour une dose plus faible (qui se basent sur des hypothèses fortes) correspondent à la réalité, alors il pourra être intéressant d'étudier une stratégie d'optimisation sous contraintes afin de

[2] `https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201459`

baisser la dose de traitement une fois la masse leucémique réduite. Parmi les questions naturelles, une me paraitrait importante : quand baisser la dose (à partir de quel niveau de charge leucémique) ?

Références

[ACR05] M. Adimy, F. Crauste et S. Ruan. “A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia”. In : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 65.4 (2005), p. 1328–1352.

[Ama88] H. Amann. “Dynamic theory of quasilinear parabolic equations. I. Abstract evolution equations”. In : *Nonlinear Anal.* 12.9 (1988), p. 895–919.

[Ama90a] H. Amann. “Dynamic theory of quasilinear parabolic equations. II. Reaction-diffusion systems”. In : *Differential Integral Equations* 3.1 (1990), p. 13–75.

[Ama90b] H. Amann. “Erratum: “Dynamic theory of quasilinear parabolic systems. III. Global existence” [Math. Z. **202** (1989), no. 2, 219–250; MR1013086 (90i:35125)]”. In : *Math. Z.* 205.2 (1990), p. 331.

[Aub63] J.-P. Aubin. “Un théoreme de compacité”. In : *CR Acad. Sci. Paris* 256.24 (1963), p. 5042–5044.

[Bro+09] I. Bronstein, Y. Israel, E. Kepten, S. Mai, Y. Shav-Tal, E. Barkai et Y. Garini. “Transient Anomalous Diffusion of Telomeres in the Nucleus of Mammalian Cells”. In : *Physical Review Letters* 103.018102 (2009), p. 1–4.

[Bur+10] A. Burchert, M. C. Muller, P. Kostrewa, P. Erben, T. Bostel, S. Liebler, R. Hehlmann, A. Neubauer et A. Hochhaus. “Sustained Molecular Response With Interferon Alfa Maintenance After Induction Therapy With Imatinib Plus Interferon Alfa in Patients With Chronic Myeloid Leukemia”. In : *Journal of Clinical Oncology* 28.8 (fév. 2010), p. 1429–1435.

[Bur+15] A. Burchert, S. Inselmann, S. Saussele, C. T. Dietz, M. C. Müller, E. Eigendorff, T. H. Brümmendorf, C. Waller, J. Dengler, M. E. Goebeler, R. Herbst, G. Freunek, S. Hanzel, T. Illmer, Y. Wang, A. Neubauer, T. Lange, A. Hochhaus, F. Florian, C. A. Brendel, J. Guilhot, F. X. Mahon et C. Schütz. “Frequency of CTLA-4 Receptor Ligand (CD86, B7.2) -Positive Plasmacytoid Dendritic Cells Predicts Risk of Disease Recurrence after Tyrosine-Kinase Inhibitor Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: Results from a Prospective Substudy of the Euroski Tr...” In : *Blood* 126.23 (2015), p. 599–599.

[Cal+12] V. Calvez, R. Hawkins, N. Meunier et R. Voituriez. “Analysis of a Nonlocal Model for Spontaneous Cell Polarization”. In : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 72.2 (2012), p. 594–622.

[CD14] F. Conforto et L. Desvillettes. “Rigorous passage to the limit in a system of reaction-diffusion equations towards a system including cross diffusion”. In : *Commun. Math. Sci* 12.3 (2014), p. 457–472.

[CDF14] J. A. Cañizo, L. Desvillettes et K. Fellner. “Improved duality estimates and applications to reaction-diffusion equations”. In : *Communications in Partial Differential Equations* 39.6 (2014), p. 1185–1204.

[CDJ16] X. Chen, E. S. Daus et A. Jüngel. “Global existence analysis of cross-diffusion population systems for multiple species”. In : *arXiv preprint arXiv:1608.03696* (2016).

[Cho+11] J.-C. Chomel, M.-L. Bonnet, N. Sorel, A. Bertrand, M.-C. Meunier, S. Fichelson, M. Melkus, A. Bennaceur-Griscelli, F. Guilhot et A. G. Turhan. “Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease.” eng. In : *Blood* 118.13 (sept. 2011), p. 3657–3660.

[CJ06] L. Chen et A. Jüngel. “Analysis of a parabolic cross-diffusion population model without self-diffusion”. In : *J. Differential Equations* 224.1 (2006), p. 39–59.

[CJ07] L. Chen et A. Jüngel. “Analysis of a parabolic cross-diffusion semiconductor model with electron-hole scattering”. In : *Comm. Partial Differential Equations* 32.1-3 (2007), p. 127–148.

[CLY04] Y. S. Choi, R. Lui et Y. Yamada. “Existence of global solutions for the Shigesada-Kawasaki-Teramoto model with strongly coupled cross-diffusion”. In : *Discrete Contin. Dyn. Syst.* 10.3 (2004), p. 719–730.

[Csi67] I. Csiszár. “Information-type measures of difference of probability distributions and indirect observations”. In : *Studia Sci. Math. Hungar.* 2 (1967), p. 299–318.

[Des+07] L. Desvillettes, K. Fellner, M. Pierre et J. Vovelle. “Global existence for quadratic systems of reaction-diffusion”. In : *Adv. Nonlinear Stud.* 7.3 (2007), p. 491–511.

[Deu87] P. Deuring. “An initial-boundary-value problem for a certain density-dependent diffusion system”. English. In : *Mathematische Zeitschrift* 194 (3 1987), p. 375–396.

[Di +14] C. Di Rienzo, V. Piazza, E. Gratton, F. Beltram et F. Cardarelli. “Probing short-range protein Brownian motion in the cytoplasm of living cells.” In : *Nat Commun* 5 (2014), p. 5891.

[DKP10] M. Doumic-Jauffret, P. Kim et B. Perthame. “Stability Analysis of a Simplified Yet Complete Model for Chronic Myelogenous Leukemia”. In : *Bulletin of Mathematical Biology* 72 (7 2010), p. 1732–1759.

[DT15] L. Desvillettes et A. Trescases. “New results for triangular reaction cross diffusion system”. In : *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 430.1 (oct. 2015), p. 32–59.

[EP04] L. C. Evans et M. Portilheiro. “Irreversibility and hysteresis for a forward-backward diffusion equation”. In : *Math. Models Methods Appl. Sci.* 14.11 (2004), p. 1599–1620.

[FF12] S. Fedotov et S. Falconer. “Subdiffusive master equation with space-dependent anomalous exponent and structural instability”. In : *Physical Review E* 85.031132 (2012), p. 1–6.

[FM14] J. Fontbona et S. Méléard. “Non local Lotka-Volterra system with cross-diffusion in an heterogeneous medium”. In : *Journal of Mathematical Biology* 70.4 (avr. 2014), p. 829–854.

[GC06] I. Golding et E. C. Cox. “Physical Nature of Bacterial Cytoplasm”. In : *Physical Review Letters* 96.098102 (2006), p. 1–4.

[Gla+12] I. Glauche, K. Horn, M. Horn, L. Thielecke, M. A. Essers, A. Trumpp et I. Roederesvill. “Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations”. In : *British Journal of Cancer* 106.11 (avr. 2012), p. 1742–1752.

[Gro75] L. Gross. “Logarithmic Sobolev inequalities”. In : *Amer. J. Math.* 97.4 (1975), p. 1061–1083.

[Haw+09] R. Hawkins, O. Benichou, M. Piel et R. Voituriez. “Rebuilding cytoskeleton roads: active transport induced polarisation of cells”. In : *Phys. Rev.* E 80 (2009), p. 040903.

[HNP15] L. T. Hoang, T. V. Nguyen et T. V. Phan. “Gradient Estimates and Global Existence of Smooth Solutions to a Cross-Diffusion System”. In : *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 47.3 (2015), p. 2122–2177.

[IM08] H. Izuhara et M. Mimura. “Reaction-diffusion system approximation to the cross-diffusion competition system”. In : *Hiroshima Math. J.* 38.2 (2008), p. 315–347.

[Kim84] J. U. Kim. “Smooth solutions to a quasi-linear system of diffusion equations for a certain population model”. In : *Nonlinear analysis* 8.10 (1984), p. 1121–1144.

[KLL08a] P. S. Kim, P. P. Lee et D. Levy. “A PDE Model for Imatinib-Treated Chronic Myelogenous Leukemia”. In : *Bulletin of Mathematical Biology* 70.7 (juil. 2008), p. 1994–2016.

[KLL08b] P. S. Kim, P. P. Lee et D. Levy. “Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia”. In : *PLoS computational biology* 4.6 (2008), e1000095.

[Kul68] S. Kullback. “On the convergence of discrimination information”. In : *IEEE Trans. Information Theory* IT-14 (1968), p. 765–766.

[Lav14] M. Lavielle. *Mixed Effects Models for the Population Approach: Models, Tasks, Methods and Tools*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. Taylor & Francis, 2014.

[LNW98] Y. Lou, W.-M. Ni et Y. Wu. "On the global existence of a cross-diffusion system". In : *Discrete Contin. Dynam. Systems* 4.2 (1998), p. 193–203.

[LW15] Y. Lou et M. Winkler. "Global existence and uniform boundedness of smooth solutions to a cross-diffusion system with equal diffusion rates". In : *Communications in Partial Differential Equations* 40.10 (2015), p. 1905–1941.

[LZ05] Y. Li et C. Zhao. "Global existence of solutions to a cross-diffusion system in higher dimensional domains". In : *Discrete Contin. Dyn. Syst.* 12.2 (2005), p. 185–192.

[Mah+10] F.-X. Mahon, D. Réa, J. Guilhot, F. Guilhot, F. Huguet, F. Nicolini, L. Legros, A. Charbonnier, A. Guerci, B. Varet, G. Etienne, J. Reiffers et P. Rousselot. "Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial". In : *The Lancet Oncology* 11.11 (nov. 2010), p. 1029–1035.

[MFH10] V. Mendez, S. Fedotov et W. Horsthemke. *Reaction-Transport Systems*. 2010.

[Mic+05] F. Michor, T. P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. P. Shah, C. L. Sawyers et M. A. Nowak. "Dynamics of chronic myeloid leukaemia." eng. In : *Nature* 435.7046 (juin 2005), p. 1267–1270.

[ML04] H. Moore et N. K. Li. "A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction". In : *Journal of theoretical biology* 227.4 (2004), p. 513–523.

[Mou16] A. Moussa. "Some variants of the classical Aubin-Lions lemma". In : *J. Evol. Equ.* 16.1 (2016), p. 65–93.

[Mul13] N. Muller. "Mathematical and numerical studies of nonlinear and nonlocal models involved in biology". Thèse de doct. Paris Descartes, 2013.

[Nag95] T. Nagai. "Blow-up ofradially symmetric solutions to a chemotaxis system". In : *Adv. Math. Sci. Appl.* 5 (1995), p. 581–601.

[Nic+15] F. E. Nicolini, G. Etienne, V. Dubruille, L. Roy, F. Huguet, L. Legros, S. Giraudier, V. Coiteux, A. Guerci-Bresler, P. Lenain, P. Cony-Makhoul, M. Gardembas, E. Hermet, P. Rousselot, S. Amé, M.-C. Gagnieu, C. Pivot, S. Hayette, V. Maguer-Satta, M. Etienne, S. Dulucq, D. Rea et F.-X. Mahon. "Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (NiloPeg): a multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study." eng. In : *Lancet Haematol* 2.1 (jan. 2015), e37–e46.

[OBr+03] S. G. O'Brien, F. Guilhot, R. A. Larson, I. Gathmann, M. Baccarani, F. Cervantes, J. J. Cornelissen, T. Fischer, A. Hochhaus, T. Hughes, K. Lechner, J. L. Nielsen, P. Rousselot, J. Reiffers, G. Saglio, J. Shepherd, B. Simonsson, A. Gratwohl, J. M. Goldman, H. Kantarjian, K. Taylor, G. Verhoef, A. E. Bolton, R. Capdeville et B. J. Druker. "Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia". In : *New England Journal of Medicine* 348.11 (mar. 2003), p. 994–1004.

[OV00] F. Otto et C. Villani. "Generalization of an inequality by Talagrand and links with the logarithmic Sobolev inequality". In : *J. Funct. Anal.* 173.2 (2000), p. 361–400.

[Par+14] B. R. Parry, I. V. Surovtsev, M. T. Cabeen, C. S. O'Hern, E. R. Dufresne et C. Jacobs-Wagner. "The Bacterial Cytoplasm Has Glass-like Properties and Is Fluidized by Metabolic Activity." In : *Cell* 156.1-2 (jan. 2014), p. 183–194.

[Per07] B. Perthame. *Transport Equations in Biology*. Birkäuser', 2007.

[PM04] L. Pujo-Menjouet et M. C. Mackey. "Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia". In : *Comptes rendus biologies* 327.3 (2004), p. 235–244.

[Pre+10] C. Preudhomme, J. Guilhot, F. E. Nicolini, A. Guerci-Bresler, F. Rigal-Huguet, F. Maloisel, V. Coiteux, M. Gardembas, C. Berthou, A. Vekhoff, D. Rea, E. Jourdan, C. Allard, A. Delmer, P. Rousselot, L. Legros, M. Berger, S. Corm, G. Etienne, C. Roche-Lestienne, V. Eclache, F.-X. Mahon, F. Guilhot, S. P. I. R. I. T. Investigators et F. I. des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). "Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia." eng. In : *N Engl J Med* 363.26 (déc. 2010), p. 2511–2521.

[PS00] M. Pierre et D. Schmitt. "Blowup in reaction-diffusion systems with dissipation of mass". In : *SIAM Rev.* 42.1 (2000), 93–106 (electronic).

[RHM11] D. M. Ross, T. P. Hughes et J. V. Melo. "Do we have to kill the last CML cell?" eng. In : *Leukemia* 25.2 (fév. 2011), p. 193–200.

[Roe+06] I. Roeder, M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M. C. Mueller et M. Loeffler. "Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications." eng. In : *Nat Med* 12.10 (oct. 2006), p. 1181–1184.

[Rou+07] P. Rousselot, F. Huguet, D. Rea, L. Legros, J. M. Cayuela, O. Maarek, O. Blanchet, G. Marit, E. Gluckman, J. Reiffers, M. Gardembas et F.-X. Mahon. "Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years." eng. In : *Blood* 109.1 (jan. 2007), p. 58–60.

[Rou+13] P. Rousselot, A. Charbonnier, P. Cony-Makhoul, P. Agape, F. E. Nicolini, B. Varet, M. Gardembas, G. Etienne, D. Rea, L. Roy, M. Escoffre-Barbe, A. Guerci-Bresler, M. Tulliez, S. Prost, M. Spentchian, J. M. Cayuela, J. Reiffers, J. C. Chomel, A. Turhan, J. Guilhot, F. Guilhot et F.-X. Mahon. "Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease". In : *Journal of Clinical Oncology* 32.5 (déc. 2013), p. 424–430.

[Sim87] J. Simon. "Compact sets in the space $L^p(0,T;B)$". In : *Ann. Mat. Pura Appl. (4)* 146 (1987), p. 65–96.

[SKT79] N. Shigesada, K. Kawasaki et E. Teramoto. "Spatial segregation of interacting species". In : *J. Theoret. Biol.* 79.1 (1979), p. 83–99.

[Tan+12] M. Tang, J. Foo, M. Gönen, J. Guilhot, F.-X. Mahon et F. Michor. "Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials." eng. In : *Haematologica* 97.10 (oct. 2012), p. 1553–1561.

[Tuo08] P. V. Tuoc. "On global existence of solutions to a cross-diffusion system". In : *J. Math. Anal. Appl.* 343.2 (2008), p. 826–834.

[Vil03] C. Villani. *Topics in optimal transportation*. T. 58. Graduate Studies in Mathematics. American Mathematical Society, 2003, p. xvi+370.

[Wan05] Y. Wang. "The global existence of solutions for a cross-diffusion system". In : *Acta Math. Appl. Sin. Engl. Ser.* 21.3 (2005), p. 519–528.

[ZJ15] N. Zamponi et A. Jüngel. "Analysis of degenerate cross-diffusion population models with volume filling". In : *Annales de l'Institut Henri Poincare (C) Non Linear Analysis*. Elsevier. 2015.

Contributions en dynamique de populations

Résumé : Le document suivant a pour but de présenter une synthèse des travaux effectués depuis mon recrutement. Dans la première partie j'y expose des résultats obtenus sur l'existence en temps long de solutions faibles pour des systèmes de diffusion croisée avec une structure d'entropie. La seconde partie est consacrée aux comportements asymptotiques d'équations de type Keller-Segel intervenant en modélisation de la polarisation des levures. La troisième partie concerne des équations de renouvellement ayant un comportement asymptotique autosimilaire. Je termine par mes travaux sur la leucémie myéloïde chronique en collaboration avec des cliniciens avec un intérêt particulier sur le rôle du système immunitaire dans la réponse aux traitements.

Mots clés : Modélisation en dynamique des populations, équations aux dérivées partielles, diffusion croisée, équation de transport-diffusion.

English title of the thesis

Abstract : The purpose of this document is to present a summary of the work carried out since my recruitment. In the first part, I present results obtained on the global existence of weak solutions for cross diffusion systems having an entropy structure. The second part is devoted to the asymptotic behavior of Keller-Segel equations involved in modeling the polarization of yeasts. The third part deals with renewal equations with autosimilar asymptotic behavior. I conclude my work on chronic myeloid leukemia in collaboration with clinicians with a particular interest in the role of the immune system in the response to treatments.

Keywords : Population dynamics, partial differential equations, cross-diffusion, transport-diffusion equation.

Image en couverture : Ségrégation pour un modèle régularisé de diffusion croisée d'après Bendahmane et al. (2009)



