

Université Paris 13
Ecole doctorale Galilée

Habilitation à diriger des recherches

Specialité : MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES

Soutenue par
Vuk MILISIC

Modélisation et analyse mathématique de quelques systèmes biologiques

Date de soutenance : 28 mai 2021

Jury :

<i>Rapporteurs :</i>	Fleurance HUBERT	-	Université Aix-Marseille, France
	Anna MARCINIAK	-	Heidelberg University, Allemagne
<i>Examineurs :</i>	Dorin BUCUR	-	Université Franche Compté, France
	Vincent CALVEZ	-	CNRS/Université Lyon 1, France
	Messoud EFFENDIEV	-	Helmholtz Institute, Allemagne
	Roberto NATALINI	-	CNR, Italie
	Hatem ZAAG	-	CNRS/Université Paris 13, France

Remerciements

Ce mémoire était pour moi l'occasion de me retourner et de contempler le sillon, il m'a permis de faire le point sur ce que j'ai fait et sur ce que je fais en ce moment. Le manuscrit était donc déjà un cheminement en soi qui m'a questionné et appris.

Je voudrais tout d'abord remercier Hatem Zaag pour le soutien qu'il m'a donné toutes ses années et en particulier pour ses sollicitations bienveillantes pour rédiger ce mémoire. De même pour Nicolas Vauchelet qui depuis son arrivée au Laga est allé dans le même sens et avec qui j'ai plaisir à discuter et à travailler.

Je remercie bien sûr tous mes collaborateurs, qui sont largement cités dans ce mémoire, pour leur inventivité leur patience et, plus généralement, pour tous les moments partagés pendant ces années de recherche.

Je remercie Alfio Quarteroni qui m'a beaucoup appris tant au niveau de la rigueur scientifique que par sa grande expérience et sa vision de la vie scientifique dans ses chaires (à l'EPFL de Lausanne et au MOX à Milan) et en général.

Roberto Natalini, Bernanrd Hanouzet et Denise Aregba-Driollet ont été mes directeurs de thèse et maîtres à penser et ont renforcé mon goût de l'analyse des équations aux dérivées partielles.

Je remercie Charlotte pour son soutien dans la rédaction, pour ses relectures et ses questions et enfin mes enfants Vadim, Iris et Aliocha pour leur gaîté et leur présence au quotidien.

Table des matières

1	Introduction	1
2	Adhésion et motilité cellulaire	3
2.1	Contexte	3
2.1.1	Motilité cellulaire	3
2.1.2	Modélisation de l'adhésion	5
2.2	Le modèle faiblement couplé et sa variante non-linéaire	6
2.3	Reformulation du problème et affaiblissement des hypothèses	7
2.4	Taux de mort non-borné et analyse du couplage fort	8
2.5	Couche initiale pour la population des liens	10
2.6	Introduction de la variable d'espace et détachement des liaisons	11
2.6.1	Un résultat de convergence quand ε tend vers zéro	11
2.6.2	Le modèle non-linéaire à ε fixé	11
2.7	Limite quasi-statique et mappe harmonique	12
2.7.1	Le cadre	13
2.7.2	Un problème non-linéaire discret	13
2.8	Perspectives	16
2.8.1	Cas linéaire	16
2.8.2	Couplage fort	17
3	L'hypermutation somatique	18
3.1	Mécanismes inflammatoires	18
3.2	Mutation division sélection déterministe	19
3.3	Mutation division sélection aléatoire	21
3.3.1	Mutation seule	21
3.3.2	Mutation et division	22
3.3.3	Mutation, division et sélection	23
3.4	Conclusion	24
3.4.1	Soutenance de la thèse d'Irène Balelli	24
4	Ecoulements sanguins	25
4.1	Le système artériel	25
4.1.1	Couplage 1D-0D	25
4.1.2	Analogie entre les modèles unidimensionnels et les circuits électriques	29
4.2	L'écoulement sanguin dans un stent	31
4.2.1	Contexte et cadre mathématique	31
4.2.2	Les approximations par couche limite	34
4.2.3	Lois de parois	35
4.2.4	Le cas non périodique	38
4.2.5	Estimations très faibles	40
4.2.6	Problèmes elliptiques dans une bande périodique	41

5	Les échanges ioniques dans la boucle de Henle	43
5.1	Le cadre académique	43
5.2	Le contexte biologique	43
5.3	Le modèle mathématique	44
5.4	Convergence et réduction de modèle	46
5.4.1	Solution faible	46
5.4.2	Existence et unicité	47
5.4.3	Convergence	47
5.5	Temps long et propriétés du système stationnaire	48
	Publications de l’auteur	50
	Pré-publications de l’auteur	52
	Bibliographie	53

Introduction

Ce mémoire est consacré à la modélisation et à l'analyse de problèmes mathématiques issus des sciences du vivant. Il est un mélange de modélisation, d'analyse théorique et numérique d'équations aux dérivées partielles déterministes et de modèles aléatoires. Trois grands chapitres le constituent.

Le Chapitre 2 est consacré à l'étude de l'adhésion dans le contexte de la motilité cellulaire. On y développe les idées essentielles qui m'ont occupé de manière intense ses dix dernières années. En collaboration avec Dietmar Oelz (Université de Queensland), nous avons étudié un problème simplifié d'adhésion ponctuelle [A13, A14]. Nous avons introduit plusieurs approches et étudié les problèmes linéaires et non-linéaires [A15]. Par la suite on a enrichi les équations en y rajoutant la variable d'espace [A21, A20]. Dans les développements les plus récents on travaille avec des opérateurs elliptiques (linéaires ou non-linéaires) en espace. Le but de ce travail est de justifier mathématiquement une asymptotique qui permet de passer d'équations à retard à des équations aux dérivées partielles avec un terme de friction. Au départ le problème simplifié paraissait être un modèle jouet, mais très vite nous nous sommes rendu compte de sa richesse mathématique et de la variété de comportement de ses solutions (hystérésis [A14], explosion en temps fini [A15], couches initiales [A19]). L'asymptotique formelle présentée dans [70] est à ce jour encore hors de portée à notre connaissance.

Le Chapitre 3, présente les travaux effectués en collaboration avec Gilles Wainrib dans le cadre du Labex Inflamex (le labex permet au LAGA de s'associer avec 10 laboratoires de biologie et de médecine de l'INSERM) autour des thématiques liées à l'inflammation chronique. Nous avons collaboré avec Nadine Varin-Blank sur la Leucémie Chronique du Ganglion (LCG), et proposé dans un premier temps un modèle déterministe de sélection, division et mutation afin de comprendre comment ces trois mécanismes pouvaient s'articuler dans le cadre de la LCG [A23]. Afin de mieux modéliser les séquences du génome (ou traits) responsables du codage des anticorps, nous avons considéré les traits sous la forme de chaînes binaires. Partant de la marche aléatoire sur un hypercube pour modéliser la mutation, que nous avons étudié en détail dans le contexte de la LCG [A2], nous avons enrichi le modèle en y rajoutant le branchement pour la division [P1] et les processus de Galton-Watson multi-types afin de rendre compte de la sélection ou de la mort des cellules B [A3]. Dans ce cadre nous avons co-encadré, sous la supervision de Hatem Zaag, la thèse d'Irène Balelli, soutenue en 2016.

Dans le Chapitre 4, je fais la synthèse de mes travaux portant sur les écoulements sanguins. J'ai commencé cette activité lors de mon séjour post-doctoral à L'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, dans la chaire de Calcul Scientifique d'Alfio Quarteroni, en 2002. Dans ce cadre j'ai travaillé sur les modèles réduits en hémodynamique, travaux que je présente dans une première partie de ce chapitre [A8, A22]. Ensuite, lorsque j'ai été en poste au Laboratoire Jean Kuntzmann de Grenoble, j'ai eu un contrat avec la société [Cardiatis](#) qui fabrique et commercialise des stents tressés multi-couche en titane. Comme c'est une structure périodique, l'écoulement du sang peut-être approché par des méthodes asymptotiques qui homogénéisent la perturbation induite par les mailles du stent. C'est à ce moment que j'ai commencé à travailler sur les couches limites et les lois de parois. La dernière partie de ce chapitre détaille les travaux publiés dans ce contexte. Dans un premier temps, avec Didier Bresch, nous avons exploré la littérature existante et donné de nouvelles idées dans le cas du Laplacien dans un domaine périodique [A5, A6].

Ensuite comme dans le cas du stent, les entrées/sorties de la prothèse perturbent le caractère périodique des mailles, ce qui m'a intéressé c'est de comprendre comment tenir compte du raccord entre l'écoulement sanguin en milieu non-stenté et l'écoulement dans le stent (proche de l'état périodique) [A4, A12]. Pour le problème cellule microscopique, en collaboration avec Ulrich Razafison, nous avons donné un cadre général dans des espaces à poids pour les problèmes de Laplace, multi-harmonique et pour le problème de Stokes [A17]. Notre étude permet de caractériser le comportement des correcteurs couche-limite à l'infini souvent étudiés dans les problèmes de perturbation singulière du bord pour les problèmes elliptiques.

Dans le Chapitre 5 je présente les travaux faits en collaboration avec Nicolas Vauchelet, pendant la thèse de Marta Marulli dont j'ai été co-encadrant et qui ont donné lieu à deux publications [P2] et [A11]. Ces travaux portent sur la modélisation et l'analyse mathématique des échanges ioniques dans la boucle de Henle dans la partie *Medulla* du rein. On étudie un modèle qui rend compte de l'amplification du gradient de sodium dans la boucle, d'un point de vue mathématique. En particulier on étudie l'influence de la couche épithéliale, tant du point de vue de la compatibilité avec les résultats donnés par un modèle plus simple que par rapport à l'asymptotique en temps long.

Modélisation de l'adhésion dans le contexte de la motilité cellulaire

Sommaire

2.1	Contexte	3
2.2	Le modèle faiblement couplé et sa variante non-linéaire	6
2.3	Reformulation du problème et affaiblissement des hypothèses	7
2.4	Taux de mort non-borné et analyse du couplage fort	8
2.5	Couche initiale pour la population des liens	10
2.6	Introduction de la variable d'espace et détachement des liaisons	11
2.7	Limite quasi-statique et mappe harmonique	12
2.8	Perspectives	16

2.1 Contexte

J'ai été en mise à disposition à Vienne à l'institut Wolfgang Pauli (UMI 2846) pendant la période 2008-2010. Là, j'ai entamé une collaboration avec Dietmar Oelz, alors post-doctorant de Prof. Christian Schmeiser. Notre thème de recherche concernait la motilité cellulaire et plus spécifiquement les modèles d'adhésion. Ces recherches ont été publiées dans un premier article [A13]. Je présente dans ce qui suit les extensions de ces travaux qui ont donné lieu à [A13, A14, A15, A21, A19] et [A20].

2.1.1 Motilité cellulaire

La motilité cellulaire est la capacité des cellules à se mouvoir de manière spontanée. Les cellules migrent en produisant des protrusions dans la direction du mouvement et en se rétractant à l'arrière. La protrusion se produit grâce à une fine couche large de 0.2 à 0.3 μm et longue de plusieurs microns, appelée *lamellipodium* (cf. fig. 2.1). Cette structure est majoritairement composée de filaments d'actine, qui sont organisés en une matrice bi-dimensionnelle. Ceux-ci polymérisent à l'avant (côté protrusion) et dé-polymérisent du côté du noyau de la cellule, créant ainsi un effet de chenille qui pousse à l'avant en ramenant les monomères de l'arrière. Des liaisons protéiques entre les filaments stabilisent le réseau d'actine. Ces liaisons peuvent être de plusieurs types : des protéines associées comme la filamine [66], ou des complexes protéiques comme le complexe Arp2/3 [101], même si la localisation de ce type de liaisons reste à établir. Comme la polymérisation est impliquée dans plusieurs processus autres que la motilité, incluant l'endocytose et la propulsion de pathogènes envahissant le cytoplasme [22], la question « combien les filaments sont-ils capables de pousser la membrane » est à l'origine de plusieurs modèles [65].

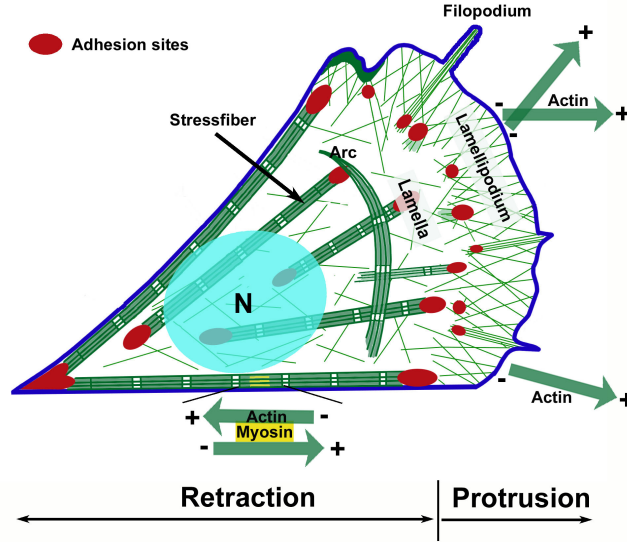


FIGURE 2.1 – Le lamellipodium : réseau de filaments d’actine à l’avant de la cellule

Dans [70, 71], les auteurs proposent un modèle du lamellipodium. Ils supposent que le lamellipodium est une structure idéalisée comme étant bi-dimensionnelle consistant en deux familles orientées en sens opposés de filaments possiblement en flexion mais parallèles. Le modèle inclut la (dé)-polymérisation, les effets mécaniques des liaisons entre filaments, l’adhésion et la position de la membrane externe. Cela donne lieu à un modèle lagrangien où les inconnues $F^\pm(t, \alpha, s)$ sont les positions des familles respectives de filaments. Elles sont solution d’un système de deux équations indexées par $+$ (pour la famille dans le sens horaire) et $-$ (resp. famille anti-horaire) :

$$\begin{aligned}
 & \underbrace{\kappa^B \partial_s^2 (\eta^\pm \partial_s^2 F^\pm)}_{\text{flexion}} - \underbrace{\partial_s (\eta^\pm \lambda^\pm \partial_s F^\pm)}_{\text{contrainte d'inextensibilité}} + \eta^\pm \underbrace{\mu^A D_t^\pm F^\pm}_{\text{adhésion au substrat}} \\
 & \underbrace{\pm \partial_s (\eta^+ \eta^- \mu_\pm^T (\varphi - \varphi_0) \partial_s F^{\pm, \perp})}_{\text{moment du couple}} \pm \eta^+ \eta^- \underbrace{\mu_\pm^S (D_t^+ F^+ - D_t^- F^-)}_{\text{adhésions entre filaments}} = 0
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

où l’abscisse curviligne le long de chaque filament est notée s et la position angulaire α . Les variables $\eta^\pm$ sont les distributions (aléatoires) des longueurs des filaments dans le lamellipodium pour chacune des familles et $v^\pm$ représentent les vitesses de polymérisation. La dérivée totale $D_t^\pm = \partial_t - v^\pm \partial_s$ tient compte de la translation due à la (dé)-polymérisation des filaments ce qui se traduit par un shift de l’abscisse curviligne. L’angle entre les deux familles de filaments est représenté par $\varphi = \arccos(\partial_s F^+(t, \alpha^+, s^+(t, \alpha^+, \alpha^-)), \partial_s F^-(t, \alpha^-, s^-(t, \alpha^+, \alpha^-)))$. Les coordonnées $(s^\pm, \alpha^\pm)$ permettent de suivre les intersections entre les deux familles de filaments au cours du temps.

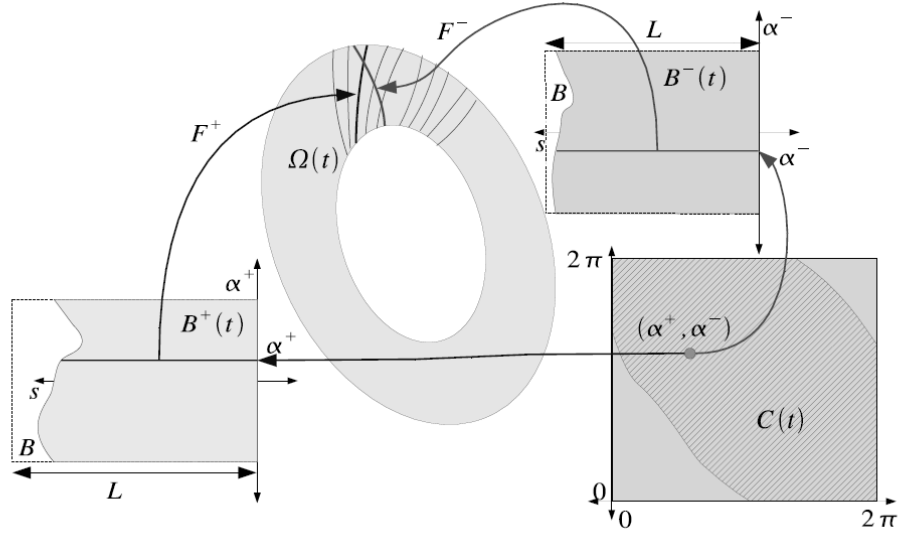


FIGURE 2.2 – Modélisation lagrangienne du lamellipodium comme une structure mécanique bi-dimensionnelle

2.1.2 Modélisation de l'adhésion

Notre projet de recherche concerne les termes d'adhésion (en rouge dans la formule (2.1)). Ceux-ci sont obtenus par un passage à la limite formel. On veut rendre cette démarche rigoureuse. Pour ce faire, comme le système d'équations précédentes est trop compliqué, nous avons simplifié le problème et nous sommes ramenés au cas d'un site d'adhésion unique (donc indépendant des étiquettes (s, α)). Nous avons alors écrit la position de ce site $z_\varepsilon(t)$ à l'instant t comme la solution d'un problème de minimisation :

$$z_\varepsilon(t) := \arg \min_{w \in \mathbb{R}} \left\{ \frac{1}{2\varepsilon} \int_{\mathbb{R}_+} |w - z_\varepsilon(t - \varepsilon a)|^2 \rho_\varepsilon(a, t) da - f(t)w \right\} \quad (2.2)$$

où $f(t)$ est une force extérieure appliquée au site d'adhésion et qui peut dépendre du temps.

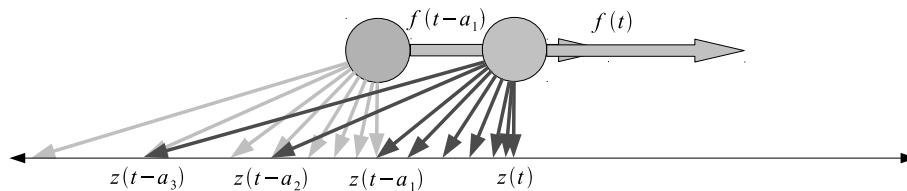


FIGURE 2.3 – Un site d'adhésion 1-D se déplaçant entre la gauche et la droite soumis à une force $f(t)$

La densité ρ_ε représente la distribution en âge des liaisons établies entre le site et le substrat. Cela permet de gérer une population de liens qui peuvent se créer ou être rompus. Ceci s'écrit sous forme d'une

équation structurée en âge dont ρ_ε est solution :

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t \rho_\varepsilon + \partial_a \rho_\varepsilon + \zeta_\varepsilon(a, t) \rho_\varepsilon = 0, & t > 0, a > 0, \\ \rho_\varepsilon(a = 0, t) = \beta_\varepsilon(t) \left(1 - \int_0^\infty \rho_\varepsilon(\tilde{a}, t) d\tilde{a} \right), & t > 0, \\ \rho_\varepsilon(a, t = 0) = \rho_I(a), & a \geq 0, \end{cases} \quad (2.3)$$

où les paramètres importants sont

- $\beta_\varepsilon = \beta_\varepsilon(t) \in \mathbb{R}_+$ qui représente le taux de naissance,
- $\zeta_\varepsilon = \zeta_\varepsilon(a, t) \in \mathbb{R}_+$, qui est le taux de mort.

La condition aux limites en $(t, a = 0)$ rend compte d'un effet de saturation : lorsque la population totale $\mu_{0,\varepsilon} := \int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon(t, a) da$ est proche de 1 il n'y a pas de naissance, le site protéique est saturé, mais lorsque en revanche la population totale est faible, il y a création de liaisons d'âge 0. Lorsque le taux de mort est donné, on parle de système faiblement couplé : on peut résoudre d'abord ρ_ε et ensuite s'en servir pour obtenir z_ε . Sinon lorsque ζ_ε dépend lui-même de $z_\varepsilon(t)$, on parle d'un couplage fort et les deux inconnues sont indissociables. L'équation de Euler-Lagrange associée au problème de minimisation (2.2) s'écrit :

$$\begin{cases} \int_0^\infty \left\{ \frac{z_\varepsilon(t) - z_\varepsilon(t - \varepsilon a)}{\varepsilon} \right\} \rho_\varepsilon(a, t) da = f(t), & t \geq 0, \\ z_\varepsilon(t) = z_p(t), & t < 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

Le paramètre adimensionné ε représente l'âge caractéristique des liaisons comparativement à l'échelle de temps du problème. Simultanément, on fait l'hypothèse que la raideur des liaisons se comporte comme $1/\varepsilon$.

2.2 Le modèle faiblement couplé et sa variante non-linéaire

On a donc obtenu un modèle de départ qui s'écrit comme le couplage des systèmes (2.3-2.4). Dans ce cadre, nous avons démontré des résultats d'existence et d'unicité pour ε fixé dans [A13] lorsque ζ_ε est une fonction donnée assez régulière strictement positive et bornée. Nous avons aussi prouvé la convergence sous les mêmes hypothèses lorsque ε tend vers zéro. En effet, on a alors que $(\rho_\varepsilon, z_\varepsilon)$ convergent vers (ρ_0, z_0) , solutions de

$$\begin{cases} \mu_{1,0} \partial_t z_0 = f \quad \text{with} \quad \mu_{1,0}(t) := \int_0^\infty a \rho_0(a, t) da, & t > 0, \\ z_0(t = 0) = z_I := z_p(0), \end{cases} \quad (2.5)$$

et

$$\begin{cases} \partial_a \rho_0 + \zeta_0(a, t) \rho_0 = 0, & t > 0, a > 0, \\ \rho_0(t, a = 0) = \beta_0(t) \left(1 - \int_0^\infty \rho_0(\tilde{a}, t) d\tilde{a} \right), & t > 0. \end{cases} \quad (2.6)$$

On remarque que l'on retrouve bien des termes de type friction présentés dans le modèle initial (2.1). Comme on ne considère pas d'effet de polymérisation, la dérivée totale se réduit à une dérivée partielle en temps. On comprend alors le sens et la dépendance par rapport à (ζ_0, β_0) de la constante de friction $\mu_{1,0}$ par rapport à la dynamique des liaisons.

Les résultats de [A13] reposent essentiellement sur une inégalité d'entropie qui permet de montrer la convergence forte de ρ_ε vers sa limite ρ_0 . L'entropie associée à (2.3) s'écrit :

$$\mathcal{H}[u](t) := \int_{\mathbb{R}_+} |u(t, a)| da + \left| \int_{\mathbb{R}_+} u(t, a) da \right|,$$

et on montre que

Lemme 2.2.1 *Soit $\zeta_{\min} > 0$ la borne inférieure de $\zeta_\varepsilon(a, t)$ et soit $\hat{\rho}_\varepsilon := \rho_\varepsilon - \rho_0$ alors on a*

$$\frac{d}{dt} \mathcal{H}[\hat{\rho}_\varepsilon] \leq -\frac{1}{\varepsilon} \zeta_{\min} \mathcal{H}[\hat{\rho}_\varepsilon] + \frac{2}{\varepsilon} (\|\mathcal{R}_\varepsilon\|_{L^1_a(\mathbb{R})} + |M_\varepsilon|) . \quad (2.7)$$

dans un sens faible (cf Lemme 3.1 [A13]).

Par un principe de comparaison [43], qui utilise la forme spécifique de l'équation de Volterra (2.4) et la positivité de ρ_ε , on montre la convergence forte de z_ε vers z_0 , sous certaines hypothèses de monotonie de $\zeta_\varepsilon(t, a)$ pour a assez grand. Ceci s'énonce :

Théorème 1 *Sous des hypothèses appropriées (cf [A13]), pour tout ε fixé il existe une unique solution du système couplé (2.4-2.3), $(z_\varepsilon, \rho_\varepsilon) \in C^0(\mathbb{R}_+) \times (C^0(\mathbb{R}_+; L^1(\mathbb{R}_+)) \cap L^\infty(\mathbb{R}_+^2))$. Soit (z_0, ρ_0) l'unique couple solution des problèmes (2.5-2.6), alors pour tout $T > 0$, on a que*

$$\|z_\varepsilon - z_0\|_{C^0([0, T])} + \|\rho_\varepsilon - \rho_0\|_{C^0([0, T]; L^1(\mathbb{R}_+))} \rightarrow 0$$

lorsque $\varepsilon \rightarrow 0$.

Ces résultats de convergence sont valables dans le cas faiblement couplé. Ils ne s'étendent pas au couplage fort car les équations n'étant plus autonomes, l'entropie $\mathcal{H}$ admet un second membre dépendant de la différence entre z_ε et z_0 et on perd l'uniformité par rapport à ε dans les estimations.

2.3 Reformulation du problème et affaiblissement des hypothèses

Dans [A14], nous avons introduit une nouvelle variable

$$u_\varepsilon(t, a) = \begin{cases} \frac{z_\varepsilon(t) - z_\varepsilon(t - \varepsilon a)}{\varepsilon}, & t > \varepsilon a, \\ \frac{z_\varepsilon(t) - z_p(t - \varepsilon a)}{\varepsilon}, & t \leq \varepsilon a, \end{cases}$$

qui satisfait au sens des caractéristiques :

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \partial_a u_\varepsilon = z'_\varepsilon(t), & (t, a) \in (\mathbb{R}_+)^2, \\ u_\varepsilon(t, 0) = 0, & (t, a) \in \mathbb{R}_+ \times \{0\}, \\ u_\varepsilon(0, a) = \frac{z_\varepsilon(0) - z_p(-\varepsilon a)}{\varepsilon} =: u_I(a), & (t, a) \in \{0\} \times \mathbb{R}_+. \end{cases}$$

Si on teste l'équation précédente par ρ_ε et que l'on intègre en âge on obtient :

$$\varepsilon \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon u_\varepsilon da + \int_{\mathbb{R}_+} \zeta_\varepsilon \rho_\varepsilon u_\varepsilon da = \mu_{0, \varepsilon}(t) z'_\varepsilon(t) = \mu_{0, \varepsilon}(\varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \partial_a u_\varepsilon),$$

mais on a aussi la contrainte due à (2.4) qui avec cette nouvelle définition se récrit :

$$\int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon(t, a) u_\varepsilon(t, a) da = f(t), \quad \forall t > 0,$$

ce qui donne une équation fermée en u_ε qui s'écrit :

$$\varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \partial_a u_\varepsilon = \frac{1}{\mu_{0,\varepsilon}} \left(\varepsilon f' + \int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon(t, \tilde{a}) \zeta_\varepsilon(t, \tilde{a}) u_\varepsilon(t, \tilde{a}) d\tilde{a} \right), \quad (t, a) \in (\mathbb{R}_+)^2.$$

Le terme de droite ne dépendant que du temps, on a un problème de transport avec un second membre indépendant de l'âge.

Par ailleurs, les couplages forts dans la littérature sont donnés avec un taux de mort ζ_ε dépendant exponentiellement de l'extension des liaisons, ce qui s'écrit $\zeta_\varepsilon(t, a) = \zeta_0 \exp(|z_\varepsilon(t) - z_\varepsilon(t - \varepsilon a)|/\varepsilon)$. On voit que la nouvelle variable d'extension u_ε a aussi un sens physique, (cf. [97, 55, 77, 89]). Dans le cas du couplage fort, on a de manière naturelle que ρ_ε satisfait (2.3) avec $\zeta_\varepsilon(t, a) := \xi(u_\varepsilon)$ où ξ peut-être choisie en toute généralité comme une fonction localement Lipschitz par exemple. Nous avons ainsi un système fermé duquel la variable z_ε a disparu.

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \partial_a u_\varepsilon = \frac{1}{\mu_{0,\varepsilon}} \left(\varepsilon f' + \int_0^\infty \zeta_\varepsilon u_\varepsilon \rho_\varepsilon da \right), & t > 0, a > 0, \\ u_\varepsilon(t, 0) = 0, & t > 0, \\ u_\varepsilon(0, a) = u_I(a), & a \geq 0. \end{cases} \quad (2.8)$$

Réciproquement, en intégrant en temps l'équation de transport ci-dessus, on peut exprimer z_ε en fonction de u_ε

$$z_\varepsilon(t) = z_\varepsilon(0) + \int_0^t \frac{1}{\mu_{0,\varepsilon}(\tilde{t})} \left(\varepsilon f'(\tilde{t}) + \int_0^\infty \zeta_\varepsilon(\tilde{t}, a) u_\varepsilon(\tilde{t}, a) \rho_\varepsilon(\tilde{t}, a) da \right) d\tilde{t}. \quad (2.9)$$

Dans le cas du couplage faible, dans [A14], sous des hypothèses un peu moins fortes que dans [A13], nous obtenons tous les résultats d'existence et d'unicité pour le système $(\rho_\varepsilon, u_\varepsilon)$ ainsi que les résultats de convergence lorsque ε tend vers zéro.

La nouvelle formulation permet, outre des propriétés de stabilité que l'on n'avait pas obtenues dans les variables $(\rho_\varepsilon, z_\varepsilon)$, de montrer l'existence globale et l'unicité de solutions pour le couplage fort dans le cas où ξ est une fonction bornée et définie positive *i.e.* si

$$0 < \zeta_{\min} \leq \xi(u) \leq \zeta_{\max}, \quad \forall u \in \mathbb{R}.$$

Ces travaux ont été effectués au cours de l'année 2013, l'article [A14] a été soumis en décembre 2013 et publié dans *SIAM Journal of Mathematical Analysis* en janvier 2015.

2.4 Taux de mort non-borné et analyse du couplage fort

Dans la première équation du système (2.8), le second membre dépend de l'inverse de $\mu_{0,\varepsilon}(t)$. Les estimations de la borne inférieure de $\mu_{0,\varepsilon}$ dépendent directement de $\zeta_{\max}$, la valeur maximale de ζ_ε . Donc si $\zeta_{\max}$ tend vers l'infini, alors $\mu_{0,\varepsilon}$ peut s'annuler et cela pose des problèmes d'existence pour u_ε .

Par ailleurs, si l'on choisit, dans le cas du couplage fort, $\xi(u) = 1 + |u|$ par exemple, on sort des hypothèses précédentes. Il nous a donc semblé logique d'envisager le cas où ζ_ε est non borné supérieurement. Ceci est l'objet de la publication [A15] parue dans *Commun. Math. Sci.* en 2016. Nous en faisons ici un résumé.

On définit là dans un premier temps un système stabilisé dont les solutions sont appelées (ϱ, w) . A cette fin, on pose :

$$\begin{cases} p_w(t) := \int_{\mathbb{R}_+} (\zeta(w)\varrho w)(t, \tilde{a}) d\tilde{a}, \\ \bar{g}_w(t) := \frac{1}{\max(\mu_{0,\varepsilon}(t), \underline{\mu})} \{ \varepsilon \partial_t f + \max(-\bar{p}, \min(p_w(t), \bar{p})) \}, \end{cases}$$

où $(\underline{\mu}, \bar{p})$ sont deux constantes strictement positives définies arbitrairement. On suppose que w résout

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t w + \partial_a w = \tilde{g}_w(t), & t > 0, a > 0, \\ w(t, 0) = 0, & t > 0, \\ w(0, a) = u_I(a) & a > 0, \end{cases}$$

tandis que ϱ est solution de :

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t \varrho + \partial_a \varrho + \zeta(w)\varrho = 0, & t > 0, a > 0, \\ \varrho(t, 0) = \beta_\varepsilon(t) \left(1 - \int_{\mathbb{R}_+} \varrho(t, a) da \right), & t > 0, \\ \varrho(0, a) = \rho_I(a), & a > 0, \end{cases}$$

avec $\mu_w := \int_{\mathbb{R}_+} \varrho(t, a) da$. On remarque que si μ_w n'atteint jamais $\underline{\mu}$ et p_w n'atteint pas $\bar{p}$ alors w est aussi la solution de (2.8). Cette idée est le fil conducteur de l'article. Dans un premier temps, on s'assure de l'existence et de l'unicité des solutions de ce système stabilisé. Ensuite, on montre que pour un temps assez petit (de l'ordre d' ε), les bornes $(\underline{\mu}, \bar{p})$ ne sont pas atteintes : on a existence locale. Ce résultat repose sur une borne inférieure précise de μ_w en fonction de $\underline{\mu}$.

Sous des hypothèses de compatibilité plus fortes sur les données, on montre l'existence globale de solutions. Ces hypothèses mettent en balance la force f exercée sur le site d'adhésion et les taux de naissance et de mort des liaisons. On peut les résumer de la manière suivante : si le taux de naissance des liaisons est assez grand par rapport à la force de traction f , alors il y a existence globale.

Par ailleurs, on prouve que l'équation satisfaite par u_ε préserve la non-négativité de u_ε si la condition initiale u_I est non négative et si f est non-décroissance. Cela permet de démontrer que si la force $f(t) > 0$ et le taux de naissance β_ε sont tels que

$$\zeta'_c(0)f_{\min} > \beta_{\max}, \text{ avec } \beta_{\max} := \max_{t \in (0, T)} \beta_\varepsilon(t), \quad f_{\min} := \inf_{t \in (0, T)} f(t),$$

où ζ_c est l'enveloppe convexe inférieure de ζ_ε , alors nécessairement il existe un temps T_0 , qui ne peut être plus grand que

$$t_0 := \frac{\varepsilon}{\beta_{\min} + \zeta_c(0)} \ln \left(1 + \frac{\mu_{0,\varepsilon}(0)(\beta_{\min} + \zeta_c(0))}{\zeta'_c(0)f_{\min} - \beta_{\max}} \right),$$

pour lequel

$$\mu_{0,\varepsilon}(T_0) := \int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon(a, t) da \leq 0,$$

ce qui grâce à la positivité de ρ_ε implique que $\rho_\varepsilon(a, t)$ s'annule presque partout en a quand $t = T_0$. De plus, dans $(0, t_0) \times \mathbb{R}_+$, on a une borne inférieure sur le profil de u_ε , i.e.

$$u_\varepsilon(t, a) \geq \varepsilon \gamma_6 \ln \left(1 + \frac{\min(t, \varepsilon a)}{(t_0 - t)} \right),$$

où $\gamma_6 := t_0 \inf_{t \in (0, t_0)} f' / \mu_{0, \varepsilon}(0)$.

En conclusion, on voit deux situations extrêmes se profiler : soit le taux de naissance est suffisant par rapport à la force exercée et il y a existence globale car l'adhésion est importante et arrive à contrebalancer la force imposée, soit ce n'est pas le cas et il y a détachement car la vitesse explose. Ceci démontre un comportement à seuil du modèle non-linéaire.

2.5 Couche initiale pour la population des liens

Dans un souci de compréhension du modèle (2.3), nous avons montré dans [A19], l'existence d'une couche initiale en temps. Nous introduisons un nouveau terme de couche initiale dans le développement asymptotique par rapport à ε . Ceci améliore les estimations d'erreur obtenues dans [A13]. En outre, nous étudions la convergence de la dérivée en temps de la densité des liaisons et montrons comment un terme singulier apparaît quand ε devient nul. Nous montrons la convergence, dans la topologie étroite des mesures, vers la somme de la dérivée temporelle de la solution limite et d'une masse de Dirac supportée par le demi-axe initial. Des simulations numériques sont effectuées pour diverses valeurs d' ε et comparées au développement asymptotique afin d'illustrer les résultats théoriques.

La couche initiale s'écrit comme le problème suivant : trouver $\tilde{\rho}_0$ solution de

$$\begin{cases} \partial_{\tilde{t}} \tilde{\rho}_0 + \partial_a \tilde{\rho}_0 + \zeta_0(a, 0) \tilde{\rho}_0 = 0, & (a, \tilde{t}) \in (\mathbb{R}_+)^2, \\ \tilde{\rho}_0(0, \tilde{t}) = -\beta_0(0) \int_{\mathbb{R}_+} \tilde{\rho}_0(a, \tilde{t}) da, & a = 0, \tilde{t} > 0, \\ \tilde{\rho}_0(a, 0) = \rho_I(a) - \rho_0(a, 0) =: \tilde{\rho}_I(a), & a > 0, \tilde{t} = 0, \end{cases} \quad (2.10)$$

dont on détaille les propriétés à l'échelle microscopique en temps. Ce terme permet d'améliorer le taux de convergence obtenu dans [A13] puisqu'on obtient pour $t \geq 0$,

$$\|\rho_\varepsilon(\cdot, t) - \rho_0(\cdot, t) - \tilde{\rho}_0(\cdot, t/\varepsilon)\|_{L^1(\mathbb{R}_+)} \lesssim o_\varepsilon(1).$$

En outre on arrive à montrer que

Théorème 2 *Sous les hypothèses standard de nos différents articles, lorsque ε tend vers zero, on a*

$$\partial_t \rho_\varepsilon \Rightarrow \partial_t \rho_0 - \delta_{t=0} (\rho_I(a) - \rho_0(a, 0)),$$

au sens de la convergence étroite des mesures, i.e.

$$\begin{aligned} \int_{Q_T} \varphi(a, t) \partial_t \rho_\varepsilon(a, t) da dt &\rightarrow \\ \int_{Q_T} \varphi(a, t) \partial_t \rho_0(a, t) da dt &- \int_{\mathbb{R}_+} \varphi(a, 0) (\rho_I(a) - \rho_0(a, 0)) da, \end{aligned}$$

pour tout $\varphi \in C_b(\mathbb{R}_+ \times [0, T])$ quand ε tends vers 0.

2.6 Introduction de la variable d'espace et détachement des liaisons

On suppose maintenant que la variable $\mathbf{x}$ appartient à un domaine borné et régulier Ω de $\mathbb{R}^n$. Ici, en chaque point $\mathbf{x}$, $\rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a, t)$ est solution de :

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t \rho_\varepsilon + \partial_a \rho_\varepsilon + \zeta_\varepsilon \rho_\varepsilon = 0, & \mathbf{x} \in \Omega, a > 0, t > 0, \\ \rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a = 0, t) = \beta_\varepsilon(\mathbf{x}, t) (1 - \mu_{0,\varepsilon}(\mathbf{x}, t)), & \mathbf{x} \in \Omega, a = 0, t > 0, \\ \rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a, t = 0) = \rho_I(\mathbf{x}, a), & \mathbf{x} \in \Omega, a > 0, t = 0, \end{cases} \quad (2.11)$$

et ρ_ε est ensuite utilisé comme donnée d'une équation de la chaleur retardée, c'est-à-dire que z_ε est maintenant solution de

$$\begin{cases} \mathcal{L}_\varepsilon(z_\varepsilon, \rho_\varepsilon) = \Delta_{\mathbf{x}} z_\varepsilon, & t \geq 0, \mathbf{x} \in \Omega, \\ z_\varepsilon(\mathbf{x}, t) = 0, & t \in \mathbb{R}_+, \mathbf{x} \in \partial\Omega, \\ z_\varepsilon(\mathbf{x}, t) = z_p(\mathbf{x}, t), & t < 0, \mathbf{x} \in \Omega, \end{cases} \quad (2.12)$$

où $\mathcal{L}_\varepsilon(z_\varepsilon, \rho_\varepsilon)(\mathbf{x}, t) := \frac{1}{\varepsilon} \int_{\mathbb{R}_+} (z_\varepsilon(\mathbf{x}, t) - z_\varepsilon(\mathbf{x}, t - \varepsilon a)) \rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a, t) da$.

2.6.1 Un résultat de convergence quand ε tend vers zéro

Dans un premier temps, on montre la convergence de ce modèle vers le couple limite (ρ_0, z_0) , solution du système :

$$\begin{cases} \mu_{1,0}(\mathbf{x}, t) \partial_t z_0 - \Delta_{\mathbf{x}} z_0 = 0, & (\mathbf{x}, t) \in \Omega \times \mathbb{R}_+, \\ z_0(\mathbf{x}, t) = 0, & (\mathbf{x}, t) \in \partial\Omega \times \mathbb{R}_+, \\ z_0(\mathbf{x}, 0) = z_p(\mathbf{x}, 0), & (\mathbf{x}, t) \in \Omega \times \{0\}. \end{cases} \quad (2.13)$$

La fonction $\mu_{k,0} := \int_{\mathbb{R}_+} a^k \rho_0(\mathbf{x}, a, t) da$ représente le moment d'ordre k de $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \rho_\varepsilon =: \rho_0$ qui lui-même est solution de

$$\begin{cases} \partial_a \rho_0 + \zeta_0 \rho_0 = 0, & \mathbf{x} \in \Omega, a > 0, t > 0, \\ \rho_0(\mathbf{x}, a = 0, t) = \beta_0(\mathbf{x}, t) (1 - \mu_{0,0}(\mathbf{x}, t)), & \mathbf{x} \in \Omega, a = 0, t > 0. \end{cases} \quad (2.14)$$

Les arguments principaux sont (i) une nouvelle estimation d'énergie et (ii) un résultat de stabilité, extension du Lemme 5.1. p. 11 [A14], mais qui est ici compliqué par la présence de l'espace et de l'opérateur Laplacien.

2.6.2 Le modèle non-linéaire à ε fixé

2.6.2.1 Condition nécessaire

Dans une deuxième partie, on considère le modèle non-linéaire suivant :

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t \rho_\varepsilon + \partial_a \rho_\varepsilon + \zeta(u_\varepsilon) \rho_\varepsilon = 0, & (\mathbf{x}, a, t) \in \Omega \times \mathbb{R}_+ \times (0, T), \\ \rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a, t) = \beta_\varepsilon(\mathbf{x}, t) (1 - \mu_{0,\varepsilon}(\mathbf{x}, t)), & (\mathbf{x}, a, t) \in \Omega \times \{0\} \times (0, T), \\ \rho_\varepsilon(\mathbf{x}, a, 0) = \rho_I(\mathbf{x}, a), & (\mathbf{x}, a) \in \Omega \times \mathbb{R}_+, \end{cases} \quad (2.15)$$

couplé au système

$$\begin{cases} \varepsilon \partial_t u_\varepsilon + \partial_a u_\varepsilon = g(\mathbf{x}, t), & (\mathbf{x}, a, t) \in \Omega \times \mathbb{R}_+ \times (0, T), \\ u_\varepsilon(\mathbf{x}, 0, t) = 0, & (\mathbf{x}, a, t) \in \Omega \times \{0\} \times (0, T), \\ u_\varepsilon(\mathbf{x}, a, t) = 0, & (\mathbf{x}, a, t) \in \partial\Omega \times \mathbb{R}_+ \times (0, T), \\ u_\varepsilon(\mathbf{x}, a, 0) = u_I(\mathbf{x}, a) & (\mathbf{x}, a) \in \Omega \times \mathbb{R}_+, \end{cases} \quad (2.16)$$

où g est solution variationnelle dans $\mathbf{H}_0^1(\Omega)$ de :

$$(\mu_{0,\varepsilon} - \varepsilon \Delta)g = \int_{\mathbb{R}_+} \zeta_\varepsilon \rho_\varepsilon u_\varepsilon da + \varepsilon \partial_t f, \quad \text{a.e. } \mathbf{x} \in \Omega. \quad (2.17)$$

On démontre, par un point fixe, l'existence globale pour un problème tronqué : on définit

$$T_k(g) := \max(-k, \min(g, k)),$$

avec k réel positif, et on résout (2.16) avec pour terme source $T_k(g)$, où g est solution de (2.17). On montre ensuite que l'on peut trouver k assez grand en fonction des données du problème telle $|g|$ n'atteint pas k . Contrairement à [A15], on a existence globale quel que soit le rapport $\beta_{\max}$ et $f_{\min}$. Ceci parce qu'en fait u_ε n'explose jamais partout en a simultanément, pas plus que le taux de mort $\zeta(u_\varepsilon)$. On montre que si $\beta_{\min} > 0$, alors la population totale $\mu_{0,\varepsilon}$ ne s'éteint jamais. Donc, la *condition nécessaire* pour que les forces d'adhésions puissent disparaître localement est d'autoriser que $\beta_{\min}$ s'annule.

2.6.2.2 Simulations numériques

On a discrétisé ensuite (2.11) par une méthode upwind avec une CFL égale à 1. Pour l'équation (2.12) on a utilisé des éléments finis P2 discontinus et la règle du trapèze pour discréditer l'opérateur intégral $\mathcal{L}_\varepsilon$.

Les données en entrée du code sont :

- $f := 1e4$,
- $z_p(\mathbf{x}, t) := \sin(\pi \mathbf{x})/\pi$, la condition initiale
- $\rho_I := \exp(-a)$ est uniforme par rapport à $\mathbf{x}$,
- $\zeta(u) := 1 + |u|$ et $a_{\max} := 10$ tronque le domaine en âge avec un pas de discrétisation de $\Delta a = 10^{-4}$, et
- ε est fixé à $1e - 3$.

Le taux de naissance β_ε dans (2.15) est défini comme une fonction de z_ε

$$\beta(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} 1 & \text{si } z_\varepsilon \in (0, \bar{z}) \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases}$$

avec $\bar{z} := 1000$. On observe alors que la population totale $\mu_{0,\varepsilon}$ peut s'annuler localement en espace au cours du temps (cf fig. 2.5) pour $z_\varepsilon(\mathbf{x}, t) > \bar{z}$.

Les résultats de cette section sont publiés dans [A21].

2.7 Limite quasi-statique et mappe harmonique

En reprenant le système précédent (2.4), $\mathbf{z}_\varepsilon$ minimise en chaque instant $t > 0$, l'énergie $\mathcal{E}_t$ qui s'écrit

$$\mathcal{E}_t(w) := \frac{1}{2\varepsilon} \int_{\Omega \times \mathbb{R}_+} (w - \mathbf{z}_\varepsilon(x, t - \varepsilon t))^2 \rho_\varepsilon(x, a, t) da dx + \frac{1}{2} \int_{\Omega} |\nabla_x w|^2 dx.$$

on s'est ici intéressé à la minimisation de la même énergie mais cette fois sous la contrainte que $\mathbf{w} \in \mathbf{H}^1(\Omega; \mathbb{R}^d)$ tel que $\mathbf{w}$ sur la sphère unité dans Ω (i.e. $|\mathbf{w}(x)| = 1$ p.p $x \in \Omega$).

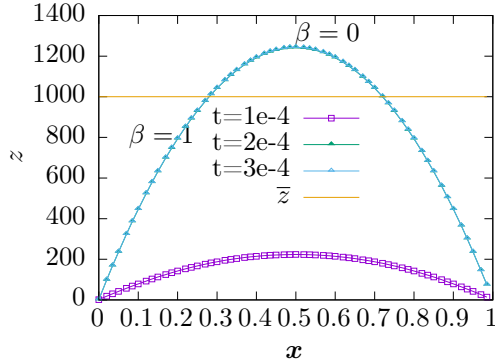


FIGURE 2.4 – $z_\varepsilon(x, t)$ pour différents moments en temps, quand $t > 2e - 4$ les courbes sont superposées

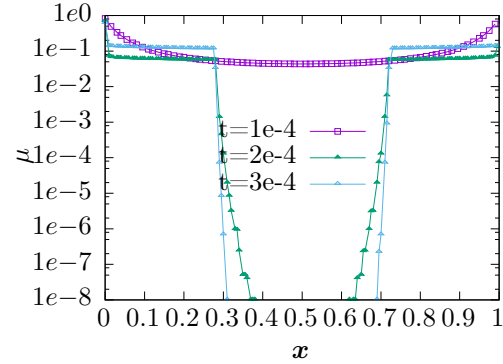


FIGURE 2.5 – $\mu_{0,\varepsilon}(x, t)$ pour les mêmes temps qu'à gauche, l'axe des ordonnées est en échelle log

2.7.1 Le cadre

Les techniques de flot gradient permettent de démontrer l'existence de solutions pour des problèmes non-linéaires en minimisant une énergie associée à l'opérateur en espace et un terme de différences finies. Les équations d'Euler-Lagrange associées peuvent être vues alors comme une discrétisation en temps par un schéma d'Euler implicite [6, 24].

Ici le terme de retard dans l'énergie $\mathcal{E}_t$ peut-être compris comme une généralisation des différences finies du schéma d'Euler implicite. Sauf que sa structure empêche d'obtenir, comme c'est le cas pour les différences finies, l'existence d'une solution discrète ou de la compacité en temps. On est donc obligé de discrétiser le terme de retard en temps et en âge. En effet la variable *âge* est utilisée pour remonter aux positions passées.

D'abord on obtient des estimations d'énergie similaires au cas linéaire étudié dans [A21] : à chaque pas de temps l'énergie discrète décroît. Par contre il y a une étape plus compliquée avant d'obtenir la compacité en temps. Ces estimations sont obtenues grâce à une équation fermée sur la dérivée discrète en temps. On se restreint au cas monodimensionnel en espace (i.e. $x \in \Omega := (0, 1)$), et on utilise les inégalités de Gagliardo-Nirenberg pour conclure.

Une estimation $L_t^\infty L_a^1 L_x^\infty$ est possible dans [A21] alors qu'ici cela n'est pas envisageable. C'est pour cela que nous avons du transposer l'opérateur de retard sur la fonction test et la densité ρ_ε dans la formulation faible. La densité des liens ρ_ε admet une couche initiale qui complique la convergence du terme transposé. En effet, le terme de retard transposé devient au fur et à mesure que ε tend vers zéro une dérivée en temps. Comme $\partial_t \rho_\varepsilon$ tend vers $\partial_t \rho_0$ et un terme mesure concentré en $t = 0$ pour tout âge et tout point x (ces résultats étendent [A19] au cas dépendant de l'espace), des calculs assez techniques permettent de conclure. Les résultats présentés ci-dessous sont consignés dans [A20].

2.7.2 Un problème non-linéaire discret

Pour être plus précis, tout d'abord on discrétise en temps et en âge le processus de minimisation. On pose Δa et Δt les paramètres de discrétisation en âge et en temps avec $\Delta t = \varepsilon \Delta a$.

On pose

— pour ρ_ε , on résout un schéma implicite (par rapport au terme source) de transport amont :

$$R_{\varepsilon,i}^{n+1}(x) := R_{\varepsilon,i-1}^n(x) / \left(1 + \frac{\Delta t}{\varepsilon} \zeta_{\varepsilon,i}^{n+1}(x)\right), \quad i \in \mathbb{N}^*, \quad n \in \mathbb{N}, \quad (2.18)$$

tandis que sur le bord on écrit :

$$R_{\varepsilon,0}^{n+1} := R_{\varepsilon,b}^{n+1} / \left(1 + \frac{\Delta t}{\varepsilon} \zeta_{\varepsilon,0}^{n+1}\right), \quad n \in \mathbb{N}, \quad (2.19)$$

où

$$R_{\varepsilon,b}^{n+1} := \beta_\varepsilon^{n+1}(1 - \mathfrak{s}_\varepsilon^{n+1}), \quad \mathfrak{s}_\varepsilon^{n+1} := \sum_{i=0}^{\infty} R_{\varepsilon,i}^{n+1} \Delta a.$$

La condition initiale est définie comme :

$$R_{\varepsilon,i}^{-1} := \frac{1}{\Delta a} \int_{i\Delta a}^{(i+1)\Delta a} \rho_I(a) da, \quad \forall i \in \mathbb{N}.$$

Le moment d'ordre zéro $\mathfrak{s}_\varepsilon^{n+1} := \Delta a \sum_{i \in \mathbb{N}} R_{\varepsilon,i}^{n+1}$ peut être exprimé de manière implicite :

$$\mathfrak{s}_\varepsilon^{n+1} + \Delta a \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\Delta t}{\varepsilon} \zeta_{\varepsilon,i}^{n+1} R_{\varepsilon,i}^{n+1} = \mathfrak{s}_\varepsilon^n + \Delta a \beta_\varepsilon^{n+1}(1 - \mathfrak{s}_\varepsilon^{n+1}). \quad (2.20)$$

On définit la fonction constante par morceaux :

$$\rho_{\varepsilon,\Delta}(x, a, t) := \sum_{i,j \in \mathbb{N}^2} R_{\varepsilon,j}^n(x) \chi_{(i\Delta a, (i+1)\Delta a) \times (j\Delta t, (j+1)\Delta t)}(a, t).$$

— pour tout $n \in \mathbb{N}$ on cherche alors à résoudre le problème de minimisation :

$$\mathbf{Z}_\varepsilon^n := \arg \min_{\mathbf{w} \in \mathcal{A}} \mathcal{E}_n(\mathbf{w}), \quad (2.21)$$

ou la fonctionnelle d'énergie est définie comme :

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_n(\mathbf{w}) := & \frac{1}{2} \int_{\Omega} |\partial_x \mathbf{w}|^2 dx + \frac{\Delta a}{4\varepsilon} \left\{ \int_{\Omega} (\mathbf{w} - \mathbf{Z}_\varepsilon^{n-1})^2 R_{\varepsilon,0}^n dx \right. \\ & \left. + \sum_{j=1}^{\infty} \int_{\Omega} ((\mathbf{w} - \mathbf{Z}_\varepsilon^{n-j})^2 + (\mathbf{w} - \mathbf{Z}_\varepsilon^{n-j-1})^2) R_{\varepsilon,j}^n dx \right\} \end{aligned}$$

pour tout $n \in \mathbb{N}$ et $\mathbf{Z}_p^i := \int_{i\Delta t}^{(i+1)\Delta t} \mathbf{z}_p(x, t) dt / \Delta t$ pour tout $i \in \mathbb{Z}$, $i < 0$, et on pose $\mathbf{Z}_\varepsilon^n = \mathbf{Z}_p^n$ pour tout $n < 0$. On définit la fonction constante par morceaux :

$$\mathbf{z}_{\varepsilon,\Delta}(x, t) := \sum_{n=-\infty}^{\infty} \mathbf{Z}_\varepsilon^n(x) \chi_{(n\Delta t, (n+1)\Delta t)}(t).$$

On pose $\delta \mathbf{Z}_\varepsilon^{n+\frac{1}{2}} := \mathbf{Z}_\varepsilon^{n+1} - \mathbf{Z}_\varepsilon^n$, tandis qu'on note dans ce qui suit $\delta R_{\varepsilon,i+\frac{1}{2}}^n := R_{\varepsilon,i+1}^n - R_{\varepsilon,i}^n$.

L'étape précédente démontre l'existence d'une solution discrète $(\rho_{\varepsilon,\Delta}, \mathbf{z}_{\varepsilon,\Delta})$ définie comme solution constante par morceaux à partir de la suite $((R_{\varepsilon,j}^n)_{j \in \mathbb{N}}, \mathbf{Z}_\varepsilon^n)_{n \in \mathbb{N}}$ comme dans le cas des *mouvements minimisants* de De Giorgi (cf chap. 2 [6]). De plus on a le résultat fondamental suivant :

Lemme 2.7.1 Si $(R_{\varepsilon,i}^n)_{(i,n) \in \mathbb{N}^2}$ et $(\mathbf{Z}_\varepsilon^n)_{n \in \mathbb{N}}$ sont définis comme précédemment, on a

$$\mathcal{E}_{n+1}(\mathbf{Z}_\varepsilon^{n+1}) + \sum_{m=1}^n \Delta t \mathcal{D}_m \leq \mathcal{E}_0(\mathbf{Z}_\varepsilon^0), \quad \forall n \in \mathbb{N} \quad (2.22)$$

où le terme de dissipation s'écrit :

$$\mathcal{D}_n := \frac{\Delta a}{2} \int_{\Omega} \sum_{j \in \mathbb{N}} |\mathbf{U}_{\varepsilon,j}^n|^2 \zeta_{\varepsilon,j+1}^{n+1} R_{\varepsilon,j+1}^{n+1} dx, \quad \mathbf{U}_{\varepsilon,j}^n := \frac{1}{\varepsilon} \left(\mathbf{Z}_\varepsilon^n - \frac{(\mathbf{Z}_\varepsilon^{n-j} + \mathbf{Z}_\varepsilon^{n-j-1})}{2} \right),$$

et on note $\mathbf{U}_{\varepsilon,j}^n$ l'élongation discrète pour tout $(j,n) \in \mathbb{N}^2$.

Les équations d'Euler-Lagrange associées au problème de minimisation précédent s'écrivent :

Lemme 2.7.2 Pour tout temps $t^n = n\Delta t$, $\mathbf{Z}_\varepsilon^n$ est solution de :

$$(\mathcal{L}_\varepsilon^n, \mathbf{v}) + \int_{\Omega} \lambda^n \mathbf{Z}_\varepsilon^n \cdot \mathbf{v} dx + (\partial_x \mathbf{Z}_\varepsilon^n, \partial_x \mathbf{v}) = 0, \quad (2.23)$$

pour tout $\mathbf{v} \in \mathbf{H}^1(\Omega)$, et $\lambda^n(x) := -\mathcal{L}_\varepsilon^n \cdot \mathbf{Z}_\varepsilon^n - |\partial_x \mathbf{Z}_\varepsilon^n|^2$, est une fonction $L^1(\Omega)$.

On démontre ensuite des estimations sur la dérivée discrète en temps :

Proposition 2.7.1 Pour Δt assez petit on a :

$$\sum_{n=1}^n \Delta t \left\{ \left\| \frac{\mathbf{Z}_\varepsilon^{n+1} - \mathbf{Z}_\varepsilon^n}{\Delta t} \right\|_{\mathbf{L}^2(\Omega)}^2 + \varepsilon \left\| \frac{\partial_x \mathbf{Z}_\varepsilon^{n+1} - \partial_x \mathbf{Z}_\varepsilon^n}{\Delta t} \right\|_{\mathbf{L}^2(\Omega)}^2 \right\} \leq C,$$

où la constante ne dépend ni de ε ni de Δt .

Ce résultat repose de manière cruciale sur les estimations de Gagliardo-Nirenberg et le contrôle uniforme par rapport à ε dans $L_t^\infty L_x^1$ du multiplicateur de Lagrange que l'on obtient dans la proposition qui suit.

Proposition 2.7.2 Sous les hypothèses appropriées, on a le contrôle sur le multiplicateur de Lagrange :

$$\forall n \in \mathbb{N}, \quad \|\lambda^n\|_{L^1(\Omega)} \leq C,$$

ou la constante est indépendante de ε et de $\mathbf{Z}_\varepsilon^n$.

Dans la démonstration de celle-ci, on utilise le fait que $\mathcal{L}_{\varepsilon,\Delta} \cdot \mathbf{z}_{\varepsilon,\Delta} > 0$ presque partout en x , ce qui signifie que l'opérateur de retard pointe en dehors de la sphere unité. On peut montrer par ailleurs que $\|\mathcal{L}_{\varepsilon,\Delta} \cdot \mathbf{z}_{\varepsilon,\Delta}\|_{L_{x,t}^1} \leq \varepsilon C$. Cette propriété est conservée lorsqu'on passe à la limite par rapport à Δa . Au fur et à mesure que $\varepsilon \rightarrow 0$, $\mathcal{L}_\varepsilon$ tendant vers $\mu_{0,0} \partial_t \mathbf{z}_0$ il devient tangent à la sphere.

On peut alors passer à la limite par rapport à Δa dans la formulation variationnelle en âge-temps-espace associée aux équations d'Euler-Lagrange et dans la formulation faible du problème dont ρ_ε est solution. On obtient ainsi un couple solution $(\rho_\varepsilon, \mathbf{z}_\varepsilon)$ dans le cas continu. En effet, la densité de lien ρ_ε est solution de (2.3), tandis que $\mathbf{z}_\varepsilon$ est solution de

$$\begin{cases} \mathcal{L}_\varepsilon - \partial_{xx} \mathbf{z}_\varepsilon + \lambda_\varepsilon \mathbf{z}_\varepsilon = 0, & \text{a.e. } (x,t) \in \Omega \times (0,T), \\ |\mathbf{z}_\varepsilon(x,t)| = 1 & \text{a.e. } (x,t) \in \Omega \times (0,T), \\ \partial_\nu \mathbf{z}_\varepsilon = 0 & \forall (x,t) \in \partial\Omega \times (0,T), \\ \mathbf{z}_\varepsilon(x,t) = \mathbf{z}_p(x,t) & \text{a.e. } (x,t) \in \Omega \times \mathbb{R}_-. \end{cases} \quad (2.24)$$

où $\mathcal{L}_\varepsilon(x, t) := \int_{\mathbb{R}_+} \rho_\varepsilon(x, a, t)(\mathbf{z}_\varepsilon(x, t) - \mathbf{z}_\varepsilon(x, t - \varepsilon a))/\varepsilon da$ et λ_ε est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte $|\mathbf{z}_\varepsilon(x, t)| = 1$. On montre que quand ε tend vers zéro, $(\rho_\varepsilon, \mathbf{z}_\varepsilon)$ la solution du problème précédent converge vers $(\rho_0, \mathbf{z}_0)$, solutions du problème limite : trouver $\mathbf{z}_0 \in C_t^0([0, T]; \mathbf{H}_x^1(\Omega)) \cap H_t^1((0, T); \mathbf{L}_x^2(\Omega))$

$$\begin{cases} \mu_{1,0} \partial_t \mathbf{z}_0 - \partial_{xx} \mathbf{z}_0 - |\partial_x \mathbf{z}_0|^2 \mathbf{z}_0 = 0, & \text{a.e. } (x, t) \in \Omega \times (0, T), \\ |\mathbf{z}_0(x, t)| = 1 & \text{a.e. } (x, t) \in \Omega \times (0, T), \\ \partial_\nu \mathbf{z}_0 = 0 & \forall (x, t) \in \partial\Omega \times (0, T), \\ \mathbf{z}_0(x, 0) = \mathbf{z}_p(x, 0) & \text{a.e. } (x, t) \in \Omega \times \{0\}. \end{cases} \quad (2.25)$$

La fonction $\mu_{k,0} := \int_{\mathbb{R}_+} a^k \rho_0(x, a, t) da$ représente le moment d'ordre k de $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \rho_\varepsilon =: \rho_0$ qui est solution dans $C_t([0, T]; L_a^1(\mathbb{R}_+; L_x^\infty(\Omega)))$ de (2.6). En effet on écrit (2.24) on faisant des changements de variable afin de transposer les termes de retard sur la fonction test et ρ_ε ce qui donne :

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\varepsilon} \int_\Omega \int_0^T \int_{\frac{T-t}{\varepsilon}}^\infty \rho_\varepsilon(x, a, t) \mathbf{z}_\varepsilon(x, t) \cdot \boldsymbol{\varphi}(x, t) dadtdx \\ & - \int_\Omega \int_0^T \int_0^{\frac{T-t}{\varepsilon}} \mathbf{z}_\varepsilon(x, t) \cdot \boldsymbol{\varphi}(x, t) \frac{(\rho_\varepsilon(x, a, t + \varepsilon a) - \rho_\varepsilon(x, a, t))}{\varepsilon} dadtdx \\ & - \frac{1}{\varepsilon} \int_\Omega \int_0^T \int_0^{\frac{T-t}{\varepsilon}} \mathbf{z}_\varepsilon(x, t) \cdot (\boldsymbol{\varphi}(x, t + \varepsilon a) - \boldsymbol{\varphi}(x, t)) \rho_\varepsilon(x, a, t + \varepsilon a) dadtdx \\ & - \frac{1}{\varepsilon} \int_\Omega \int_0^T \int_{\frac{t}{\varepsilon}}^\infty \rho_\varepsilon(x, a, t) \mathbf{z}_\varepsilon(x, t - \varepsilon a) \cdot \boldsymbol{\varphi}(x, t) dadtdx + \int_0^T (\partial_x \mathbf{z}_\varepsilon, \partial_x \boldsymbol{\varphi}) dt \\ & + \int_0^T \int_\Omega \lambda_\varepsilon \mathbf{z}_\varepsilon \cdot \boldsymbol{\varphi} dx dt = 0 \end{aligned}$$

on analyse ensuite la convergence de chacun des termes et on montre que finalement il y a convergence de cette formulation variationnelle vers celle associée à (2.25). L'analyse de couche initiale faite dans [A19] s'applique ici lorsqu'on veut caractériser la convergence quand ε tend vers 0 du rapport écrit en rouge dans la formulation faible précédente. En effet ce terme tend vers $a \partial_t \rho_0(x, a, t)$ et un reste mesure concentré à l'origine $t = 0$ dont il faut tenir compte.

2.8 Perspectives

2.8.1 Cas linéaire

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, le résultat de convergence est valable en une dimension d'espace. A notre connaissance, il ne semble pas pour l'instant possible de dériver un résultat similaire si $\Omega \in \mathbb{R}^d$ avec $d \geq 2$.

Par ailleurs, le même genre de problème survient lorsque l'on considère un filament inextensible. Dans ce cas l'énergie à minimiser devient :

$$\mathcal{E}_t(w) := \frac{1}{2\varepsilon} \int_{\Omega \times \mathbb{R}_+} (\mathbf{w} - \mathbf{z}_\varepsilon(x, t - \varepsilon t))^2 \rho_\varepsilon(x, a, t) dadx + \frac{1}{2} \int_\Omega |\partial_{xx} \mathbf{w}|^2 dx.$$

sous la contrainte que $|\partial_x \mathbf{w}(x)| = 1$ presque partout $x \in (0, 1)$. Dans ce cas on n'obtient pas la proposition 2.7.2 car d'une certaine manière les estimation d'énergie ne fournissent pas un contrôle uniforme par rapport à ε du multiplicateur de Lagrange. Des simulations numériques montrent même que c'est faux et qu'on ne peut espérer un résultat similaire à Proposition 2.7.2.

2.8.2 Couplage fort

Si on linéarise le problème fortement couplé (2.3)-(2.8) (où $\zeta_\varepsilon = \zeta(u_\varepsilon)$ et $\varepsilon = 1$) au voisinage de l'état stationnaire (ρ_0, u_0) , on obtient le système d'équations :

$$\left\{ \begin{array}{l} (\partial_t + \partial_a + \zeta(u_0))R + \zeta'(u_0)\rho_0 U = 0 \\ (\partial_t + \partial_a)U = -\frac{\int_{\mathbb{R}_+} \zeta(u_0)\rho_0 u_0 da}{(\int_{\mathbb{R}_+} \rho_0 da)^2} \int_{\mathbb{R}_+} R \\ \quad + \frac{1}{\int_{\mathbb{R}_+} \rho_0 da} \left(\int_{\mathbb{R}_+} \zeta(u_0)\rho_0 U + \zeta'(u_0)U\rho_0 u_0 + \zeta(u_0)u_0 R da \right) \end{array} \right.$$

muni de conditions aux limites de type Dirichlet homogènes, par exemple, en $a = 0$. On est intéressé par les propriétés de stabilité voire de décroissance quand t tend vers l'infini, pour un tel système.

Modélisation de l'hypermutation somatique du ganglion

Sommaire

3.1 Mécanismes inflammatoires	18
3.2 Mutation division sélection déterministe	19
3.3 Mutation division sélection aléatoire	21
3.4 Conclusion	24

3.1 Mécanismes inflammatoires

Le LAGA fait partie du Labex [Inflammex](#), qui regroupe 10 laboratoires de biologie et de médecine. Ce groupement de recherche focalise sur les mécanismes communs de différentes maladies inflammatoires à diverses échelles (moléculaire, mésoscopique, systémique) et à différents niveaux (génétique, chimique, mécanique).

Dans ce cadre, en collaboration avec Gilles Wainrib (MdC P13/Ens Ulm), nous avons débuté en 2011 un projet de recherche avec le Professeur Nadine Varin-Blank, directrice de l'unité *Adaptateurs de Signalisation en Hématologie*, UMR U978 Inserm/Université Paris 13, sur la Leucémie Chronique du Ganglion (LCG).

A chaque instant, notre corps est la cible d'attaques diverses : bactéries, virus, etc. Pourtant, il répond à chacune d'elles de manière efficace. Le système immunitaire repère et élimine les menaces potentielles du non-soi. On en distingue deux formes. Le système immunitaire inné produit une réponse immédiate mais peu spécifique aux agents pathogènes : phagocytose, relargage de cytokines, acides. Le système immunitaire adaptatif, composé principalement des lymphocytes B et T, produit une réponse plus lente, mais plus spécifique et plus durable à l'invasion d'agents pathogènes. Ce dernier nous intéresse plus particulièrement car un de ses dysfonctionnements est responsable de la LCG [111].

Le système immunitaire adaptatif représente une réponse spécifique aux agents du non-soi car il va s'attaquer aux entités présentant un antigène cible particulier. Chaque lymphocyte B et T possède des anticorps spécifiques à un seul type d'antigène. Au début de la réponse immunitaire, si un antigène du non-soi est repéré, il va déclencher une prolifération des cellules B et T capables de le reconnaître ainsi qu'une hyper-mutation de certaines autres cellules pour améliorer leur capacité à reconnaître cet antigène. Les ganglions et plus spécifiquement les centres germinatifs (CG) servent :

- de point de rencontre entre les antigènes et le système immunitaire,
- de zone de prolifération et de maturation des lymphocytes B,
- et enfin de zone de production de lymphocytes B effecteurs (plasmocytes) et mémoire.

On étudiera cette structure plus particulièrement par la suite. Le ganglion est donc une structure essentielle du système immunitaire adaptatif : c'est un lieu de la réponse immunitaire acquise. Cette réponse a lieu grâce à trois phénomènes couplés :

- i) la mutation : lors de la division, le code génétique de la cellule mère est transféré à l'une des filles alors que l'autre cellule est soumise à l'hyper-mutation,
- ii) la division : les cellules B se divisent en deux,
- iii) la sélection dans le ganglion des cellules spécialisées : les cellules folliculaires dendritiques (FDC) testent la compatibilité entre les "B-cell receptors" (BCRs) des cellules B et l'antigène visé. Si le test est positif les cellules survivent, sinon elles meurent. Ce BCR est une macro-molécule que la cellule B porte sur sa membrane. Il est lié au code génétique des cellules B. Pour éviter d'introduire une trop grande complexité dans le modèle, on a supposé que le lien entre le BCR et l'ADN de la cellule B est direct. Ainsi, l'affinité par rapport à l'antigène est directement exprimée en fonction des traits.

Même si la description qualitative de ce phénomène est bien établie dans la littérature, [107, 68, 27], la validation quantitative est encore inexplorée, en particulier à cause de la difficulté à réunir des données phylogénétiques du répertoire des cellules B pendant les différentes phases du processus [29]. Plusieurs études biologiques [41, 103, 99] ont montré de nouvelles propriétés dynamiques, au niveau microscopique, des cellules B dans les centres germinatifs. De plus, plusieurs mécanismes clés sont encore en discussion, tels que la recirculation des cellules B entre les différentes étapes ci-dessus ou encore la neutralité du processus de mutation [50, 61]. En général, les études s'appuient sur des modèles complexes que l'on discrétise et que l'on résout numériquement afin de tester certaines hypothèses [98, 60].

Notre approche consiste plutôt à proposer des modèles mathématiques simples et à en donner les fondements théoriques pour ensuite évaluer l'impact de certaines grandeurs clés. Par exemple, on regarde l'influence du taux de mutation, du profil de sélection sur la performance en terme de production des cellules B, de durée du processus ou de qualité du répertoire.

Dans un premier travail nous avons proposé et étudié un modèle déterministe du processus de Division Mutation Sélection (DMS), ceci fait l'objet d'une publication [A23] dans *Journal of Mathematical Biology* (cf section 3.2). Nous nous sommes rendu compte que le modèle de mutation pouvait être mieux appréhendé. Dans cette optique, nous avons proposé un sujet de master en décembre 2012 et recruté Irène Balelli alors en master math-bio à l'université Paris 6. Le sujet s'intitulait : « Mathematical analysis of lymphocytes production in the lymph nodes ». Mlle Balelli a produit un mémoire de master de 80 pages. Le master s'est ensuite poursuivi en thèse qui a débuté en septembre 2013 sous la co-direction d'Hatem Zaag, de Gilles Wainrib et de moi-même. La thèse a été soutenue le 30 novembre 2016.

3.2 Un modèle déterministe de DMS

Nous avons introduit [A23] un modèle mathématique sous forme d'équation aux dérivées partielles non-linéaire, non locale et hétérogène décrivant l'évolution de $n_{\text{in}}(x, t)$, une population de lymphocytes B naïfs de trait $x \in (0, 1)$ au temps $t \in (0, T)$ soumis à un processus de DMS. La quantité de cellules B

sélectionnées de trait x est notée n_{out} . Les deux inconnues sont solutions du système :

$$\begin{cases} \partial_t n_{\text{in}}(t, x) = [Q(\varrho_{\text{out}}(t)) - d - s(x)] n_{\text{in}}(t, x) + \text{div}(\mu(x) \nabla_x n_{\text{in}}(t, x)), & \text{dans } O_T \\ \partial_t n_{\text{out}}(t, x) = s(x) n_{\text{in}}(t, x), & \text{dans } O_T, \\ \partial_n n_{\text{in}} = 0, & \text{sur } \partial\Omega, \\ n_{\text{out}}(0, x) = n_0(x), & \text{en } t = 0, \\ \varrho_{\text{out}}(t) = \int_{(0,T) \times \Omega} n_{\text{out}}(t, x) dx dt, & \forall t \in (0, T). \end{cases}$$

On note ϱ_{out} la population totale sélectionnée, Q le taux de naissance, d le taux d'apoptose des cellules, s l'affinité des cellules avec l'antigène cible et μ le taux de mutation. $O_T := (0, T) \times \Omega$ est le cylindre temps-trait.

L'objectif de notre démarche n'est pas d'obtenir un modèle complet d'un point de vue biologique, mais plutôt de reproduire et de bien comprendre quelques mécanismes élémentaires. D'un point de vue mathématique, nous avons obtenu des résultats généraux d'existence et d'unicité, et nous avons procédé à une décomposition spectrale menant à l'étude d'équations de Sturm-Liouville. Afin d'obtenir des résultats analytiques, nous avons supposé les coefficients constants (pour μ et d par exemple) ou constants par morceaux (par exemple s et Q). La fonction Q représente le taux de division du modèle. Nous avons supposé que par rapport à la population totale sélectionnée, on avait deux régimes : $Q(\varrho) = Q_0$ pour $\varrho \leq \rho_0$ et $Q(\varrho) = Q_1$ si $\varrho > \rho_0$, avec $Q_0 > Q_1$. Ceci modélise d'une certaine manière la prolifération : la présence de l'antigène est garantie pour une population sélectionnée totale inférieure à ρ_0 , au-delà il y a extinction. D'un point de vue biologique, cela se justifie par une quantité d'antigènes limitée pour chaque cellule FDC ; à chaque test positif, une cellule B emporte avec elle un fragment d'antigène. Lorsqu'il n'y a plus d'antigènes à la surface de la cellule FDC, toutes les cellules B doivent mourir faute de recevoir un signal de survie. Par ailleurs, le taux de sélection est défini comme la fonction indicatrice d'une boule centrée en $x = 0$ de rayon ε . On définit t_{ρ_0} comme le temps minimal après lequel $\rho_{\text{out}}(t)$ dépasse le seuil ρ_0 .

Ce travail a permis de montrer que :

- pour une population initiale de cellules B de carré sommable en x , on a
 - si ε est assez petit et μ plus grand qu'une valeur seuil, alors t_{ρ_0} se comporte comme $|\log \varepsilon|$, indépendamment de μ .
 - pour ε fixé, si μ est petit, on observe que t_{ρ_0} tend vers une constante dépendant de Q_0 , de ε et des conditions initiales,
 - pour un ε fixé, lorsque le taux de mutation devient grand, t_{ρ_0} tend vers une autre valeur finie dépendant des mêmes paramètres que précédemment.

Ces résultats reposent sur des développements asymptotiques par rapport à ε à μ fixé ou vice versa. Dans certains cas, il existe une décomposition en modes propres. On développe alors aussi le spectre en fonction des paramètres. Lorsque cela est possible on donne des estimations d'erreur en fonction de la taille du paramètre.

- pour une donnée initiale qui est une masse de Dirac centrée en $x = z$ hors de la fenêtre de sélection, on a
 - si le domaine Ω n'est pas borné, on a montré rigoureusement que $t_{\rho_0} \rightarrow \infty$ quand $\mu \rightarrow \infty$,
 - au contraire si Ω est borné, t_{ρ_0} reste borné quand μ devient grand.

Dans ce cas on utilise les solutions fondamentales que ce soit pour le problème de Cauchy ou dans un domaine borné. On calcule explicitement les solutions pour ensuite obtenir par inversion le temps d'atteinte de la population seuil avant changement du taux de division. Intuitivement

les conclusions précédentes peuvent être interprétés de manière biologique en disant que plus le répertoire des traits est grand, plus il semble que le taux de mutation devrait être fixé de manière optimale pour plus d'efficacité du centre germinatif.

La distinction entre différentes conditions initiales vient d'un débat présent dans la littérature plus proche des expériences. Il oppose les partisans de centres germinatifs mono-clonaux en début de processus [75] à ceux qui soutiennent l'idée d'une population initiale oligo-clonale [30].

3.3 Un modèle aléatoire de DMS

Dans ce qui précède on a identifié le code génétique des cellules B à leur BCR et l'on a supposé que le trait cible correspondait directement à l'antigène. Les traits étaient vus comme les points d'un segment sur la droite réelle. Vu la structure du code génétique, il nous a semblé plus pertinent de décrire l'espace des traits comme un ensemble de chaînes binaires de taille N . En effet, la polarisation ionique des acides aminés semble jouer un rôle déterminant dans l'affinité, et l'on a défini 0 comme étant une charge positive et 1 comme une charge négative. Un trait $\mathbf{x}$ est alors exprimé comme un élément de $\mathcal{H}_N := \{0, 1\}^N$. Naturellement on définit l'affinité entre un trait cible $\mathbf{x}$ et $\mathbf{y}$, un trait correspondant au BCR d'une cellule B comme un entier non-négatif $a(\mathbf{x}, \mathbf{y})$, représentant le complémentaire de la distance de Hamming entre les deux chaînes binaires $\mathbf{x}$ et $\mathbf{y}$ *i.e.*

$$a(\mathbf{x}, \mathbf{y}) := N - \sum_{i=1}^N \delta_i \quad \text{où} \quad \delta_i := \begin{cases} 1 & \text{si } x_i \neq y_i, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Les règles de mutation se définissent alors comme des sauts possibles entre les sommets de l'hypercube $\mathcal{H}_N$. Le processus de mutation se définit comme une marche aléatoire sur l'hypercube. On a proposé plusieurs types de règles de mutation :

- saut au hasard vers un des plus proches voisins par rapport à la distance de Hamming, ceci équivaut à changer un des éléments de $\mathbf{y}$,
- on change k éléments de la chaîne en leur valeur complémentaire,
- suivant la distance à la cible, on mute 1 ou 2 éléments de la chaîne.

3.3.1 Mutation seule

Un article [A2] a été publié dans *Mathematical Biosciences*. Dans ce travail, on analyse la mutation seule suivant différentes règles de permutation dans les chaînes binaires de longueur N . Chaque règle de mutation définit un graphe ou matrice de transition d'un processus de Markov discret en temps et dans l'espace des traits. On s'intéresse à l'impact de ces choix sur le temps caractéristique d'exploration du graphe. On calcule des formules explicites afin d'évaluer les temps d'atteinte d'une distance de Hamming fixée. Ceci donne une idée de l'efficacité de chacun des choix de mutation en terme de maturation d'affinité. Numériquement on s'est intéressé par ailleurs à des modèles plus complexes que les simples marches aléatoires pour essayer d'être plus proche des phénomènes biologiques. On suggère des extensions possibles de ces travaux et on résume leurs limitations.

Par souci de clarté on examine en premier les règles de mutation les plus simples par exemple la marche aléatoire sur l'hypercube (*e.g.* [28, 45, 26, 106]). On énonce les propriétés standard des marches aléatoires sur les graphes et on établit des résultats spécifiques à l'hypercube. On considère aussi bien la marche aléatoire sur l'hypercube que le processus des distances sur ce dernier et l'on montre qu'il est possible de quantifier le temps d'atteinte partant d'un sommet i d'atteindre le noeud j , ou alors le temps d'atteinte

pour parcourir une distance donnée sur l'hypercube. Dans un deuxième temps, on étudie plusieurs règles de mutation et on formalise les graphes associés et donc les marches aléatoires correspondantes en terme de temps d'atteinte d'un trait cible. On utilise aussi bien une décomposition spectrale de la matrice de transition que des outils probabilistes. On porte une attention particulière

- à la combinaison de marche aléatoires plus simples : des mélanges de permutation de chaînes de longueurs 1 ou 2
- aux marches aléatoires où la mutation dépend de la distance au trait cible
- aux règles de mutation qui permettent plus qu'une simple mutation à chaque pas

On donne pour chaque type de processus les temps d'atteinte d'un trait dans le graphe, la distribution stationnaire et le gap spectral qui rend compte de la vitesse de convergence vers cette dernière.

3.3.2 Mutation et division

Dans un deuxième temps, pour tenir compte de la prolifération en plus des mécanismes de mutation, on a introduit le branchement dans la marche aléatoire. Un article [P1] a été soumis dont on peut trouver une prépublication sur [arxiv](#). Dans ce travail, on applique la théorie des graphes expandeurs sur les règles de mutation et on estime les temps de recouvrement des traits pour chaque règle de mutation. On obtient un phénomène de saturation sur l'hypercube : si l'on augmente le taux de mutation au delà d'un certain seuil, la vitesse d'exploration du graphe reste constante.

En effet, nous voulons comprendre les interactions entre la division et les différents modèles de mutation affectent la diversification du répertoire de des cellules B suite à l'expansion clonale et de l'hypermutation somatique (HMS) et en l'absence de tout mécanisme de sélection. Par conséquent, nous sommes particulièrement intéressés par les temps caractéristiques pour lesquelles une certaine proportion de traits est exprimée dans la population : à partir d'un seul individu, quel est le temps typique jusqu'à ce qu'une proportion finie de traits soit exprimée par la croissance exponentielle de la population ? Nous considérons $\mathcal{H}_N$ comme l'espace d'état de toutes les BCR possibles et des règles de mutation déjà discutées dans le premier article. Un événement de division est toujours associé à une mutation, ce qui signifie que les particules issues de la division se déplacent vers les noeuds voisins. Par conséquent, nous modélisons le processus de division-mutation sous forme de marche aléatoire branchante (BRW) avec un taux de division constant 2 (2-BRW) sur $\{0, 1\}^N$ où la mutation est définie parmi une des règles étudiées précédemment. En appliquant la théorie des *expander graphs*, nous obtenons des estimations des temps de recouvrement partiel des BRW considérées.

Le couplage des mécanismes de branchement et des marches aléatoires implique nécessairement un gain de temps dans l'exploration des états, qui passe de $\mathcal{O}(2^N)$ à $\mathcal{O}(N)$ pour la marche aléatoire simple (SRW) sur $\mathcal{H}_N$. Bien sûr, cela a un coût : un processus de branchement produit de nouveaux individus à chaque pas de temps. En effet, dans un temps $T = \mathcal{O}(N)$ nous avons 2^T individus (dans le cas où la multiplicité est prise en compte ; $\leq 2^N$ sinon), car nous ne considérons pas ici ni sélection ni mort. Nous décidons donc d'estimer quelle est la proportion de sommets activés dans un temps N avec une règle de mutation donnée. Nous souhaitons comparer la capacité de différents modèles de mutation à accroître la diversité des BCR exprimées en un temps $\mathcal{O}(N)$. Par conséquent, nous comparons le 2-BRW muni de règles de mutation représentés par les matrices de transition $\mathcal{P}$ (associée à la marche aléatoire sur $\mathcal{H}_N$) et $\mathcal{P}^{(k)} := 1/k \sum_{i=1}^k \mathcal{P}^i$ respectivement. Alors que le premier modèle permet de couvrir une petite partie de l'espace-états dans $\mathcal{O}(N)$, le modèle $\mathcal{P}^{(k)}$ permet d'explorer près de la moitié de l'espace-états. Pour obtenir ces résultats, nous avons caractérisé les propriétés d'expansion des graphes de mutation correspondants.

L'analyse mathématique du 2-BRW- $\mathcal{P}^{(k)}$ a révélé un phénomène intéressant concernant le lien entre taux de mutation et vitesse d'exploration. Intuitivement, on pourrait penser qu'en augmentant le nombre de mutations dans chaque division, on obtiendrait une BRW avec une échelle de temps d'exploration plus rapide. Cependant, nous montrons l'existence d'un phénomène de saturation précoce : en passant d'une à deux mutations, l'exploration est effectivement plus rapide, mais autoriser plus de deux mutations (jusqu'à N) ne modifie que marginalement la vitesse d'exploration. Cette observation est également étayée par des simulations numériques.

En particulier, nous introduisons le BRW avec multiplicité et obtenons la matrice de transition liée au nombre d'individus porteurs d'un caractère donné ainsi que leur distribution limite. Cela ajoute un élément de plus à notre modèle. En effet, la prise en compte du nombre de particules se trouvant sur le même sommet permet de considérer la taille de la population effective et pas seulement le nombre de configurations BCR différentes exprimées à un moment donné. Dans une étape ultérieure, nous examinons comment cette distribution peut changer en introduisant un taux de division et nous comparons différents modèles de division des mutations. Ainsi, les résultats théoriques présentés dans les sections précédentes sont présentés dans un contexte plus général. On montre que l'ajout d'un taux de division permet de surmonter le problème de l'éventuelle structure bipartite du graphe considéré. De plus, nous proposons un modèle dans lequel le taux de division dépend de l'affinité. Ceci est cohérent avec le fait observé expérimentalement que les interactions des lymphocytes Tfh-B déterminent le nombre de cycles de prolifération des lymphocytes B sélectionnés positifs qui se recyclent vers la zone sombre (Dark Zone en anglais) du ganglion. Ceci semble proportionnel à leur force d'affinité. Nous observons par des simulations numériques que cela permet aux clones les plus aptes d'avoir un avantage sur la population à faible affinité.

3.3.3 Mutation, division et sélection

Nous considérons un modèle dans lequel les cellules B sont classées en $N + 1$ classes d'affinité par rapport à un antigène présenté, N étant un entier suffisamment grand pour décrire opportunément les niveaux d'affinité possibles d'une cellule B par rapport à un antigène spécifique [109, 110]. La $(N + 1)^{\text{ème}}$ classe représente la sortie du centre germinatif donc le corps ou un réservoir de cellules sélectionnées. Une cellule B est capable d'augmenter son affinité grâce aux HMSs de ses récepteurs : on estime que seulement environ 20% de toutes les mutations sont des mutations affectant l'affinité [90, 93]. En définissant commodément une matrice de probabilités de transition, on peut caractériser la probabilité qu'une cellule B appartenant à une classe d'affinité donnée passe à une autre en faisant muter ses récepteurs grâce aux HMSs. C'est pourquoi nous définissons un mécanisme de sélection qui agit différemment sur les cellules B en fonction de leur affinité. Nous nous concentrons principalement sur un modèle de sélection positive et négative dans lequel les cellules B soumises à la sélection meurent ou quittent le CG en tant que cellules de sortie, en fonction de leur degré d'affinité avec l'antigène. Par conséquent, dans ce cas, aucun mécanisme de recyclage n'est pris en compte. Néanmoins, le cadre que nous avons établi est très facile à manipuler : nous pouvons définir et étudier d'autres types de mécanismes de sélection dépendants de l'affinité, et éventuellement inclure des mécanismes de recyclage, dont on a montré l'importance [105]. Nous démontrons qu'indépendamment de la matrice de probabilités de transition définissant le mécanisme de mutation et du seuil d'affinité choisi pour la sélection positive, le taux de sélection optimal maximisant le nombre de cellules de sortie pour la $t^{\text{ième}}$ génération est de $1/t$.

D'un point de vue mathématique, nous étudions une classe de processus de Galton-Watson (GW) multi-types dans lesquels, en considérant les cellules B mortes et sélectionnées comme deux types distincts, nous sommes capables de formaliser l'évolution d'une population soumise à un mécanisme de sélection

dépendant de son affinité.

3.4 Conclusion

Les cellules B qui complètent avec succès les différentes phases précédentes deviennent ensuite des cellules B *mémoire* ou *plasmocytes* [104, 25]. Des preuves indirectes suggèrent que seules les cellules B dépassant un certain seuil d'affinité antigène se différencient en plasmocytes [76]. L'efficacité des CG est assurée par la présence d'autres molécules immunitaires, par exemple les cellules dendritiques folliculaires (FDC) et les cellules T auxiliaires folliculaires (Tfh). De nos jours, la dynamique clé des CG est bien caractérisée [58, 25, 41, 100]. Malgré cela, il existe encore des mécanismes qui restent flous, tels que la dynamique de la concurrence clonale des cellules B. Ces dernières années, un certain nombre de modèles mathématiques du CG semblent étudier ces questions, comme dans [62, 108], où les auteurs ont développé des modèles d'agents, principalement analysés par des simulations numériques approfondies, ou [112] où les auteurs ont établi un modèle grossier, recherchant des valeurs optimales comme par exemple pour la résistance sélective et le profil génétique des cellules B génératrice du CG.

Notre objectif ici était de contribuer aux fondements mathématiques de l'immunité adaptative en introduisant et en étudiant un modèle évolutif simplifié inspiré de la maturation d'affinité des anticorps (MAA), incluant la division, la mutation, la sélection dépendant de l'affinité et la mort. Nous nous sommes concentré sur les interactions entre ces mécanismes, identifions et analysons les paramètres clé pour la fonctionnalité du système, à travers une analyse mathématique rigoureuse.

3.4.1 Soutenance de la thèse d'Irène Balelli

L'ensemble de ces travaux est consigné dans la thèse d'Irène Balelli débutée en septembre 2013 et soutenue au LAGA le 30 novembre 2016 avec mention très honorable. Le jury était composé de manière suivante :

Julien BERESTYCKI	Rapporteur	Univ. Oxford
Jean-François DELMAS	Examineur	Ecole des Ponts ParisTech
Vuk MILIŠIĆ	Co-directeur	Univ. Paris 13
Thierry MORA	Rapporteur	Ens ULM
Khashayar PAKDAMAN	Examineur	Univ. Paris 7
Nadine VARIN-BLANK	Examineur	INSERM
Gilles WAINRIB	Co-directeur	ENS ULM/LAGA
Hatem ZAAG	Directeur	Univ. Paris 13

Écoulements sanguins

Sommaire

4.1	Le système artériel	25
4.2	L'écoulement sanguin dans un stent	31

4.1 Le système artériel

Au cours de mes études post-doctorales à Lausanne à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) dans la chaire de Calcul Scientifique d'Alfio Quarteroni, j'ai travaillé sur la modélisation et l'analyse mathématique des écoulements sanguins dans les 55 plus grosses artères du circuit cardiovasculaire. Ce travail a donné lieu à deux publications [A8] et [A22] que je détaille ci-dessous.

4.1.1 Couplage 1D-0D

Les problèmes de modélisation numérique des écoulements sanguins dans le système artériel humain, exigent souvent une description précise de l'écoulement dans une région spécifique du circuit (bifurcation aortique, artère avec pose d'un stent, etc). Le caractère local du phénomène sera décrit au mieux par un système couplant les équations de Navier-Stokes pour le flux sanguin et une description en grandes déformations de la membrane artérielle de type Lagrangien que l'on appelle couplage fluide structure (CFS). Cependant d'un point de vue numérique, des simulations du système artériel complet sont pour l'instant hors de portée.

Pour dépasser cette limitation, plusieurs approches *multi-échelle* ont été suggérées dans la littérature [80, 79, 34, 32, 94, 73, 54, 33]. Le principe de base consiste à coupler des modèles avec un niveau de précision décroissant ce qui permet de réduire la complexité numérique. En partant des équations CFS en 3D, en supposant l'écoulement axi-symétrique, on intègre sur la section transverse et, sous certaines hypothèses de fermeture, on obtient des équations de type hyperbolique 1D dans le sens axial de l'artère. En simplifiant encore plus, on obtient en compartimentant un système d'équations différentielles que l'on appelle 0D. Les modèles uni-dimensionnels fournissent des informations utiles à bas cout numérique [34], en particulier, ils sont très adaptés pour simuler les phénomènes de propagation d'onde dans le circuit artériel [91, 92, 96]. D'un autre côté, le comportement global du système incluant des compartiments comme le coeur ou le système veineux peut être modélisé par des briques 0D basées sur l'analogie avec les circuits électriques/hydrauliques.

Dans ce contexte, différents types de couplages ont déjà été étudiés dans la littérature, en particulier les couplages - 3D-1D [32] , - 3D-0D [34, 54]. La théorie mathématique pour le couplage 3D(fluide seul + parois rigides)-0D a été érigée dans [81]. Par ailleurs, un couplage hétérogène 1D-0D a déjà été considéré

dans [35, 33, 94], dans un contexte de bio-ingénierie des écoulements sanguins et donc de manière formelle avec des objectifs numériques.

Le but de ce travail était de donner un cadre mathématique rigoureux au couplage 1D-0D faisant communiquer des systèmes non-linéaires hyperboliques et des équations différentielles. On a donné un résultat d'existence locale en temps pour des solutions classiques. On divise le problème en deux sous-problèmes 1D et 0D.

4.1.1.1 Le modèle hyperbolique

Le problème hyperbolique s'écrit : trouver A , la section transverse de l'artère et Q , le débit artériel par section solutions de

$$\begin{cases} \partial_t A + \partial_x Q = 0, \\ \partial_t Q + \partial_x (Q^2/A) + A/\rho \partial_x p = 0, \end{cases} \quad (x, t) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \quad (4.1)$$

où le système est fermé par la relation liant la pression à la section :

$$p(A) := \frac{\beta}{A_0} \left(\sqrt{A} - \sqrt{A_0} \right), \quad \beta := \frac{\sqrt{\pi} h E}{(1 - \sigma^2)}$$

où E, h et σ représentent respectivement le module de Young, l'épaisseur et le coefficient de Poisson de la paroi artérielle que l'on considère. Dans la suite, on écrit le système sous forme diagonale (d'où l'hypothèse de solutions classiques).

$$\begin{cases} (\partial_t + \lambda(z, w) \partial_x) z = 0 \\ (\partial_t + \mu(z, w) \partial_x) w = 0 \end{cases} \quad (4.2)$$

avec $\lambda := Q/A - c$ et $\mu := Q/A + c$ avec $c := \sqrt{\beta/(2\rho A_0)} A^{1/4}$.

4.1.1.2 Le circuit électrique

Le système 0D, est un circuit électrique couplé en $x = 0$, le vecteur $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^m$ représente les variables d'état : pressions et débits dans les différents compartiments externe au vaisseau sanguin que l'on modélise par le système 1D. Ce vecteur dépend du temps et obéit à un système d'équations différentielles :

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = A\mathbf{y} + \mathbf{r}_H(\mathbf{y}, t) + \mathbf{b}(\mathbf{y}, t), \quad t > 0. \quad (4.3)$$

où $A \in \mathbb{R}^{m \times m}$ est une matrice, $\mathbf{r}_H(\mathbf{y}, t) \in \mathbb{R}^m$ est un vecteur prend en compte les non-linéarités et termes sources liées à la présence du coeur et des valves par exemple [85, 36, 79]. Le vecteur $\mathbf{b}(\mathbf{y}, t) \in \mathbb{R}^m$ représente un terme source généralisé qui tient compte de données extérieures au système 0D. Des exemples spécifiques de (4.3) se trouvent dans [81, 34].

4.1.1.3 Le couplage

On impose la continuité de la pression et du flux à l'interface $x = 0$, (cf [35] par exemple). On fixe donc la pression comme condition aux limites fournie au système 1D et on récupère le débit sanguin

comme output du système 1D qui sera donné comme donnée extérieure au système (4.3). Ceci donne en entrée du système hyperbolique :

$$w(0, t) = 8 \left[\frac{1}{2\rho} \left(p_g + \frac{\beta}{A_0} \right) \right]^{\frac{1}{2}} - z(0, t) = 8c - z(0, t). \quad (4.4)$$

où $p_g(t)$ est une des composantes de $\mathbf{y}$. Par ailleurs le débit Q en $x = 0$ peut s'exprimer en fonction de $p_g(t)$ et de z comme :

$$Q(\mathbf{y}(t), z(0, t)) = \frac{A_0^2}{\beta^2} \left(4 \left[\frac{1}{2\rho} (p_g(t) + \frac{\beta}{A_0}) \right]^{\frac{1}{2}} - z(0, t) \right) \left[p_g(t) + \frac{\beta}{A_0} \right]^2. \quad (4.5)$$

Donc le terme $\mathbf{b}$ dépendra de Q dans (4.3). In fine, on résume le système étudié :

$$\begin{cases} \frac{\partial w}{\partial t} + \mu(w, z) \frac{\partial w}{\partial x} = 0, & \text{in } \mathbb{R}^+ \times [0, T], \\ \frac{\partial z}{\partial t} + \lambda(w, z) \frac{\partial z}{\partial x} = 0, & \text{in } \mathbb{R}^+ \times [0, T], \\ z(x, 0) = z_0(x), & x \in \mathbb{R}^+, \\ w(x, 0) = w_0(x), & x \in \mathbb{R}^+, \\ w(0, t) = g(\mathbf{y}(t), z(0, t)), & t \in \mathbb{R}^+ \\ \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathcal{G}(\mathbf{y}, z(0, t), t), & \text{in } \mathbb{R}^+, \\ \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (4.6)$$

Ici, g est donnée par (4.4) et $\mathcal{G}$ par

$$\mathcal{G}(\mathbf{y}, z, t) = A\mathbf{y} + \mathbf{r}_H(\mathbf{y}, t) + \mathbf{b}(Q(\mathbf{y}(t), z)),$$

avec Q défini par (4.5).

4.1.1.4 Hypothèses du problème abstrait

(H1) (i) Il existe $\mathcal{E} \subset \mathbb{R}^2$ tel que λ, μ et ses dérivées soient des fonctions Lipschitz dans $\mathcal{E}$ et

$$\lambda(w, z) < \mu(w, z), \quad \forall (w, z) \in \mathcal{E}.$$

c'est à dire que le système est strictement hyperbolique.

(ii) Les valeurs propres λ et μ satisfont

$$\frac{\partial \lambda}{\partial z} < 0, \quad \frac{\partial \mu}{\partial w} > 0, \quad \text{in } \mathcal{E}.$$

(H2) Les données initiales z_0 et w_0 appartiennent à $C^1(\mathbb{R}^+) \cap L^\infty(\mathbb{R}^+)$ et $(w_0(x), z_0(x)) \in \mathcal{E}$ pour tout $x \in \mathbb{R}^+$, de plus $z'_0 \leq 0$ et $w'_0 \geq 0$ dans $\mathbb{R}^+$.

(H3) Il existe $\gamma > 0$ tel que $g \in C^1(B_{\mathbb{R}^m}(0, \gamma) \times \mathbb{R}^+)$, où $B_{\mathbb{R}^m}(0, \gamma)$ est une boule de rayon γ in $\mathbb{R}^m$.

(H4) Le bord est non-caractéristique ; ceci est vrai si, par exemple, la condition suffisante qui suit est vérifiée :

$$\begin{aligned} \sup_{(x,t) \in \mathbb{R}^+ \times [0,T]} \{ \lambda(g(\mathbf{y}(t), z_0(x)), z_0(x)) \} &< 0, \\ \inf_{(x,t) \in \mathbb{R}^+ \times [0,T]} \{ \mu(g(\mathbf{y}(t), z_0(x)), z_0(x)) \} &> 0. \end{aligned}$$

(H5) On suppose des conditions de compatibilité entre les données initiales et au bord pour garantir une certaine régularité :

$$\begin{aligned} w_0(0) &= g(\mathbf{y}_0, z_0(0)), \\ -\mu(w_0(0), z_0(0))w'_0(0) &= \frac{\partial g}{\partial \mathbf{y}}(\mathbf{y}_0, z_0(0)) \cdot \mathbf{y}'(0) \\ &\quad + \frac{\partial g}{\partial z}(\mathbf{y}_0, z_0(0))\lambda(w_0(0), z_0(0))z'_0(0). \end{aligned}$$

En effet ces dernières conditions assurent que $w(x, t)$ et $\frac{\partial w}{\partial x}$ sont continues en $(x, t) = (0, 0)$.

(H6) $\mathcal{G} \in \mathbf{C}^0(\mathbb{R}^m \times \mathbb{R} \times \mathbb{R})$ est continue et localement Lipschitzienne par rapport aux deux premiers de ses arguments. De plus on suppose que $|\mathbf{y}_0| < \gamma$.

Ces hypothèses sont très proches de [21] où le problème 1D est étudié avec des conditions aux limites prescrites et donc sans considérer le couplage que nous étudions. Elles proviennent en fait de [56] qui donne des résultats généraux d'existence de solutions régulières pour des systèmes hyperboliques sous forme diagonale.

4.1.1.5 Principal résultat abstrait

Le théorème suivant est le résultat principal de [A8]

Théorème 3 *On suppose que les hypothèses précédentes sont satisfaites. Il existe alors un temps $0 < \hat{T} \leq T$ tel que le problème couplé (4.6) a une unique solution $(\mathbf{y}, w, z) \in \mathbf{C}^1[0, \hat{T}] \times C^1(\mathbb{R}^+ \times [0, \hat{T}])^2$.*

Ce résultat repose sur les idées suivantes :

— D'un côté on pose :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{0D} : B_{C^0[0,T]}(\sigma) &\longrightarrow \mathbf{C}^1[0, T] \\ u &\longmapsto \mathbf{y} = \mathcal{L}_{0D}(u), \end{aligned}$$

où $\mathbf{y}$ est la solution du sous-problème 0D dans (4.6))

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathcal{G}(\mathbf{y}, u(t), t), & \text{in } [0, T], \\ \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (4.7)$$

— On introduit l'opérateur :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{1D} : B_{C^0[0,T]}(\gamma) \cap B_{C^1[0,T]}(\xi) \subset \mathbf{C}^1[0, T] &\longrightarrow C^0[0, T] \\ \mathbf{y} &\longmapsto v = \mathcal{L}_{1D}(\mathbf{y}), \end{aligned}$$

où $v(t) = z(0, t)$, et (w, z) sont solution du sous-problème 1D dans (4.6)) avec la donnée $\mathbf{y}$. En fait v est la restriction à l'interface de la variable caractéristique z sur l'interface $\{0\} \times [0, T]$.

— En supposant que

$$\mathcal{L}_{0D}(B_{C^0[0,T]}(\sigma)) \subset B_{C^0[0,T]}(\gamma) \cap B_{C^1[0,T]}(\xi),$$

on introduit l'opérateur composite $\mathcal{T} = \mathcal{L}_{1D} \circ \mathcal{L}_{0D}$, i.e.,

$$\begin{aligned} \mathcal{T} : B_{C^0[0,T]}(\sigma) \subset C^0[0,T] &\longrightarrow C^0[0,T] \\ u &\longmapsto v = \mathcal{T}(u) = \mathcal{L}_{1D}(\mathcal{L}_{0D}(u)). \end{aligned}$$

Tout point fixe de $\mathcal{T}$ définit une solution du problème couplé (4.6).

- On étudie les estimations *a priori* qui permettent de contrôler la régularité C^1 des solutions à l'intérieur du domaine 1D en fonction des données au bord en utilisant des résultats de comportement des solutions des équations de Riccati.
- On montre que l'opérateur $\mathcal{T}$ est un endomorphisme dans $B_{C^0[0,T]}(\sigma)$, ensuite grâce à la régularité C^1 on montre que $\mathcal{L}_{1D}$ est continu par rapport aux données $\mathbf{y}$ (Lemme 4.6 [A8]). Grâce à (H6), on a un résultat de contraction dans la partie 0D. La composition des deux opérateurs 1D et 0D dans les espaces adéquats permet de contracter.

4.1.1.6 Commentaires et bibliographie sous-jacente.

Cet travail publié dans *Siam J. of Multiscale Modeling and Simulation* a été cité de nombreuses fois depuis sa publication (32 citations d'après MathSciNet). Un article de review cite et détaille tout les types de couplages similaires ayant été étudiés [20] et donne différents domaines où ces derniers sont utilisés ainsi que des résultats théoriques généraux. Les autres citations proviennent d'articles qui étudient les couplages similaires (1D-0D) soit de manière théorique [74, 17, 16, 15, 84] soit de couplages dimensionnels entre domaines 1D et 2D d'équations similaires [5, 72], soit encore de modélisation et d'analyse numérique du système cardio-vasculaire [78, 78, 114].

4.1.2 Analogie entre les modèles unidimensionnels et les circuits électriques

Dans cette partie on s'intéresse à la cohésion des modèles uni et zero dimensionnels pour modéliser l'écoulement sanguin dans des artères qui peuvent être soit de diamètre large à moyen (où le nombre de Reynolds est moyen de l'ordre de 2000), soit dans des artères de faible diamètre.

Dans le premier cas, on montre d'abord la consistance entre le modèle 1D non-linéaire

$$\begin{cases} \partial_t A + \partial_x Q = 0, \\ \partial_t Q + \partial_x (Q^2/A) + A/\rho \partial_x p = -K_r \frac{Q}{A}, \end{cases} \quad (4.8)$$

présenté précédemment sans second membre et un modèle linéarisé autour d'une configuration au repos de l'artère $(A_0, 0)$. Dans les variables $P := \beta/A_0(A^{1/2} - A_0^{1/2})$ et Q ce système s'écrit :

$$\begin{cases} C' \partial_t P + \partial_x Q = 0 \\ L' \partial_t Q + \partial_x P = -R' Q, \end{cases} \quad (4.9)$$

ou les constantes R', L' et C' sont définies en fonction des caractéristiques de l'écoulement comme :

$$R' := \frac{\rho K_r}{A_0^2}, \quad L' := \frac{\rho}{A_0}, \quad C' := \frac{2A_0^{3/2}}{\beta}.$$

On montre qu'en intégrant dans la direction axiale, sur la longueur de l'artère, on obtient :

$$C \frac{d}{dt} \hat{P} + Q_2 - Q_1 = 0, \quad L \frac{d}{dt} \hat{Q} + P_2 - P_1 = -R \hat{Q}. \quad (4.10)$$

où la notation chapeau désigne la valeur moyenne des quantités et les indices 1 et 2 les valeurs au bord de l'artère et les constantes R, L et C sont données en multipliant les constantes R', L' et C' par Δx , la longueur de l'artère. Les circuits RLC de type $\mathcal{L}$ et $\mathcal{L}$ -inverse peuvent être vus comme un choix particulier de fermeture des équations moyennées (4.10). Dans le cas $\mathcal{L}$, on impose $\hat{P} \sim P_2$ et $\hat{Q} \sim Q_1$ dans le cas $\mathcal{L}$ -inverse c'est le choix complémentaire $\hat{P} \sim P_1$ et $\hat{Q} \sim Q_2$ (voir fig. 4.1). On montre alors que si on effectue

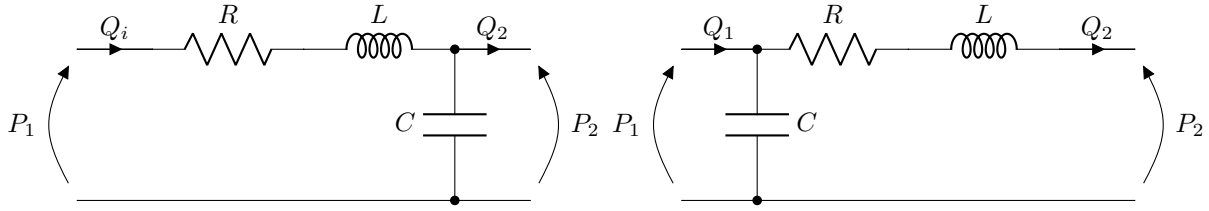


FIGURE 4.1 – Les circuits $\mathcal{L}$ et $\mathcal{L}$ -inverse classiques.

une discrétisation Euler explicite des systèmes d'équations associés aux circuits $\mathcal{L}$ ou $\mathcal{L}$ inverse, on a alors lorsque l'on met bout à bout un nombre infini de segments de longueurs Δx convergence (dans L^2) quand Δx tend vers 0 sous une contrainte sur Δt de type parabolique $\Delta t < \min(R'C'\Delta x^2/2, L'/R')$ vers les solutions (P, Q) du système (4.9). Si par contre on n'impose pas la condition CFL parabolique mais hyperbolique ($\Delta t/\Delta x$ constant) alors le schéma est instable. Ces résultats reposent sur le Théorème de Lax-Richtmeyer qui garantit l'équivalence dans le cas de schémas linéaires entre *stabilité* et *convergence*. En utilisant l'analyse de Von-Neuman, on montre la stabilité sous CFL parabolique et l'instabilité dans le cas hyperbolique.

On montre ensuite que ces discrétisations correspondent à un schéma anti-difusif quand on remonte aux variables caractéristiques d'où leur instabilité : pour les ondes progressives (variable w), le schéma contient des termes diffusifs liés à la variable retrograde z , et des termes anti-diffusifs en w dans la composante z (cf formule (38) [A22] pour les détails). On propose alors de discrétiser les équations (4.9) en utilisant plusieurs schémas possibles sous conditions CFL hyperbolique.

Ce travail semble indiquer que la modélisation d'artères de moyen à gros diamètre par des circuits électriques doit être considérée avec attention lorsqu'on considère des longueurs d'artère suffisamment petites. En effet outre les problèmes de stabilité mentionnés plus haut, il semble que le côté antidissipatif pour les ondes retrogrades et le caractère dissipatif des ondes progressives privilégie des directions de propagation.

Dans un deuxième temps, on utilise la même approche pour exhiber l'analogie qui permet de modéliser les artères de petit diamètre comme des circuit RC. De nouveau on passe des équations 1D non-linéaires à un système 1D linéarisé qui moyenné devient un circuit RC .

Ce travail, publié dans le journal M2AN, a surtout été cité dans la communauté de bio-ingénierie [64, 63, 18, 13, 114, 51, 3].

4.2 L'écoulement sanguin dans un stent

4.2.1 Contexte et cadre mathématique

Dans le cadre du contrat avec la société Cardatis nous nous intéressons à une description précise des écoulements sanguins dans des géométries contenant des stents. Les tests *in vivo* réalisés au près des collaborateurs de la société Cardatis sur des mini-cochons et plus récemment des humains, montrent que les prothèses sont bio-compatibles. Il semble que ce soit la spécificité de la géométrie qui en soit l'origine : les stents concurrents ne présentent pas cet avantage. Notre intérêt à long terme est d'expliquer ce phénomène dans sa globalité : on veut prendre en compte son caractère multi-échelle et multi-modèle. En effet, il y a un couplage très fort entre l'écoulement du sang, le transport de concentration et la croissance cellulaire. D'un autre côté, les mailles du stent représentent seulement 1% du diamètre de l'artère ; ceci nous oblige à les considérer comme des perturbations périodiques et singulières de l'écoulement.

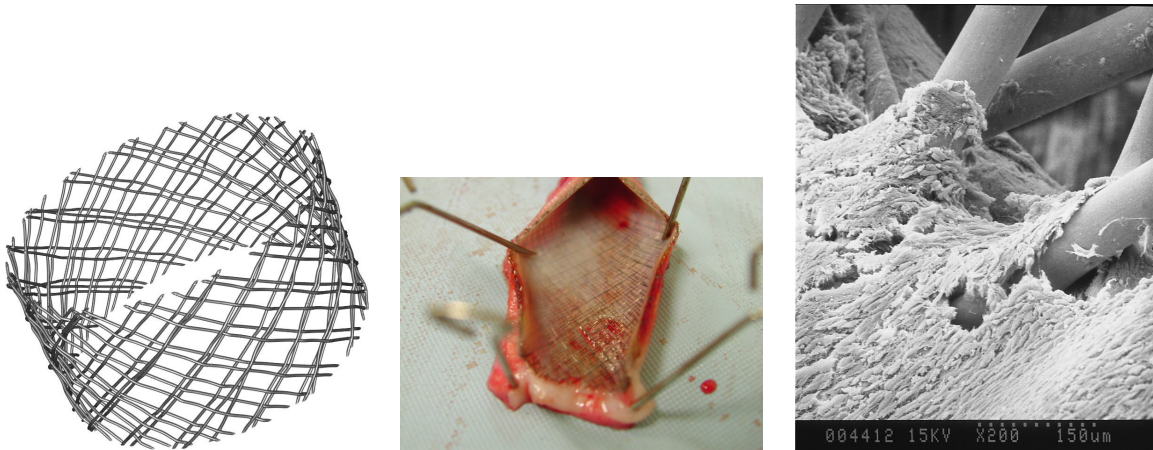


FIGURE 4.2 – A gauche, le stent tressé multi-couche, au centre la dissection d'une artère stentée et à droite une vue au microscope du tissu autour des mailles du stent

Dans un premier temps nous avons focalisé notre recherche sur les aspects multi-échelle de ces écoulements, la partie fluide étant la base dont dépendent toutes les autres quantités (concentrations et cellules).

On considère donc des écoulements dans des géométries *rugueuses* i.e. dont les bords sont perturbés de manière périodique et microscopique. Les principaux résultats que nous avons obtenus concernent la construction d'approximations de la vitesse des particules en fonction de la géométrie et en particulier par rapport à la taille ε de la cellule élémentaire de rugosité microscopique. La méthode que nous avons utilisée comporte deux étapes. D'abord on construit des solutions approchées sur le domaine entier que l'on nommera Ω^ε . Ces solutions sont obtenues par un développement asymptotique en couche limite et en porteront le nom dans la suite de ce document. Ensuite on construit un autre type d'approximation que l'on appellera loi de paroi qui est défini sur un domaine Ω^0 lisse et strictement inclus dans Ω^ε (voir fig. 4.4 ci-dessous par exemple).

En dérivant des lois de parois, on transforme ainsi un domaine rugueux *perturbé* avec des conditions aux limites *régulières* (de type adhérence, par exemple) en un problème défini sur un domaine plus *régulier* mais avec des conditions aux limites *perturbées* définies sur une interface fictive *lisse*, (voir schéma 4.3).

Les écoulements sanguins dans le réseau artériel pour des artères de fort à moyen diamètre se comportent

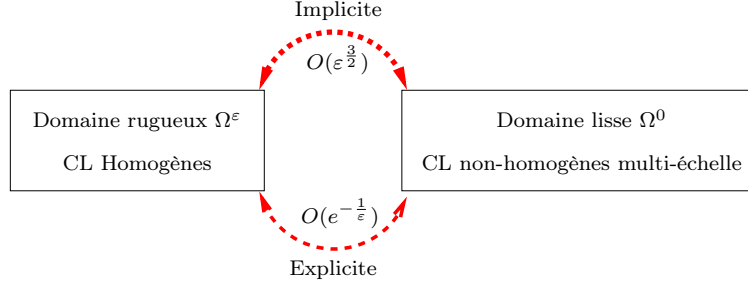


FIGURE 4.3 – Permutation entre les perturbations multi-échelles géométriques avec les conditions aux limites (CL)

de manière classique (ce sont des fluides newtoniens). L'échelle de temps que nous considérons étant celle du dépôt des espèces bio-chimiques, on prend en compte l'aspect établi de l'écoulement dans une section cylindrique. En simplifiant encore la géométrie, on en vient à considérer une configuration bi-dimensionnelle plane avec une seule frontière rugueuse (voir figure 4.4).

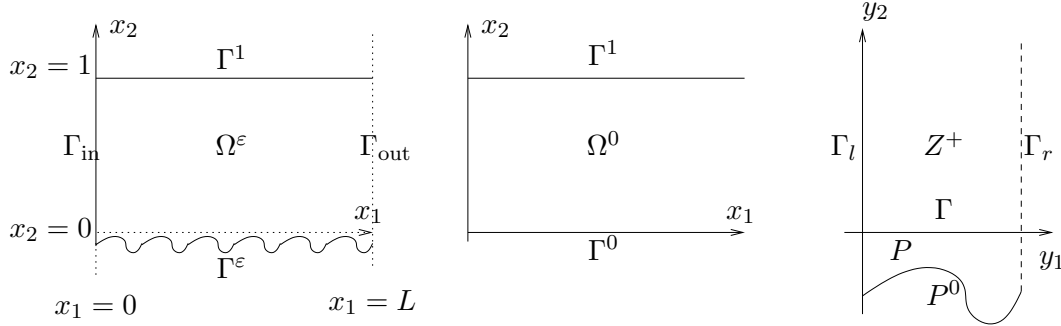


FIGURE 4.4 – Domaines rugueux, lisse et cellule

Pour éviter les complications dues à la non-linéarité des équations de Navier-Stokes, nous nous sommes ramenés dans un premier temps au système de Stokes. Ensuite, si on ne prend en compte que la composante horizontale de la vitesse appelée u^ε et que l'on suppose le gradient de pression constant et valant C dans cette direction, on peut encore simplifier les équations et résoudre un problème de Poisson qui s'écrit très simplement : trouver u^ε solution de

$$-\Delta u^\varepsilon = C, \text{ dans } \Omega^\varepsilon,$$

sachant que u^ε satisfait des conditions d'adhérence sur les parois lisse Γ^1 et rugueuse Γ^ε . Pour que le problème soit bien posé, il est nécessaire de définir des conditions aux limites sur tout le bord du domaine et donc en particulier sur les entrée et sortie $\Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}$ du domaine Ω^ε . Dans un premier temps, (comme c'est souvent le cas dans les développements asymptotiques multi-échelle) on considère soit l'espace tout entier soit le cas périodique [12]. Comme nous avons un bord rugueux et qu'on préfère travailler dans un

domaine borné, on impose donc des conditions de périodicité sur les bords horizontaux. On a donc défini complètement un premier problème qui s'écrit :

$$\begin{cases} -\Delta u^\varepsilon = C, & \text{dans } \Omega^\varepsilon, \\ u^\varepsilon = 0, & \text{sur } \Gamma^\varepsilon \cup \Gamma^1, \\ u^\varepsilon \text{ est } x_1 - \text{periodique} & \text{sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}. \end{cases} \quad (4.11)$$

Pour ce problème nous avons adapté tous les résultats disponibles dans la littérature et donné de nouvelles approximations facilement extensibles à Stokes et Navier-Stokes. Ceci est dû au fait que l'on conserve le caractère elliptique du problème mais il devient scalaire et linéaire, et toutes les problématiques propres aux rugosités demeurent. Ce modèle type nous a permis de cerner et de distinguer les différentes problématiques, de réinterpréter les résultats existants et de faire le lien entre d'un côté les résultats plutôt théoriques de [48] et les propositions plutôt numériques de [2]. Dans un deuxième temps, nous avons dérivé des approximations par couche limite d'ordre élevé et construit de nouvelles lois de parois qui permettent à la fois de considérer un domaine lisse mais en conservant le caractère multi-échelle lié à la géométrie sous-jacente. Dans le diagramme fig. 4.5, on montre les étapes classiques de la dérivation

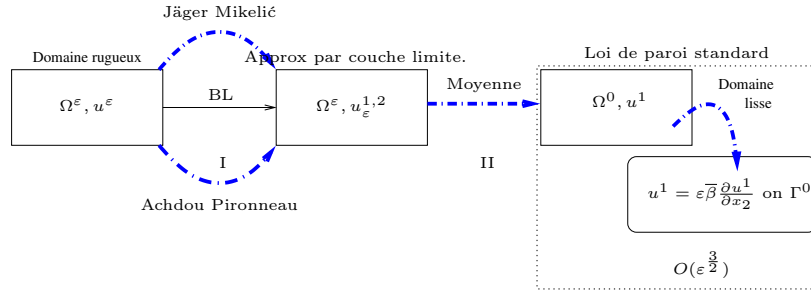


FIGURE 4.5 – L'approche standard : de la solution exacte à la loi de paroi

des lois de parois, tandis que dans le schéma de la fig. 4.6 on esquisse notre propre approche et les résultats que nous avons obtenus.

Pour chaque approximation nous avons donné des résultats d'erreur théorique sous forme d'estimation entre l'approximation et la solution exacte u^ε en fonction de la taille ε de la rugosité. Ces estimations rendent compte de manière rigoureuse de la précision des approximations construites par rapport à la taille de la rugosité. Les normes fonctionnelles choisies sont $L^2(\Omega^0)$ et $H^1(\Omega^\varepsilon)$, car elles sont bien adaptées au caractère hilbertien des solutions variationnelles de ce type de problème. Les estimations reposent sur des techniques de solutions très faibles déjà introduites dans [67, 57, 23, 48] qui sont des distributions dans $L^2(\Omega^0)$ pour la vitesse et $H^{-1}(\Omega^0)$ pour la pression par exemple. En aval on utilise les estimations *a priori* standard pour terminer la preuve. Ce n'est pas le manque de régularité qui motive l'utilisation de ce type de norme. En effet comme la perturbation demeure au bord aucun saut de gradient ne la justifie. En fait ceci est dû au facteur $\sqrt{\varepsilon}$ que l'on gagne en norme $L^2(\Omega^0)$ par rapport à la norme $H^1(\Omega^\varepsilon)$.

Dans ce qui suit on donne les diverses approximations que l'on a considéré ou obtenues et les résultats d'erreur correspondants dans le cadre défini ci-dessus.

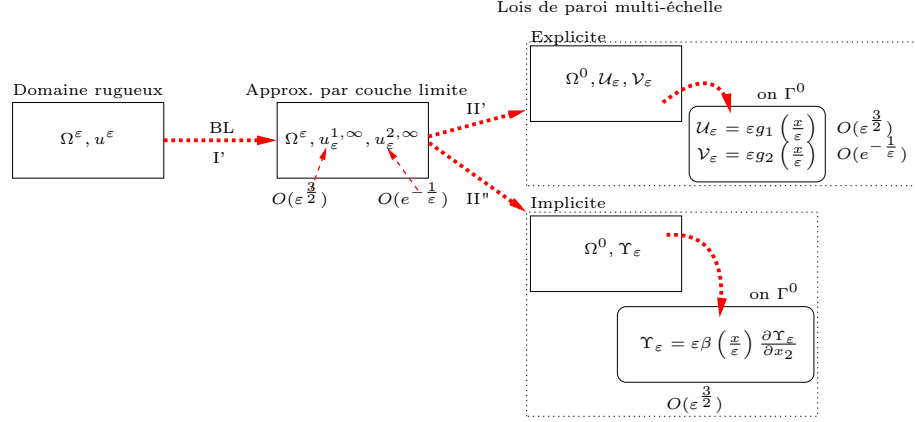


FIGURE 4.6 – Notre approche : de la solution exacte aux lois de parois multi-échelle

4.2.2 Les approximations par couche limite

On définit la solution limite quand ε tend vers zéro sur le domaine lisse Ω^0 qui est aussi le domaine limite, ceci donne

$$\tilde{u}^0(x) = \frac{C}{2}(1 - x_2)x_2, \quad \forall x \in \Omega^0,$$

toutes les différences dans les constructions des correcteurs couches limites proposées dans [48] et [2] proviennent du prolongement que l'on choisit à ce stade pour définir l'approximation d'ordre zéro à tout le domaine Ω^ε . Dans l'optique [2] qui est plus facile à étendre aux ordres supérieurs, on choisit l'extension linéaire qui s'écrit :

$$u_1^0(x) = \begin{cases} \tilde{u}^0(x), & \text{si } x \in \Omega^0 \\ \frac{\partial \tilde{u}^0}{\partial x_2}(x_1, 0)x_2, & \text{si } x \in \Omega^\varepsilon \setminus \Omega^0. \end{cases}$$

On corrige l'erreur que cette approximation commet sur le bord rugueux Γ^ε par la résolution d'un problème à l'échelle microscopique qui s'écrit :

$$\begin{cases} -\Delta\beta = 0, & \text{dans } Z^+ \cup P, \\ \beta = -y_2, & \text{sur } P^0, \\ \beta \text{ est } y_1 - \text{periodique}. \end{cases} \quad (4.12)$$

Nous avons redémontré la bonne posture de ce problème, le domaine étant une bande infinie dans la direction y_2 on peut représenter la solution sous forme d'une série harmonique, on montre par des estimations à poids exponentiels en y_2 que la solution β tend vers une constante $\bar{\beta}$ qui est en fait sa moyenne dans la direction horizontale pour $y_2 = 0$. On utilise cette fonction pour construire une approximation par couche limite de la solution u^ε en écrivant :

$$u_\varepsilon^{1,2} := u_1^0 + \varepsilon \frac{\partial u_1^0}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) - \bar{\beta} + \bar{\beta}d(x) \right)$$

où d est la solution d'un problème appelé "counter-flow" dans [48] qui tente de corriger l'influence de la constante $\bar{\beta}$ dans la sous-couche $\Omega^\varepsilon \setminus \Omega^0$ de manière macroscopique. En effet d est la solution de

$$\begin{cases} -\Delta d = 0, & \text{dans } \Omega^0, \\ d = 1 \text{ sur } \Gamma^0, d = 0 \text{ sur } \Gamma^1, \\ d \text{ est } x_1 - \text{periodique sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}, \end{cases} \quad (4.13)$$

et dans le cas d'une géométrie rectiligne, d est explicite et vaut $d = 1 - x_2$. On étend d linéairement à tout le domaine Ω^ε . A ce stade, il subsiste une erreur d'ordre deux sur Γ^ε (d'où le deuxième indice de $u_\varepsilon^{1,2}$) qui est linéaire. On réutilise donc le problème cellule en série pour obtenir

$$u_\varepsilon^{1,\infty} = u_1^0 + \frac{\varepsilon}{1 + \varepsilon\bar{\beta}} \frac{\partial u_1^0}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta}x_2 \right).$$

et cette approximation vérifie la condition homogène $u_\varepsilon^{1,\infty} = 0$ sur Γ^ε . L'ordre de convergence s'écrit :

$$\|u^\varepsilon - u_\varepsilon^{1,\infty}\|_{L^2(\Omega^0)} \leq \varepsilon^{\frac{3}{2}}, \quad \|u^\varepsilon - u_\varepsilon^{1,\infty}\|_{H^1(\Omega^\varepsilon)} \leq \varepsilon,$$

Le profil de l'écoulement étant quadratique, on peut répéter le même procédé de construction à l'ordre deux en définissant une extension complète de l'approximation d'ordre zéro :

$$u_2^0 = \frac{C}{2} (1 - x_2)x_2, \quad \forall x \in \Omega^\varepsilon$$

ceci donne des erreurs linéaire et quadratique à corriger sur Γ^ε , on obtient ainsi une approximation par couche limite du deuxième ordre qui s'écrit :

$$\begin{aligned} u_\varepsilon^{2,\infty} = u_2^0 + \frac{\varepsilon}{1 + \varepsilon\bar{\beta}} \frac{\partial u_2^0}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta}x_2 \right) \\ + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 u_2^0}{\partial x_2^2}(x_1, 0) \left[\left(\gamma \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\gamma}x_2 \right) + \frac{\varepsilon\bar{\gamma}}{1 + \varepsilon\bar{\beta}} \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta}x_2 \right) \right]. \end{aligned}$$

Pour cette solution approchée on dérive l'erreur par rapport à la solution exacte :

$$\|u^\varepsilon - u_\varepsilon^{2,\infty}\|_{L^2(\Omega^0)} \leq \sqrt{\varepsilon} e^{-\frac{1}{\varepsilon}}, \quad \|u^\varepsilon - u_\varepsilon^{2,\infty}\|_{H^1(\Omega^\varepsilon)} \leq e^{-\frac{1}{\varepsilon}}.$$

Il est à noter que l'erreur obtenue pour l'ordre deux est optimale. Dans la construction des lois de parois qui suivent nous tenterons de retrouver ce type d'optimalité par rapport à ε .

4.2.3 Lois de parois

La démarche standard A partir des approximations précédentes on souhaite dériver des solutions approchées définies sur le domaine intérieur Ω^0 . Pour cela dans [48] les auteurs proposent de moyenner les solutions sur une période en variable rapide dans la direction horizontale, on définit ainsi :

$$\bar{v}(x) = \frac{1}{2\pi\varepsilon} \int_0^{2\pi\varepsilon} v(x_1 + y, x_2) dy, \quad u^1(x) = \overline{u_\varepsilon^{1,\infty}(x, x/\varepsilon)}, \quad u^2(x) = \overline{u_\varepsilon^{2,\infty}(x, x/\varepsilon)}.$$

On montre alors que les approximations vérifient au premier et au second ordres

$$\left\{ \begin{array}{l} -\Delta u^1 = C, \quad \forall x \in \Omega^0, \\ u^1 = \varepsilon \bar{\beta} \frac{\partial u^1}{\partial x_2}, \quad \forall x \in \Gamma^0, \\ u^1 = 0, \quad \forall x \in \Gamma^1, \\ u^1 \text{ est } \#_{x_1} \text{ sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}, \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} -\Delta u^2 = C, \quad \forall x \in \Omega^0, \\ u^2 = \varepsilon \bar{\beta} \frac{\partial u^2}{\partial x_2} + \frac{\varepsilon^2}{2} \bar{\gamma} \frac{\partial^2 u^2}{\partial x_2^2}, \quad \forall x \in \Gamma^0, \\ u^2 = 0, \quad \forall x \in \Gamma^1, \\ u^2 \text{ est } \#_{x_1} \text{ sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}. \end{array} \right. \quad (4.14)$$

la deuxième équation ci-dessus n'est pas standard dans la littérature car elle comporte des termes de bord dérivés deux fois dans la direction normale. En nous inspirant de [42] nous avons donné un résultat d'existence et d'unicité dans un espace Sobolev approprié. Dans [48], les auteurs montrent que la loi de paroi premier ordre u^1 converge vers la solution exacte avec un taux de convergence égal à celui de $u_\varepsilon^{1,\infty}$. Vu l'ordre élevé que procure l'approximation $u_\varepsilon^{2,\infty}$ dans un premier temps nous avons pensé que la loi de paroi correspondante conserverait ce taux de convergence. Or il n'en est rien, car les oscillations du correcteur premier ordre négligées par le procédé de moyenne sont plus importantes que la contribution des termes moyennés d'ordre deux. On obtient ainsi que

$$\|u^\varepsilon - u^1\|_{L^2(\Omega^0)} \leq C\varepsilon^{\frac{3}{2}}, \quad \|u^\varepsilon - u^2\|_{L^2(\Omega^0)} \leq C\varepsilon^{\frac{3}{2}}.$$

Il est possible de ré-exprimer les approximations par couche limite en fonction des lois de parois que l'on considère. On obtient alors une forme très compacte que nous utilisons par la suite qui s'écrit :

$$\begin{aligned} u_\varepsilon^{1,\infty} &= u^1 + \varepsilon \frac{\partial u^1}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta} \right) \\ u_\varepsilon^{2,\infty} &= u^2 + \varepsilon \frac{\partial u^2}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta} \right) + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 u^2}{\partial x_2^2}(x_1, 0) \left(\gamma \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\gamma} \right). \end{aligned} \quad (4.15)$$

Il est à noter que dans cette écriture on sépare la partie microscopique (dépendant des variables lentes) de l'approximation de la partie microscopique (variable rapide) à moyenne nulle.

4.2.3.1 Les lois de parois multi-échelle

Dans cette optique, nous voulions rechercher des lois de paroi d'ordre plus élevé. De ce qui a été dit ci-dessus on se rend compte qu'il est nécessaire d'inclure les détails microscopiques dans la relation que l'on dérive sur l'interface fictive Γ^0 .

Les lois de parois explicites

En analysant les données dont on dispose sur Γ^0 , on a proposé des lois de parois explicites du premier et second ordres incluant les oscillations des correcteurs couche-limite microscopiques. On cherche ainsi les solutions de deux problèmes définis sur Ω^0 :

$$\left\{ \begin{array}{l} -\Delta \mathcal{U}_\varepsilon = C, \quad \forall x \in \Omega^0, \\ \mathcal{U}_\varepsilon = \varepsilon \frac{\partial u^1}{\partial x_2}(x_1, 0) \beta \left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0 \right) \text{ sur } \Gamma^0, \\ \mathcal{U}_\varepsilon = 0, \quad \forall x \in \Gamma^1, \\ \mathcal{U}_\varepsilon \text{ est } \#_{x_1} \text{ sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}, \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} -\Delta \mathcal{V}_\varepsilon = C, \quad \forall x \in \Omega^0, \\ \mathcal{V}_\varepsilon = \varepsilon \frac{\partial u^2}{\partial x_2} \beta \left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0 \right) + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 u^2}{\partial x_2^2} \gamma \left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0 \right) \text{ sur } \Gamma^0, \\ \mathcal{V}_\varepsilon = 0, \quad \forall x \in \Gamma^1, \\ \mathcal{V}_\varepsilon \text{ est } \#_{x_1} \text{ sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}. \end{array} \right. \quad (4.16)$$

On montre facilement à l'aide des résultats précédents que ces solutions satisfont

$$\|u^\varepsilon - \mathcal{U}_\varepsilon\|_{L^2(\Omega^0)} \leq \varepsilon^{-\frac{3}{2}}, \quad \|u^\varepsilon - \mathcal{V}_\varepsilon\|_{L^2(\Omega^0)} \leq e^{-\frac{1}{\varepsilon}},$$

Mais ces approximations même si très précises, utilisent les informations provenant des lois de parois standard et n'ont pas le caractère implicite des ces dernières.

Les lois de parois multi-échelle implicites

Naturellement, on se demande si la loi de paroi suivante ne répond pas à la question posée au paragraphe précédent. On cherche alors la solution de

$$\begin{cases} -\Delta \Upsilon_\varepsilon = C, & \forall x \in \Omega^0, \\ \Upsilon_\varepsilon = \varepsilon \beta\left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0\right) \frac{\partial \Upsilon_\varepsilon}{\partial x_2}, & \forall x \in \Gamma^0, \\ \Upsilon_\varepsilon = 0, & \forall x \in \Gamma^1, \quad \Upsilon_\varepsilon \text{ est } x_1\text{-periodique sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}. \end{cases} \quad (4.17)$$

Un résultat de loi de paroi où le coefficient β dépend de la variable d'espace existe déjà dans le cas de géométries courbes [69] mais il ne possède pas le caractère multi-échelle et se réduit à du premier ordre de convergence. Notre résultat qui est le premier de ce type montre qu'outre le fait que la solution Υ_ε existe et est unique, le taux de convergence est alors de

$$\|u^\varepsilon - \Upsilon_\varepsilon\|_{L^2(\Omega^0)} \leq \varepsilon^{\frac{3}{2}}. \quad (4.18)$$

Ceci veut dire que la relation implicite observée sur Γ^0 en moyenne dans la loi de paroi standard u^1 vaut aussi directement en substituant la constante $\bar{\beta}$ par la trace sur Γ du correcteur microscopique lui-même.

Dans le même sens on pourrait considérer l'approximation par la solution du problème suivant :

$$\begin{cases} -\Delta \Theta = C, & \forall x \in \Omega^0, \\ \Theta = \varepsilon \frac{\partial \Theta}{\partial x_2} \beta\left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0\right) + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 \Theta}{\partial x_2^2} \gamma\left(\frac{x_1}{\varepsilon}, 0\right) & \text{sur } \Gamma^0, \\ \Theta = 0, & \forall x \in \Gamma^1, \\ \Theta = \#_{x_1} & \text{sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}, \end{cases} \quad (4.19)$$

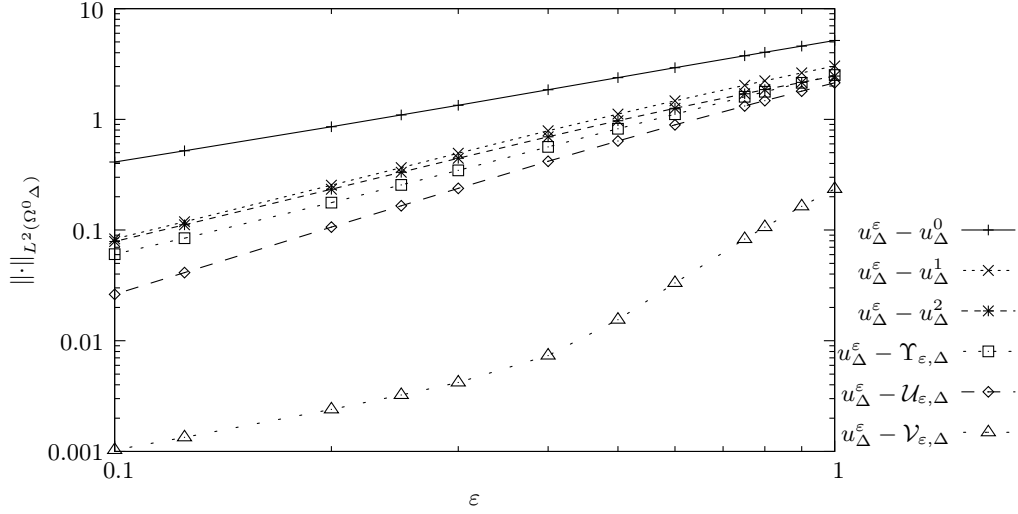
mais obtenir pour ce dernier problème ne serait-ce que l'existence et l'unicité est une question ouverte, car il n'y a pas de méthode standard lorsque les fonctions coefficients des dérivées ne sont pas constantes le long de Γ^0 . Le problème semble d'autant plus instable que ces mêmes fonctions dépendent en plus de la variable rapide. Ainsi les résultats obtenus dans le cas de la loi second ordre standard u^2 ne s'étendent pas à ce cas.

4.2.3.2 Résultats numériques

Afin de vérifier le caractère optimal de nos estimations nous avons effectué un certain nombre de simulations. Nous avons comparé les différentes approximations proposées ci-dessus avec la solution exacte. Pour chaque ε fixé nous avons calculé l'erreur discrète dans la norme $L^2(\Omega_\Delta^0)$ déjà proposée en continu dans les estimées précédentes. Les résultats sont donnés sous forme de graphique dans la figure 4.7. Ils montrent quatre faits importants

- la loi de paroi standard moyennée second ordre ne donne pas de meilleurs résultats que ceux prédits par la théorie.
- les lois implicites sont moins précises que les lois explicites.
- la loi multi-échelle implicite est la meilleure approximation de toutes les lois implicites u^1 et u^2 .
- l'ordre de convergence est limité par le degré d'interpolation de la base d'éléments finis choisis (ici $\mathbb{P}_2$), il ne se voit que pour $\mathcal{V}_{\varepsilon, \Delta}$ car dans le cas continu, l'erreur par rapport à ε est plus petite que l'erreur de discrétisation.

Ces travaux ont été consignés dans deux publications [A5, A6].

FIGURE 4.7 – Erreur $L^2(\Omega_\Delta^0)$ discrète en fonction d' ε

4.2.4 Le cas non périodique

Dans un deuxième temps on s'est intéressé à un problème similaire mais doté de conditions aux limites plus réalistes. Dans le cas d'un cisaillement simple par exemple, on doit considérer des conditions de type cisaillement vertical nul. Transposé à notre problème modèle cela donne : chercher la solution de

$$\begin{cases} -\Delta u^\varepsilon = C, & \text{dans } \Omega^\varepsilon, \\ u^\varepsilon = 0, & \text{sur } \Gamma^\varepsilon \cup \Gamma^1, \\ \frac{\partial u^\varepsilon}{\partial \mathbf{n}} = 0, & \text{sur } \Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}} \end{cases} \quad (4.20)$$

On voit donc que la seule différence avec (4.11) réside dans la condition de Neumann homogène sur $\Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}$. Dans ce cas l'approximation par couche limite proposée précédemment s'écrit

$$u_{\varepsilon,\#}^{1,\infty} = u^1 + \varepsilon \frac{\partial u^1}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta} \right), \quad \forall x \in \Omega^\varepsilon$$

Elle est périodique et ne satisfait donc pas la condition aux limites verticale homogène de (4.20). A cause du caractère multi-échelle de β l'erreur est même en $O(1)$ sur $\Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}$.

Le correcteur couche limite microscopique vertical Comme il est fréquent dans les problèmes d'homogénéisation sur des domaines avec bord [86] on cherche à construire un problème défini sur un demi ou un quart d'espace à l'échelle microscopique corrigeant les erreurs d'oscillation du problème cellule sur l'interface considérée.

On résout donc sur le domaine décrit dans la figure 4.8, le problème suivant : trouver ξ solution de

$$\begin{cases} -\Delta \xi = 0, & \text{dans } \Pi, \\ \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{n}}(0, y_2) = \frac{\partial \beta}{\partial \mathbf{n}}(0, y_2) =: g, & \text{sur } E, \\ \xi = 0, & \text{sur } B. \end{cases} \quad (4.21)$$

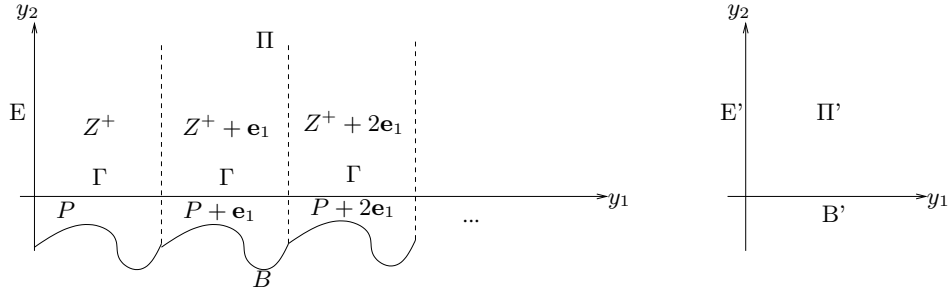


FIGURE 4.8 – Domaines microscopiques dans le quart de plan : Π le domaine rugueux et le quart de plan positif Π'

Pour estimer les erreurs que l'on commet en ajoutant ce terme dans notre approximation par couche limite, il nous faut estimer la décroissance de ξ et $\nabla \xi$ par rapport à la position en espace. Numériquement sur quelques tests simples nous avons vu que la solution ξ se comporte en $1/(1 + \rho)$ et le gradient est en $1/(1 + \rho)^2$, où $\rho = \sqrt{y_1^2 + y_2^2}$. De manière théorique établir ce résultat complètement est encore une question ouverte notamment sur l'interface verticale $\{L/\varepsilon\} \times [-f(y_1); +\infty)$.

Décroissance à l'infini du correcteur ξ Dans une première tentative nous avons essayé d'imiter ce qui se fait pour le problème cellule (4.12). C'est-à-dire qu'on a voulu se contenter d'estimations dans des espace de Sobolev à poids. Ainsi en utilisant des techniques de type inf-sup [12], on a montré qu'en fait

$$\xi \in W_\alpha^1 := \left\{ u \in L_{\text{loc}}^2(\Pi) \text{ t.q. } \frac{u}{1 + \rho} (1 + \rho)^\alpha \in L^2(\Pi), \text{ et } |\nabla u| \rho^\alpha \in L^2(\Pi) \right\}$$

Lorsque le poids est exponentiellement croissant ces estimations (comme c'est le cas dans [12]) suffisent à déduire le comportement L^∞ lorsque ρ tend vers l'infini. Dans le cas polynomial ce n'est pas possible.

La formule de représentation En collaboration avec Prof. Eric Bonnetier, nous avons utilisé une formule de représentation dans le quart de plan Π' à l'aide d'une fonction de Green Φ qui satisfait :

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \mathbf{n}_y} = 0 \text{ sur } E', \quad \Phi = 0 \text{ sur } B', \quad -\Delta_y \Phi = \delta_x \text{ dans } \Pi'$$

dans le cas du quart de plan, cette fonction est explicite

$$\Phi(x, y) = -\frac{1}{2\pi} (\ln |x - y| + \ln |x^* - y| - \ln |x_* - y| - \ln |\bar{x} - y|)$$

où $x = (x_1, x_2)$, $x^* = (-x_1, x_2)$, $x_* = (x_1, -x_2)$, $\bar{x} = (-x_1, -x_2)$. A l'aide de cette fonction on peut écrire la formule de représentation :

$$\xi(x) = - \left(\frac{\partial \Phi}{\partial \mathbf{n}_y}, \xi \right)_{B'} + \left(\Phi, \frac{\partial \xi}{\partial \mathbf{n}} \right)_{E'}, \quad \forall x \in \Pi' \quad (4.22)$$

Sur E' on utilise les propriétés de la condition aux limites qui vient du problème cellule (4.12) et en particulier la décomposition harmonique qui permet de l'exprimer comme une série d'exponentielles

decroissantes. Grâce aux estimations obtenues dans W_α^1 et le théorème des traces spécifiques aux espaces à poids [52] permet de caractériser ξ sur l'interface fictive B' .

De cette manière on peut exprimer la norme $L^\infty(E')$ et montrer que sur cette interface la solution se comporte en $1/y_2$. Ceci ne permet pas d'obtenir une estimation uniforme sur Π . Pour conclure nous avons utilisé des arguments de type Fragn en-Lindel of [14] ceci permet de montrer qu'en fait $\xi\rho < C^{st}$ sur l'intersection de Π et du secteur infini $(1, +\infty) \times [0, \pi/2]$.

L'approximation par couche limite compl ete A ce stade on re-d efinit l'approximation par couche-limite comme

$$u_\varepsilon^{1,\infty} = u^1 + \varepsilon \frac{\partial u^1}{\partial x_2}(x_1, 0) \left(\beta \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) - \bar{\beta} - \zeta_{\text{in}} - \zeta_{\text{out}} \right), \quad \forall x \in \Omega^\varepsilon$$

avec : $\zeta_{\text{in}} := \zeta(x/\varepsilon)$ (resp. $\zeta_{\text{out}} := \zeta((L - x_1)/\varepsilon, x_2/\varepsilon)$).

Et on montre que, grâce au travail en amont effectuée sur ζ , à l'échelle microscopique on peut conclure que

$$\|u_\varepsilon - u_\varepsilon^{1,\infty}\|_{H^1(\Omega^\varepsilon)} \leq C\varepsilon.$$

Les oscillations coûtent cher dans la norme $H^1(\Omega^\varepsilon)$, pour pouvoir compléter notre étude nous voulions aussi donner le contrôle de l'erreur en norme $L^2(\Omega^0)$.

Comme on s'intéresse à la décroissance à l'intérieur du domaine, on peut dériver l'expression intégrale (4.22) pour obtenir des estimations sur le gradient $\nabla \xi$, on a ainsi

$$\nabla \xi(x) = - \int_{B'} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}_y} \nabla \Phi(x, y) \xi(y_1, 0) dy_1 + \int_{E'} \nabla \Phi(x, y) g(y_2) dy_2 =: D_x + N_x$$

On arrive à estimer de cette manière le gradient sur les interfaces horizontales. Par contre, on n'obtient aucune estimation de la partie D_x sur les interfaces verticales (correspondant au niveau macroscopique aux estimations sur $\Gamma_{\text{in}} \cup \Gamma_{\text{out}}$) [A4].

A cause de ce dernier empêchement, on ne peut pas conclure à ce stade, comme on le voudrait, que

$$\|u_\varepsilon - u_\varepsilon^{1,\infty}\|_{L^2(\Omega^0)} \leq C\varepsilon^{\frac{3}{2}}. \quad (4.23)$$

4.2.5 Estimations très faibles

C'est pourquoi dans [A12] on construit la théorie très faible à la Ne as (chap 5. [67]). Dans [67], l'auteur considère un domaine borné et travaille avec les espaces de Sobolev usuels. Nous étendons ses résultats au cas d'un domaine non borné avec bords non compacts comme $\Pi_\ell := (\ell; +\infty) \times \mathbb{R}_+$ où $\ell > 0$. Cette théorie s'exprime naturellement dans les espaces à poids présentés ci-dessus. Elle nous permet de quantifier de manière précise un opérateur Dirichlet to Neumann sur le bord de Π_ℓ dans les espaces à poids pour des poids non-critiques.

En retournant à l'échelle macroscopique, on peut quantifier le comportement de la dérivée normale de ζ_{in} sur Γ_{out} (resp. ζ_{out} sur Γ_{in}) en fonction de ε dans les bons espaces pour la formulation très faible associée à l'erreur $u_\varepsilon - u_\varepsilon^{1,\infty}$. Ceci donne finalement, par dualité (4.23). A ce stade on a donc démontré rigoureusement l'ordre de convergence annoncé dans [48, 47] dans le cas simplifié des équations de Laplace avec conditions mixtes.

4.2.6 Problèmes elliptiques dans une bande périodique

Dans de nombreuses publications relatives à l'homogénéisation et aux couches limites les problèmes périodiques dans des bandes infinies ou semi-infinies sont traités comme des cas particuliers à l'aide de méthodes variées. Dans le souci de donner un cadre générique à de tels problèmes, j'ai collaboré avec Ulrich Razafison (MdC à Besançon) sur les espaces de Sobolev à poids. Ces espaces permettent de décrire de manière systématique les comportements à l'infini des solutions de problèmes elliptiques dans le cas de domaines non-bornés.

Les problèmes de couche limite sont définis sur des bandes périodiques infinies ou semi-infinies avec des obstacles. Dans un certain nombre d'articles [49, 46, 1, 59, 69], l'analyse de ces problèmes se fait de diverses manières, principalement dans le contexte hilbertien, sans un cadre générique. L'objectif est de fournir ce cadre grâce une analyse générique de ces problèmes. A cette fin, nous suivons les idées développées dans [40, 7, 8] : comme les opérateurs que nous étudions sont linéaires, nous les inversons d'abord dans la bande périodique sans obstacle afin de focaliser uniquement sur le comportement des solutions à l'infini. Puis, à l'aide des techniques de [8], nous pensons combiner ces derniers résultats et résoudre les problèmes extérieurs associés. Cela sera fait dans un prochain article.

Nous considérons, par exemple, le problème de Stokes :

$$\begin{cases} -\Delta \mathbf{u} + \nabla \pi = \mathbf{f} & \text{dans } \mathbb{R}^n, \\ \operatorname{div} \mathbf{u} = g & \text{dans } \mathbb{R}^n, \end{cases} \quad (4.24)$$

ou le champ de vitesse $\mathbf{u} : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$, la pression $\pi : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$ et les données $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$ et $g : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$ sont $\mathbf{L}$ -périodiques par rapport aux $n-1$ premières directions, c'est à dire pour tout $\mathbf{y} = (\mathbf{y}', y_n) \in \mathbb{R}^n$,

$$\mathbf{u}(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = \mathbf{u}(\mathbf{y}), \quad \pi(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = \pi(\mathbf{y}), \quad (4.25)$$

et

$$\mathbf{f}(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \quad g(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = g(\mathbf{y}), \quad (4.26)$$

où $\mathbf{L} = (L_j)_{j \in \{1, \dots, n-1\}}$ est un vecteur de réels positifs.

On considère aussi le problème bi-harmonique :

$$-\Delta^2 u = f \quad \text{dans } \mathbb{R}^n, \quad (4.27)$$

où pour tout $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$,

$$u(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = u(\mathbf{y}) \quad \text{et} \quad f(\mathbf{y}' + \mathbf{L}, y_n) = f(\mathbf{y}), \quad (4.28)$$

ce dernier problème est intimement lié à celui de Stokes.

Afin de pouvoir définir les espaces fonctionnels dans la bande $\Pi_{k=1}^{k=n-1}[0, L_k) \times \mathbb{R}$, on suit les idées proposées dans [53, 87]. On identifie la bande $\Pi_{k=1}^{k=n-1}[0, L_k) \times \mathbb{R}$ avec l'ensemble $G := \Pi_{k=0}^{k=n-1}(\mathbb{R}/L_k\mathbb{Z}) \times \mathbb{R}$, qui possède l'addition comme operation sur le groupe G et la topologie canonique héritée de $\mathbb{R}^n$ construit un groupe abélien compact. La mesure de Haar associée à G est, modulo normalisation, le produit des mesures de Lebesgue associées à chaque direction. Le problème (4.24)–(4.26) peut être reformulé dans G comme :

$$\begin{cases} -\Delta \mathbf{u} + \nabla \pi = \mathbf{f} & \text{dans } G, \\ \operatorname{div} \mathbf{u} = g & \text{dans } G. \end{cases} \quad (4.29)$$

De même, le problème bi-harmonique (4.27)–(4.28) peut être réécrit comme :

$$-\Delta^2 u = f \quad \text{dans } G. \quad (4.30)$$

Puisque les solutions de (4.29) et (4.30) correspondent aux couches limites, leur comportement à l'infini dans la direction y_n -direction sont importants : remis à l'échelle correctement, ils fournissent les rétroactions moyennes à l'échelle macroscopique (voir [A6] et les références qui s'y trouvent). Par conséquent nous choisissons de résoudre (4.29) et (4.30) dans des espaces de Sobolev à poids afin de décrire les comportements des solutions et des données (croissance ou décroissance polynomiale). A cette fin, les poids, lorsqu'ils sont adaptés à notre problème, sont des fonctions polynomiales en y_n à l'infini et régulières au voisinage de l'origine : ce sont des puissances de $\rho(\mathbf{y}) := (1 + y_n^2)^{1/2}$. On pose donc

$$W_\alpha^{m,p}(G) := \left\{ u \in \mathcal{S}'(G); \forall \boldsymbol{\lambda} \in \mathbb{N}^n : 0 \leq |\boldsymbol{\lambda}| \leq m, \rho^{\alpha-m+|\boldsymbol{\lambda}|} D^{\boldsymbol{\lambda}} u \in L^p(G) \right\},$$

La littérature sur les espaces de Sobolev à poids est vaste [44, 8, 39, 38, 19, 19, 11, 83, 9, 10] et traite différents types de domaines. A notre connaissance, ce type de poids n'a pas été appliqué aux problèmes (4.29), (4.30) et (4.31) dans le contexte de des bandes périodiques.

Cet article fait la synthèse de différents outils : analyse de Fourier sur des groupes abéliens localement compacts [53, 87], analyse fonctionnelle avec poids Muckenhoupt [31, 88], espaces Sobolev à poids pour tout l'espace [7, 4, 82].

Nous démontrons les isomorphismes associés aux opérateurs précédents dans les espaces $W_\alpha^{m,p}(G)$ à la manière de [7], pour $p \in (1, \infty)$ et α dans $\mathbb{R}$ privé d'un ensemble discret de valeurs critiques. On commence par établir les isomorphismes de l'opérateur de Laplace

$$-\Delta u = f \quad \text{dans } G. \tag{4.31}$$

Pour cela, premièrement, on démontre ces résultats pour un intervalle de poids $\alpha \in (-1/p, 1/p')$, dans le cas $m = 1$. Puis, en utilisant une démonstration par récurrence, on monte en régularité sur les coefficients $m = 1 + \ell$ avec un shift de poids $\alpha + \ell$. Les résultats de type Calderón-Zygmund [88] fournissent un autre ensemble de résultats de régularité, l'indice de poids α étant maintenu dans l'intervalle initial. La combinaison de ces dernières étapes étend alors les premiers isomorphismes au cas de tous les poids non critiques.

En composant les isomorphismes de l'opérateur Laplace, on démontre des résultats similaires pour l'opérateur poly-harmonique Δ^m , m étant tout entier positif donné. Par souci de simplicité, ces résultats sont présentés en détail pour l'opérateur bi-harmonique.

A ce stade, on résout le problème de Stokes (4.29) : en éliminant l'équation sur la divergence, la pression est calculée à l'aide des isomorphismes de l'opérateur de Laplace, puis la vitesse est obtenue par une autre utilisation de ces isomorphismes, le gradient de pression faisant partie du terme source dans la première équation de (4.29). L'opérateur bi-harmonique est utilisé pour caractériser le noyau de l'opérateur de Stokes [A17].

Modélisation et analyse mathématique des échanges ioniques dans la boucle de Henle du rein

Sommaire

5.1	Le cadre académique	43
5.2	Le contexte biologique	43
5.3	Le modèle mathématique	44
5.4	Convergence et réduction de modèle	46
5.5	Temps long et propriétés du système stationnaire	48

5.1 Le cadre académique

Ces travaux sont le fruit de la thèse de Marta Marulli, en co-tutelle entre la France et l'Italie, soutenue le 27 mars 2020, co-encadrée par Bruno Franchi (Prof. Université Bologne), Nicolas Vauchelet (Prof. LAGA à USPN) et moi-même. Le jury était composé de la manière suivante :

Dr. Magali TOURNUS	Rapporteur	Univ Aix-Marseille
Prof. Silvia LORENZANI	Rapporteur	Politecnico di Milano
Prof. Bruno FRANCHI	Co-directeur	Univerista di Bologna
Prof. Nicolas VAUCHELET	Co-directeur	USPN
Dr. Vuk MILISIC	Co-directeur	USPN

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication [A11] et d'un preprint soumis [P2].

5.2 Le contexte biologique

Le rein filtre le sang (180 litres par jour) et sécrète l'urine (1.5 l/j). Il régule aussi l'environnement physico-électro-chimique pour les cellules du corps entier. Le rein est composé du *Cortex* et de la *Medulla* (cf Fig. 5.1). La partie *Cortex* comprend

- i) les glomérules où le sang arrive pour être filtré
- ii) les tubules qui contiennent le filtrat

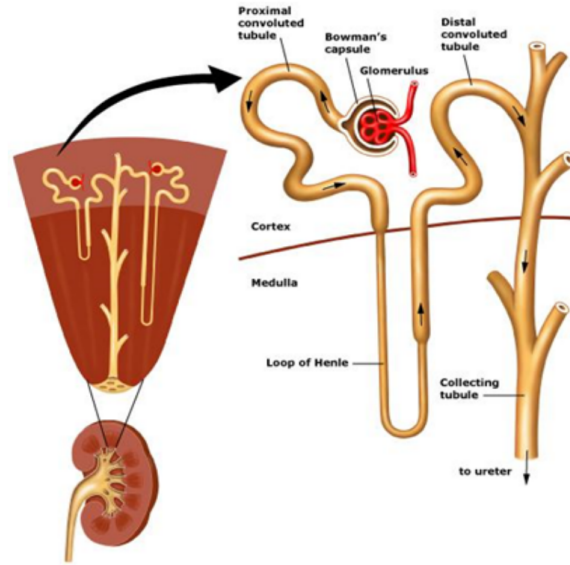


FIGURE 5.1 – Le rein, le néphron et la boucle de Henle

Le cortex est relié à la deuxième composante du rein appelée *Medulla* qui contient les boucle de Henle et les duct de collecte urinaire. L'unité microscopique qui contient un glomérule et le circuit tubule + duct s'appelle le *néphron*. Le rein contient plus d'un million de *néphrons*, et leur étude est particulièrement importante pour de multiples pathologies rénales.

L'équilibre entre ce qui est retiré du sang dans le filtrat qui constituera ensuite l'urine, et ce qui doit être gardé par l'organisme est crucial pour une constitution du sang qui soit physiologique, et le néphron apparaît comme un des éléments de base de cette régulation.

La boucle de Henle est un tubule replié comprenant une partie descendante et une partie ascendante avec un pli en épingle à cheveux. On pense que cette architecture augmente le gradient chimique de certaines concentrations dans le filtrat le long du tube (*countercurrent multiplication mechanism*) [95] et c'est l'étude de cette entité du néphron qui nous intéresse. Les concentrations de l'ion sodium Na^+ seront la quantité type que l'on cherche à modéliser.

5.3 Le modèle mathématique

On se réfère à Fig. 5.2b, et on note u_i les concentrations de sodium dans le tube descendant $i = 1$ et ascendant $i = 2$, pour les couches épithéliales on note q_i les concentrations correspondantes. La concentration de sodium dans l'interstitium qui représente la *Medulla* entourant le tubule, est notée u_0 .

On néglige la diffusion à l'intérieur du tubule et on considère les équations de convection-réaction de la concentration :

$$\begin{cases} (\partial_t + \alpha \partial_x) u_1 = k_1(q_1 - u_1), & (x, t) \in (0, L) \times \mathbb{R}_+ \\ (\partial_t - \alpha \partial_x) u_2 = k_2(q_2 - u_2) & (x, t) \in (0, L) \times \mathbb{R}_+ \end{cases} \quad (5.1)$$

où α est une constante positive représentant la vitesse de transport des concentrations supposée constante.

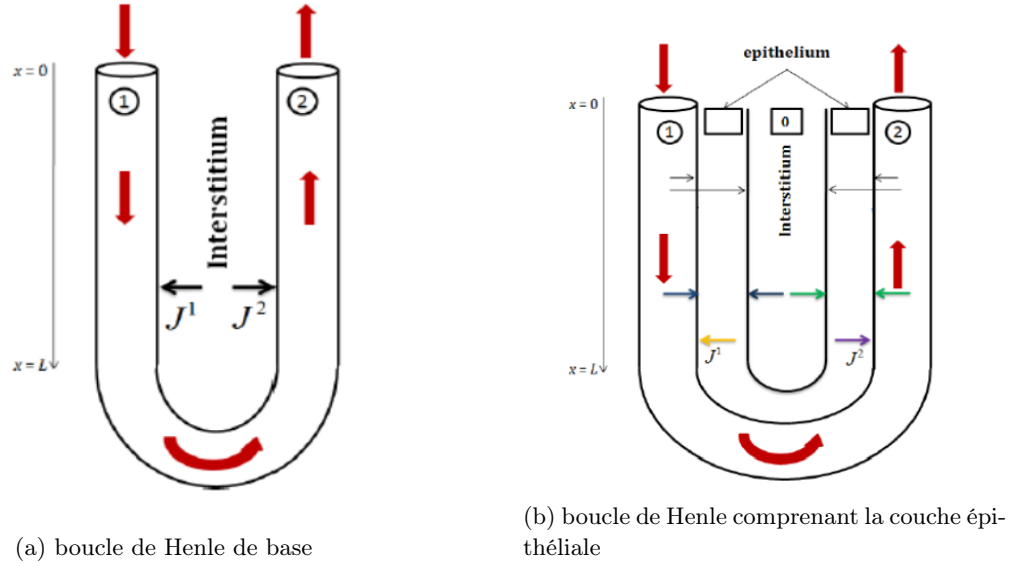


FIGURE 5.2 – Schématisation de la boucle de Henle

On complète (5.1) avec les conditions aux limites aux extrémités des deux tubes :

$$u_1(0, t) = u_b(t), \quad u_2(L, t) = u_1(L, t). \quad (5.2)$$

On a donc transformé les deux tubes en un segment uni-dimensionnel dans lequel vivent les concentrations de sodium descendante et ascendante couplées de conditions aux limites en entrée pour u_1 et de couplage à l'extrémité $x = L$.

Dans l'épithélium et l'interstitium on suppose que seul les échanges chimiques avec les tubules sont significatifs et l'on complète donc (5.1) d'un système 3x3 d'équations différentielles ordinaires :

$$\begin{cases} \partial_t q_1 = k_1(u_1 - q_1) + \ell_1(u_0 - q_1) \\ \partial_t q_2 = k_2(u_2 - q_2) + \ell_2(u_0 - q_2) - G(q_2) \\ \partial_t u_0 = \ell_1(q_1 - u_0) + \ell_2(q_2 - u_0) + G(q_2) \end{cases} \quad (5.3)$$

les constantes k_i et ℓ_i pour $i \in \{1, 2\}$ représentent les perméabilités entre les différents compartiments, les termes sources des équations (5.1) et (5.3) peuvent être compris comme des flux entre ces derniers. Les constantes k_i sont définies comme

$$k_i = 2\pi r_i P_i$$

ou r_i représente l'épaisseur de la couche épithéliale et P_i sa densité de perméabilité. Des définitions similaires s'appliquent pour les constantes ℓ_i , qui nous intéressent moins dans l'étude mathématique qui suit. La fonction G représente une pompe active modélisée par la cinétique de Michaelis-Menten :

$$G(q_2) = V_{m,2} \left(\frac{q_2}{k_{M,2} + q_2} \right)^3. \quad (5.4)$$

où $k_{M,2}$ et $V_{m,2}$ sont des constantes positives réelles.

Dans ce qui suit on aborde essentiellement deux aspect d'analyse mathématique des solutions du système (5.1- 5.3) doté de condition initiales $((u_i^0)_{i \in \{1,2\}}, (q_i^0)_{i \in \{1,2\}}, u_0^0)$ et au bord (5.2).

D'abord, en supposant que $k_i = 1/\varepsilon$ pour $i \in \{1, 2\}$, on montre que les solutions du précédent problème convergent, lorsque ε tend vers 0, vers la limite formelle où $u_i = q_i$ pour $i \in \{1, 2\}$ et que le système 5x5 se réduit à un système 3x3 précédemment introduit dans [102],

$$\begin{cases} 2\partial_t u_1 + \alpha \partial_x u_1 = \ell_1(u_0 - u_1) \\ 2\partial_t u_2 - \alpha \partial_x u_2 = \ell_2(u_0 - u_2) - G(u_2) \\ \partial_t u_0 = \ell_1(u_1 - u_0) + \ell_2(u_2 - u_0) + G(u_2) \end{cases} \quad (5.5)$$

Ces travaux sont consignés dans [P2].

Ensuite nous avons étudié l'asymptotique en temps long du système et montré vers quel état stationnaire il convergeait. Cette analyse repose sur un système adjoint qui permet grâce à la structure spécifique du terme source dans (5.1) et (5.3) de montrer la convergence forte dans $L_t^\infty L_x^1$ de la différence entre la solution et l'état stationnaire limite lorsque t devient grand. Ces travaux ont donné lieu à une publication [A11].

5.4 Convergence et réduction de modèle

Dans ce travail il y a deux points particulièrement intéressants à mon goût, le sens donné aux solutions faibles de (5.1-5.3) du fait de la condition de continuité de la solution en $x = L$. En effet, si les données initiales sont dans $L^1 \cap L^\infty$ et la donnée au bord est bornée, on ne peut pas à proprement parler de trace. Quel sens donner alors à la solution ? Ensuite pour montrer la convergence il faut traiter à la fois les couches initiales et la présence du bord, ceci représente une deuxième difficulté intéressante du point de vue mathématique.

5.4.1 Solution faible

Pour définir la solution faible de (5.1-5.3), on utilise un choix de fonctions test régulières qui elles-mêmes respectent la condition de continuité sur l'interface $x = L$. Ceci donne :

Définition 5.4.1 Soient $u_1^0(x), u_2^0(x), q_1^0(x), q_2^0(x), u_0^0(x) \in L^1(0, L) \cap L^\infty(0, L)$ et $u_b(t) \in L^1(0, T) \cap L^\infty(0, T)$. Et soit $\varepsilon > 0$ fixé. On dit que $U(t, x) = (u_1(t, x), u_2(t, x), q_1(t, x), q_2(t, x), u_0(t, x)) \in L^\infty((0, T); L^1(0, L) \cap L^\infty(0, L))^5$ sont solution du système (5.1-5.3) si pour tout $\phi \in \mathcal{S}_5$, avec

$$\mathcal{S}_5 := \{\phi \in C^1([0, T] \times [0, L])^5, \quad \phi(T, x) = 0, \phi_1(t, L) = \phi_2(t, L), \text{ and } \phi_2(t, 0) = 0\}$$

on a

$$\begin{aligned}
& \int_0^T \int_0^L u_1^\varepsilon (\partial_t \phi_1 + \alpha \partial_x \phi_1) + \frac{1}{\varepsilon} (q_1^\varepsilon - u_1^\varepsilon) \phi_1 \, dx dt + \alpha \int_0^T u_b^\varepsilon(t) \phi_1(t, 0) \, dt + \int_0^L u_1^0(x) \phi_1(0, x) \, dx \\
& + \int_0^T \int_0^L u_2^\varepsilon (\partial_t \phi_2 - \alpha \partial_x \phi_2) + \frac{1}{\varepsilon} (q_2^\varepsilon - u_2^\varepsilon) \phi_2 \, dx dt + \int_0^L u_2^0(x) \phi_2(0, x) \, dx \\
& + \int_0^T \int_0^L q_1^\varepsilon (\partial_t \phi_3) + \ell_1 (u_0^\varepsilon - q_1^\varepsilon) \phi_3 - \frac{1}{\varepsilon} (q_1^\varepsilon - u_1^\varepsilon) \phi_3 \, dx dt + \int_0^L q_1^0(x) \phi_3(0, x) \, dx \\
& + \int_0^T \int_0^L q_2^\varepsilon (\partial_t \phi_4) + \ell_2 (u_0^\varepsilon - q_2^\varepsilon) \phi_4 - \frac{1}{\varepsilon} (q_2^\varepsilon - u_2^\varepsilon) \phi_4 - G(q_2^\varepsilon) \phi_4 \, dx dt + \int_0^L q_2^0(x) \phi_4(0, x) \, dx \\
& + \int_0^T \int_0^L u_0^\varepsilon (\partial_t \phi_5) + \ell_1 (q_1^\varepsilon - u_0^\varepsilon) \phi_5 + \ell_2 (q_2^\varepsilon - u_0^\varepsilon) \phi_5 + G(q_2^\varepsilon) \phi_5 \, dx dt \\
& + \int_0^L u_0^0(x) \phi_5(0, x) \, dx = 0.
\end{aligned} \tag{5.6}$$

5.4.2 Existence et unicité

Par une méthode du point fixe de type Banach-Picard on montre l'existence à partir de la formule de Duhamel qui elle admet plus de régularité et permet d'écrire la trace sur le bord $x = L$ et $x = 0$ qui sinon n'existe pas.

Théorème 4 *Si les données initiales $u_1^0(x)$, $u_2^0(x)$, $q_1^0(x)$, $q_2^0(x)$ et $u_0^0(x)$ sont dans $L^1(0, L) \cap L^\infty(0, L)$ et sont non-négatives, si la donnée au bord u_b est dans $L^1(0, T) \cap L^\infty(0, T)$ et si la fonction G est impaire, Lipschitz et bornée, alors il existe une unique solution non-négative du problème (5.1-5.3) au sens de la définition précédente.*

5.4.3 Convergence

Lorsque ε tend vers 0, le système *dégénère* et on se retrouve sur la variété $u_i = q_i$ pour $i \in \{1, 2\}$, comme les données initiales n'ont aucune raison d'être sur la variété, on doit tenir compte de la couche initiale. Pour le problème de Cauchy un cadre plus général est proposé dans [37], ici la présence du bord doit aussi être prise en compte. Pour une définition des espaces à variation bornée on se réfère à [113].

Théorème 5 *Soit $T > 0$ et $L > 0$. On suppose que les données satisfont les mêmes hypothèses que précédemment, de plus on suppose que $u_1^0(x)$, $u_2^0(x)$, $q_1^0(x)$, $q_2^0(x)$ et $u_0^0(x)$ sont dans $BV(0, L)$ et la donnée au bord satisfait $u_b \in BV(0, T)$. Alors la solution faible $(u_1^\varepsilon, u_2^\varepsilon, q_1^\varepsilon, q_2^\varepsilon, u_0^\varepsilon)$ du système (5.1-5.3), quand ε tend vers zéro, converge vers la solution faible $(u_i)_{i \in \{0, 1, 2\}}$ du problème limite (5.5). et de manière plus précise*

$$\begin{aligned}
u_i^\varepsilon & \xrightarrow[\varepsilon \rightarrow 0]{} u_i \quad i = 0, 1, 2, \quad \text{dans } L^1([0, T] \times [0, L]) \text{ fort,} \\
q_j^\varepsilon & \xrightarrow[\varepsilon \rightarrow 0]{} u_j \quad j = 1, 2, \quad \text{dans } L^1([0, T] \times [0, L]) \text{ fort,}
\end{aligned}$$

La correspondance entre solution forte (5.1-5.3) et solution faible au sens de la Définition 5.4.1 est la même pour le système (5.5) et se déduit aisément. On remarque que l'on a besoin de d'avantage de contrôle sur les données pour obtenir ce résultat de convergence que pour établir l'existence et l'unicité des problèmes respectifs. Ceci laisse à penser qu'il doit exister un moyen d'obtenir le même type de résultat avec cette généralité. Pour l'instant ceci est, à notre connaissance, un problème ouvert.

5.5 Asymptotique en temps long et propriétés qualitatives du système stationnaire

Dans cette partie on montre que les solutions du problème dynamique (5.1-5.3) complétées de conditions aux bord (5.2) et de conditions initiales convergent lorsque le temps t tend vers $+\infty$ vers les solutions du système stationnaire :

$$\begin{cases} \alpha \partial_x \bar{u}_1 = k_1(\bar{q}_1 - \bar{u}_1), \\ \alpha \partial_x \bar{u}_2 = k_2(\bar{q}_2 - \bar{u}_2), \\ 0 = k_1(\bar{u}_1 - \bar{q}_1) + \ell_1(\bar{u}_0 - \bar{q}_1), \\ 0 = k_2(\bar{u}_2 - \bar{q}_2) + \ell_2(\bar{u}_0 - \bar{q}_2) - G(\bar{q}_2), \\ 0 = \ell_1(\bar{q}_1 - \bar{u}_0) + \ell_2(\bar{q}_2 - \bar{u}_0) + G(q_2). \end{cases} \quad (5.7)$$

complété de conditions aux limites $\bar{u}_1(L) = \bar{u}_2(L)$ et $\bar{u}_1(0) = \bar{u}_b$. Dans la suite, on fixe $\ell_2 = 0$ et $k_1 = k_2 = k$. Dans ce cas on montre que l'on peut résoudre le système et l'on obtient que

$$\begin{cases} \partial_x \bar{q}_2 = \frac{G(\bar{q}_2)}{(\alpha + \frac{\alpha}{k} G'(\bar{q}_2))}, \\ \bar{q}_2(0) + \frac{G(\bar{q}_2(0))}{k} = \bar{u}_b. \end{cases} \quad (5.8)$$

Les autres inconnues sont alors fonction de q_2 et s'écrivent :

$$\bar{u} = \bar{q}_2 + \frac{G(\bar{q}_2)}{k}, \quad \bar{q}_1 = \bar{q}_2 + \frac{2G(\bar{q}_2)}{k}, \quad \bar{u}_0 = \left(\frac{1}{\ell_1} + \frac{2}{k}\right)G(\bar{q}_2) + \bar{q}_2.$$

sachant que $\bar{u}_i = \bar{u}$ pour $i \in \{1, 2\}$.

En utilisant un problème aux valeurs propres associé à (5.7), comme dans [102], on montre que si l'on fixe $g > 0$, il existe un unique triplet (λ, U, ϕ) solution de

$$\begin{cases} \partial_x U_1 = \lambda U_1 + k(Q_1 - U_1) \\ -\partial_x U_2 = \lambda U_2 + k(Q_2 - U_2) \\ 0 = \lambda Q_1 + k(U_1 - Q_1) + \ell_1(U_0 - Q_1) \\ 0 = \lambda Q_2 + k(U_2 - Q_2) - gQ_2 \\ 0 = \lambda U_0 + \ell_1(Q_1 - U_0) + gQ_2, \end{cases} \quad \begin{cases} -\partial_x \varphi_1 = \lambda \varphi_1 + k(\phi_1 - \varphi_1) \\ \partial_x \varphi_2 = \lambda \varphi_2 + k(\phi_2 - \varphi_2) \\ 0 = \lambda \phi_1 + k(\varphi_1 - \phi_1) + \ell_1(\varphi_0 - \phi_1) \\ 0 = \lambda \phi_2 + k(\varphi_2 - \phi_2) + g(\varphi_0 - \phi_2) \\ 0 = \lambda \varphi_0 + \ell_1(\phi_1 - \varphi_0), \end{cases} \quad (5.9)$$

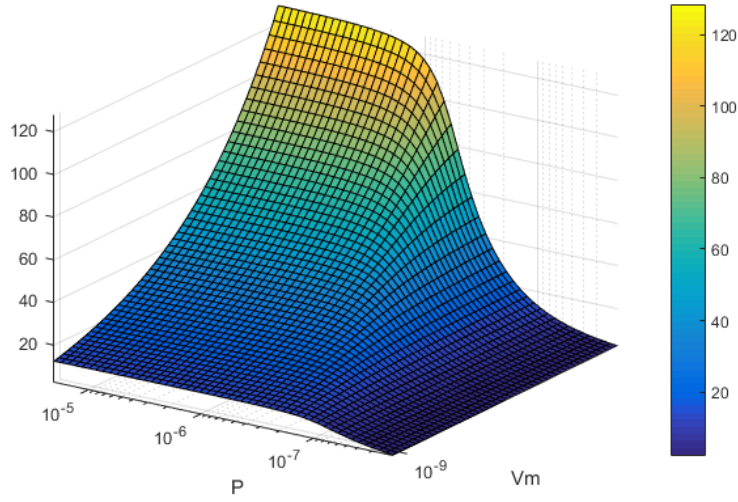
et tel que λ soit positive et que les vecteurs $(U_i)_{i \in \{1, \dots, 5\}}$ et $(\varphi_1, \varphi_1, \phi_1, \phi_2, \phi_0)$ soient positifs terme à terme.

Théorème 6 *Sous les hypothèses que les données soient dans $L^1 \cap L^\infty$, la solution $\mathbf{u} := ((u_i)_{i \in \{1, 2\}}, (q_i)_{i \in \{1, 2\}}, u_0)$ du problème dynamique (5.1-5.3) couplée avec les conditions aux limites (5.2) et les conditions initiales $(u_1^0, u_2^0, q_1^0, q_2^0, u_0^0)$, converge en temps long vers la solution $\bar{\mathbf{u}} := ((\bar{u}_i)_{i \in \{1, 2\}}, (\bar{q}_i)_{i \in \{1, 2\}}, \bar{u}_0)$ du problème (5.7) dans le sens suivant :*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \|\mathbf{u}(t) - \bar{\mathbf{u}}\|_{L^1(\Phi)} = 0,$$

où l'espace $L^1(\Phi)$ est défini comme :

$$L^1(\Phi) = \left\{ \mathbf{u} : [0, L] \rightarrow \mathbb{R}^5; \quad \|\mathbf{u}\|_{L^1(\Phi)} := \int_0^L |\mathbf{u}(x)| \cdot \Phi(x) \, dx < \infty \right\},$$

FIGURE 5.3 – Variation du gradient normalisé $\tilde{\partial}\bar{u}$ en fonction de la perméabilité et de $V_{2,M}$

où $\Phi = (\varphi_1, \varphi_2, \phi_1, \phi_2, \varphi_0)$ est défini comme précédemment. De plus si on suppose qu'il existe $\mu_0 > 0$ et C_0 tels que : $|u_b(t) - \bar{u}_b| \leq C_0 e^{-\mu_0 t}$ for all $t > 0$, alors il existe $\mu > 0$ et C tels qu'il y a convergence exponentielle au sens où

$$\|\mathbf{u}(t) - \bar{\mathbf{u}}\|_{L^1(\Phi)} \leq C e^{-\mu t}. \quad (5.10)$$

Le produit scalaire est évidemment défini par :

$$|\mathbf{u}(x)| \cdot \Phi(x) = (|u_1|\varphi_1(x) + |u_2|\varphi_2(x) + |q_1|\phi_1(x) + |q_2|\phi_2(x) + |u_0|\varphi_0(x))$$

On étudie ensuite d'un point de vue analytique et numérique les propriétés de (5.7) par rapport aux données biologiques. On montre que le système est sensible à la variation des perméabilités entre les tubules et l'épithélium ce qui confirme les résultats théoriques de la section précédente. On montre que le régime transitoire où les perméabilités sont relativement petites semble intéressant d'un point de vue biologique car alors les solutions de (5.1-5.3) sont différentes des solutions de (5.5).

Par ailleurs la constante $V_{2,m}$ utilisée pour décrire l'amplitude de la pompe dans la définition de G (5.4) joue aussi un rôle important dans les variations du gradient normalisé de concentration (c'est un abus de langage des biologistes cf la définition qui suit) de sodium dans la boucle de Henle : $\tilde{\partial}\bar{u} := 100(\bar{u}(L) - \bar{u}(0))/\bar{u}(0)$. On peut voir dans la figure 5.3 la variation du gradient normalisé par rapport aux deux grandeurs k et $V_{2,m}$ dans des fourchettes de valeurs biologiquement pertinentes.

Publications de l'auteur

- [A1] D. Aregba-Driollet and V. Milišić. Kinetic approximation of a boundary value problem for conservation laws. *Numer. Math.*, 97(4) :595–633, 2004. (Not cited.)
- [A2] I. Balelli, V. Milišić, and G. Wainrib. Random walks on binary strings applied to the somatic hypermutation of B-cells. *Math. Biosci.*, 300 :168–186, 2018. (Not cited.)
- [A3] I. Balelli, V. Milišić, and G. Wainrib. Multi-type Galton-Watson processes with affinity-dependent selection applied to antibody affinity maturation. *Bull. Math. Biol.*, 81(3) :830–868, 2019. (Not cited.)
- [A4] E. Bonnetier, D. Bresch, and V. Milišić. A priori convergence estimates for a rough Poisson-Dirichlet problem with natural vertical boundary conditions. In *Advances in mathematical fluid mechanics*, pages 105–134. Springer, Berlin, 2010. (Not cited.)
- [A5] D. Bresch and V. Milišić. Vers des lois de parois multi-échelle implicites. *C. R. Math. Acad. Sci. Paris*, 346(15-16) :833–838, 2008. (Not cited.)
- [A6] D. Bresch and V. Milišić. High order multi-scale wall-laws, Part I : the periodic case. *Quart. Appl. Math.*, 68(2) :229–253, 2010. (Not cited.)
- [A7] D. Caillerie, V. Milišić, A. Mourad, and A. Raoult. Modelling and simulation of fibrous biological tissues via discrete homogenization methods. *PAMM*, 7(1) :1121601–1121602, 2007. (Not cited.)
- [A8] M. A. Fernández, V. Milišić, and A. Quarteroni. Analysis of a geometrical multiscale blood flow model based on the coupling of ODEs and hyperbolic PDEs. *Multiscale Model. Simul.*, 4(1) :215–236, 2005. (Not cited.)
- [A9] F. R. Guarguaglini, V. Milišić, and A. Terracina. A discrete BGK approximation for strongly degenerate parabolic problems with boundary conditions. *J. Differential Equations*, 202(2) :183–207, 2004. (Not cited.)
- [A10] P. S. Jouk, A. Mourad, V. Milišić, G. Michalowicz, A. Raoult, D. Caillerie, and Y. Usson. Analysis of the fiber architecture of the heart by quantitative polarized light microscopy. Accuracy, limitations and contribution to the study of the fiber architecture of the ventricles during fetal and neonatal life. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31(5) :915–921, May 2007. (Not cited.)
- [A11] M. Marulli, A. Edwards, V. Milišić, and N. Vauchelet. On the role of the epithelium in a model of sodium exchange in renal tubules. *Math. Biosci.*, 321 :12, 2020. Id/No 108308. (Not cited.)
- [A12] V. Milišić. Very weak estimates for a rough Poisson-Dirichlet problem with natural vertical boundary conditions. *Methods Appl. Anal.*, 16(2) :157–185, 2009. (Not cited.)
- [A13] V. Milišić and D. Oelz. On the asymptotic regime of a model for friction mediated by transient elastic linkages. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 96(5) :484–501, 2011. (Not cited.)
- [A14] V. Milišić and D. Oelz. On a structured model for the load dependent reaction kinetics of transient elastic linkages. *SIAM J. Math. Anal.*, 47(3) :2104–2121, 2015. (Not cited.)
- [A15] V. Milišić and D. Oelz. Tear-off versus global existence for a structured model of adhesion mediated by transient elastic linkages. *Commun. Math. Sci.*, 14(5) :1353–1372, 2016. (Not cited.)
- [A16] V. Milišić, A. Rambaud, and K. P. Gostaf. Asymptotic analysis of blood flow in stented arteries : time dependency and direct simulations. In *CEMRACS 2009 : Mathematical modelling in medicine*, volume 30 of *ESAIM Proc.*, pages 70–89. EDP Sci., Les Ulis, 2010. (Not cited.)

-
- [A17] V. Milišić and U. Razafison. Weighted L^p -theory for Poisson, biharmonic and Stokes problems on periodic unbounded strips of $\mathbb{R}^n$. *Annali dell'Universita' di Ferrara*, pages 1–26, 2015. (Not cited.)
- [A18] V. Milišić. Stability and convergence of discrete kinetic approximations to an initial-boundary value problem for conservation laws. *Proc. Amer. Math. Soc.*, 131(6) :1727–1737, 2003. (Not cited.)
- [A19] V. Milišić. Initial layer analysis for a linkage density in cell adhesion mechanisms. In *CIMPA School on Mathematical Models in Biology and Medicine*, volume 62 of *ESAIM Proc. Surveys*, pages 108–122. EDP Sci., Les Ulis, 2018. (Not cited.)
- [A20] V. Milišić. From delayed and constrained minimizing movements to the harmonic map heat equation. *J. Funct. Anal.*, 279(2) :50, 2020. Id/No 108520. (Not cited.)
- [A21] V. Milišić and D. Oelz. Space dependent adhesion forces mediated by transient elastic linkages : new convergence and global existence results. *J. Differential Equations*, 265(12) :6049–6082, 2018. (Not cited.)
- [A22] V. Milišić and A. Quarteroni. Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models. *M2AN Math. Model. Numer. Anal.*, 38(4) :613–632, 2004. (Not cited.)
- [A23] V. Milišić and G. Wainrib. Mathematical modeling of lymphocytes selection in the germinal center. *J. Math. Biol.*, 74(4) :933–979, 2017. (Not cited.)

Pré-publications de l'auteur

- [P1] I. Balelli, V. Milišić, and G. Wainrib. Branching random walks on binary strings for evolutionary processes, 2016. (Not cited.)
- [P2] M. Marulli, V. Milisic, and N. Vauchelet. Reduction of a model for sodium exchanges in kidney nephron, 2020. soumis. (Not cited.)

Bibliographie

- [1] Y. Achdou, P. Le Tallec, F. Valentin, and O. Pironneau. Constructing wall laws with domain decomposition or asymptotic expansion techniques. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, 151(1-2) :215–232, 1998. (Cited on page 41.)
- [2] Y. Achdou, O. Pironneau, and F. Valentin. Effective boundary conditions for laminar flows over periodic rough boundaries. *J. Comput. Phys.*, 147(1) :187–218, 1998. (Cited on pages 33 and 34.)
- [3] J. Alastruey, K. H. Parker, J. Peiró, and S. J. Sherwin. Lumped parameter outflow models for 1-D blood flow simulations : effect on pulse waves and parameter estimation. *Commun. Comput. Phys.*, 4(2) :317–336, 2008. (Cited on page 30.)
- [4] F. Alliot. *Étude des équations stationnaires de Stokes et Navier-Stokes dans des domaines extérieurs*. PhD thesis, CERMICS, École des Ponts ParisTech, 1998. (Cited on page 42.)
- [5] H. Amar and D. Givoli. Mixed-dimensional coupling for time-dependent wave problems using the Nitsche method. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 349 :213–250, 2019. (Cited on page 29.)
- [6] L. Ambrosio, N. Gigli, and G. Savaré. *Gradient flows in metric spaces and in the space of probability measures*. Lectures in Mathematics ETH Zürich. Birkhäuser Verlag, Basel, 2005. (Cited on pages 13 and 14.)
- [7] C. Amrouche, V. Girault, and J. Giroire. Weighted sobolev spaces and laplace’s equation in $\mathbb{R}^n$. *Journal des Mathématiques Pures et Appliquées*, 73 :579–606, January 1994. (Cited on pages 41 and 42.)
- [8] C. Amrouche, V. Girault, and J. Giroire. Dirichlet and Neumann exterior problems for the n-dimensional Laplace operator an approach in weighted sobolev spaces. *Journal des Mathématiques Pures et Appliquées*, 76 :55–81(27), January 1997. (Cited on pages 41 and 42.)
- [9] C. Amrouche and U. Razafison. The stationary Oseen equations in $\mathbb{R}^3$. An approach in weighted Sobolev spaces. *J. Math. Fluid Mech.*, 9(2) :211–225, 2007. (Cited on page 42.)
- [10] C. Amrouche and U. Razafison. Weighted Sobolev spaces for a scalar model of the stationary Oseen equations in $\mathbb{R}^3$. *J. Math. Fluid Mech.*, 9(2) :181–210, 2007. (Cited on page 42.)
- [11] C. Amrouche and U. Razafison. Isotropically and anisotropically weighted Sobolev spaces for the Oseen equation. In *Advances in mathematical fluid mechanics*, pages 1–24. Springer, Berlin, 2010. (Cited on page 42.)
- [12] I. Babuška. Solution of interface problems by homogenization. parts I and II. *SIAM J. Math. Anal.*, 7(5) :603–645, 1976. (Cited on pages 32 and 39.)
- [13] N. Bessonov, A. Sequeira, S. Simakov, Y. Vassilevskii, and V. Volpert. Methods of blood flow modelling. *Math. Model. Nat. Phenom.*, 11(1) :1–25, 2016. (Cited on page 30.)
- [14] E. Bonnetier and M. Vogelius. An elliptic regularity result for a composite medium with "touching" fibers of circular cross-section. *SIAM J. Math. Anal.*, 31 :651–677, 2000. (Cited on page 40.)
- [15] R. Borsche, R. M. Colombo, and M. Garavello. On the coupling of systems of hyperbolic conservation laws with ordinary differential equations. *Nonlinearity*, 23(11) :2749–2770, 2010. (Cited on page 29.)
- [16] R. Borsche, R. M. Colombo, and M. Garavello. Mixed systems : ODEs - balance laws. *J. Differential Equations*, 252(3) :2311–2338, 2012. (Cited on page 29.)

- [17] R. Borsche, R. M. Colombo, and M. Garavello. On the interactions between a solid body and a compressible inviscid fluid. *Interfaces Free Bound.*, 15(3) :381–403, 2013. (Cited on page 29.)
- [18] R. Borsche and J. Kall. High order numerical methods for networks of hyperbolic conservation laws coupled with ODEs and lumped parameter models. *J. Comput. Phys.*, 327 :678–699, 2016. (Cited on page 30.)
- [19] T. Z. Boulmezaoud. On the Laplace operator and on the vector potential problems in the half-space : an approach using weighted spaces. *Math. Methods Appl. Sci.*, 26(8) :633–669, 2003. (Cited on page 42.)
- [20] A. Bressan, S. Čanić, M. Garavello, M. Herty, and B. Piccoli. Flows on networks : recent results and perspectives. *EMS Surv. Math. Sci.*, 1(1) :47–111, 2014. (Cited on page 29.)
- [21] S. Čanić and E. Kim. Mathematical analysis of quasilinear effects in a hyperbolic model of blood flow through compliant axi-symmetric vessels. *Math. Meth. Appl. Sci.*, 26 :1161–186, 2003. (Cited on page 28.)
- [22] M. F. Carlier and D. Pantaloni. Control of actin assembly dynamics in cell motility. *J. Biol. Chem.*, 282(32) :23005–23009, Aug 2007. (Cited on page 3.)
- [23] C. Conca. Étude d’un fluide traversant une paroi perforée. I. Comportement limite près de la paroi. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 66(1) :1–43, 1987. (Cited on page 33.)
- [24] E. De Giorgi, A. Marino, and M. Tosques. Problems of evolution in metric spaces and maximal decreasing curve. *Atti Accad. Naz. Lincei Rend. Cl. Sci. Fis. Mat. Natur. (8)*, 68(3) :180–187, 1980. (Cited on page 13.)
- [25] N. S. De Silva and U. Klein. Dynamics of b cells in germinal centres. *Nature Reviews Immunology*, 15(3) :137–148, 2015. (Cited on page 24.)
- [26] P. Diaconis, R. L. Graham, and J. A. Morrison. Asymptotic analysis of a random walk on a hypercube with many dimensions. *Random Structures & Algorithms*, 1(1) :51–72, 1990. (Cited on page 21.)
- [27] M. Diaz and P. Casali. Somatic immunoglobulin hypermutation. *Current opinion in immunology*, 14(2) :235–240, 2002. (Cited on page 19.)
- [28] P. G. Doyle and J. L. Snell. Random walks and electric networks. *AMC*, 10 :12, 1984. (Cited on page 21.)
- [29] D. K. Dunn-Walters, A. Belevsky, H. Edelman, M. Banerjee, and R. Mehr. The dynamics of germinal centre selection as measured by graph-theoretical analysis of mutational lineage trees. *Clinical and Developmental Immunology*, 9(4) :233–243, 2002. (Cited on page 19.)
- [30] J. Faro and M. Or-Guil. How oligoclonal are germinal centers? a new method for estimating clonal diversity from immunohistological sections. *BMC Bioinformatics*, 14(Suppl 6) :S8, 2013. (Cited on page 21.)
- [31] R. Farwig and H. Sohr. Weighted L^q -theory for the Stokes resolvent in exterior domains. *J. Math. Soc. Japan*, 49(2) :251–288, 1997. (Cited on page 42.)
- [32] L. Formaggia, J. F. Gerbeau, F. Nobile, and A. Quarteroni. On the coupling of 3D and 1D Navier-Stokes equations for flow problems in compliant vessels. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 191(6-7) :561–582, 2001. (Cited on page 25.)
- [33] L. Formaggia, D. Lamponi, M. Tuveri, and A. Veneziani. Numerical modelling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameter description of the heart. Submitted. (Cited on pages 25 and 26.)

- [34] L. Formaggia, F. Nobile, A. Quarteroni, and A. Veneziani. Multiscale modelling of the circulatory system : a preliminary analysis. *Comput. Visual Sci.*, 2 :75–83, 1999. (Cited on pages 25 and 26.)
- [35] L. Formaggia, F. Nobile, A. Veneziani, and A. Quarteroni. Multiscale modelling of the circulatory system : a preliminary analysis. *Comput. Visual Sci.*, 2 :75–83, 1999. (Cited on page 26.)
- [36] L. Formaggia and A. Veneziani. Reduced and multiscale models for the human cardiovascular system. Technical report, PoliMI, Milan, June 2003. Collection of two lecture notes given at the VKI Lecture Series 2003-07, Brussels 2003. (Cited on page 26.)
- [37] V. Giovangigli, Z.-B. Yang, and W.-A. Yong. Relaxation limit and initial-layers for a class of hyperbolic-parabolic systems. *SIAM J. Math. Anal.*, 50(4) :4655–4697, 2018. (Cited on page 47.)
- [38] V. Girault. The gradient, divergence, curl and Stokes operators in weighted Sobolev spaces of $\mathbb{R}^3$. *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo Sect. IA Math.*, 39(2) :279–307, 1992. (Cited on page 42.)
- [39] V. Girault. The Stokes problem and vector potential operator in three-dimensional exterior domains : an approach in weighted Sobolev spaces. *Differential Integral Equations*, 7(2) :535–570, 1994. (Cited on page 42.)
- [40] J. Giroire. *Étude de quelques problèmes aux limites extérieurs et résolution par équations intégrales*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie-ParisVI, 1987. (Cited on page 41.)
- [41] A. D. Gitlin, Z. Shulman, and M. C. Nussenzweig. Clonal selection in the germinal centre by regulated proliferation and hypermutation. *Nature*, 2014. (Cited on pages 19 and 24.)
- [42] D. Gómez, M. Lobo, S. A. Nazarov, and E. Pérez. Spectral stiff problems in domains surrounded by thin bands : asymptotic and uniform estimates for eigenvalues. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 85(4) :598–632, 2006. (Cited on page 36.)
- [43] G. Gripenberg, S.-O. Londen, and O. Staffans. *Volterra integral and functional equations*, volume 34 of *Encyclopedia of Mathematics and its Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 1990. (Cited on page 7.)
- [44] B. Hanouzet. Espaces de Sobolev avec poids application au problème de Dirichlet dans un demi espace. *Rend. Sem. Mat. Univ. Padova*, 46 :227–272, 1971. (Cited on page 42.)
- [45] F. Harary, J. P. Hayes, and H.-J. Wu. A survey of the theory of hypercube graphs. *Computers & Mathematics with Applications*, 15(4) :277–289, 1988. (Cited on page 21.)
- [46] W. Jäger and A. Mikelić. On the boundary conditions at the contact interface between a porous medium and a free fluid. *Ann. Scuola Norm. Sup. Pisa Cl. Sci. (4)*, 23(3) :403–465, 1996. (Cited on page 41.)
- [47] W. Jäger and A. Mikelić. On the interface boundary condition of Beavers, Joseph, and Saffman. *SIAM J. Appl. Math.*, 60(4) :1111–1127, 2000. (Cited on page 40.)
- [48] W. Jäger and A. Mikelić. On the roughness-induced effective boundary condition for an incompressible viscous flow. *J. Diff. Equa.*, 170 :96–122, 2001. (Cited on pages 33, 34, 35, 36 and 40.)
- [49] W. Jäger and A. Mikelić. Couette flows over a rough boundary and drag reduction. *Commun. Math. Phys.*, 232(3) :429–455, 2003. (Cited on page 41.)
- [50] T. B. Kepler and A. S. Perelson. Cyclic re-entry of germinal center b cells and the efficiency of affinity maturation. *Immunology today*, 14(8) :412–415, 1993. (Cited on page 19.)
- [51] T. Köppl, B. Wohlmuth, and R. Helmig. Reduced one-dimensional modelling and numerical simulation for mass transport in fluids. *Internat. J. Numer. Methods Fluids*, 72(2) :135–156, 2013. (Cited on page 30.)

- [52] L. D. Kudrjavcev. An imbedding theorem for a class of functions defined in the whole space or in the half-space. I. *Mat. Sb. (N.S.)*, 69 (111) :616–639, 1966. (Cited on page 40.)
- [53] M. Kyed. Maximal regularity of the time-periodic linearized Navier-Stokes system. *J. Math. Fluid Mech.*, 16(3) :523–538, 2014. (Cited on pages 41 and 42.)
- [54] K. Laganà, G. Dubini, F. Migliavacca, R. Pietrabissa, G. Pennati, A. Veneziani, and A. Quarteroni. Multiscale modelling as a tool to prescribe realistic boundary conditions for the study of surgical procedures. *Biorheology*, 39 :359–364, 2002. (Cited on page 25.)
- [55] F. Li, S. D. Redick, H. P. Erickson, and V. T. Moy. Force measurements of the $\alpha 5 \beta 1$ integrin-fibronectin interaction. *Biophysical Journal*, 84(2) :1252 – 1262, 2003. (Cited on page 8.)
- [56] T.-T. Li. *Global classical solutions for quasilinear hyperbolic systems*. Masson, Paris, 1994. (Cited on page 28.)
- [57] J. Lions and E. Magenes. *Non-homogeneous boundary value problems and applications*, volume I of *Die Grundlehren der mathematischen Wissenschaften*. Springer-Verla, 1972. (Cited on page 33.)
- [58] I. C. MacLennan, C. G. de Vinuesa, and M. Casamayor-Palleja. B-cell memory and the persistence of antibody responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 355(1395) :345–350, 2000. (Cited on page 24.)
- [59] A. L. Madureira and F. Valentin. Asymptotics of the Poisson problem in domains with curved rough boundaries. *SIAM J. Math. Anal.*, 38(5) :1450–1473, 2006/07. (Cited on page 41.)
- [60] M. Meyer-Hermann. A mathematical model for the germinal center morphology and affinity maturation. *Journal of theoretical Biology*, 216(3) :273–300, 2002. (Cited on page 19.)
- [61] M. Meyer-Hermann, A. Deutsch, and M. Or-Guil. Recycling probability and dynamical properties of germinal center reactions. *Journal of Theoretical Biology*, 210(3) :265–285, 2001. (Cited on page 19.)
- [62] M. E. Meyer-Hermann, P. K. Maini, and D. Iber. An analysis of b cell selection mechanisms in germinal centers. *Mathematical Medicine and Biology*, 23(3) :255–277, 2006. (Cited on page 24.)
- [63] D. Mitsotakis, D. Dutykh, and Q. Li. Asymptotic nonlinear and dispersive pulsatile flow in elastic vessels with cylindrical symmetry. *Comput. Math. Appl.*, 75(11) :4022–4047, 2018. (Cited on page 30.)
- [64] D. Mitsotakis, D. Dutykh, Q. Li, and E. Peach. On some model equations for pulsatile flow in viscoelastic vessels. *Wave Motion*, 90 :139–151, 2019. (Cited on page 30.)
- [65] A. Mogilner. On the edge : modeling protrusion. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 18(1) :32–39, Feb 2006. (Cited on page 3.)
- [66] F. Nakamura, T. M. Osborn, C. A. Hartemink, J. H. Hartwig, and T. P. Stossel. Structural basis of filamin A functions. *J. Cell Biol.*, 179(5) :1011–1025, Dec 2007. (Cited on page 3.)
- [67] J. Nečas. *Les méthodes directes en théorie des équations elliptiques*. Masson et Cie, Éditeurs, Paris, 1967. (Cited on pages 33 and 40.)
- [68] M. S. Neuberger, M. K. Ehrenstein, N. Klix, C. J. Jolly, J. Yélamos, C. Rada, and C. Milstein. Monitoring and interpreting the intrinsic features of somatic hypermutation. *Immunological reviews*, 162(1) :107–116, 1998. (Cited on page 19.)
- [69] N. Neuss, M. Neuss-Radu, and A. Mikić. Effective laws for the poisson equation on domains with curved oscillating boundaries. *Applicable Analysis*, 85 :479–502, 2006. (Cited on pages 37 and 41.)
- [70] D. Oelz and C. Schmeiser. Derivation of a model for symmetric lamellipodia with instantaneous cross-link turnover. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 198(3) :963–980, 2010. cited By 3. (Cited on pages 1 and 4.)

- [71] D. Oelz, C. Schmeiser, and V. Small. Modelling of the actin-cytoskeleton in symmetric lamellipodial fragments. *Cell Adhesion and Migration*, 2 :117–126, 2008. (Cited on page 4.)
- [72] Y. Ofir and D. Givoli. DtN-based mixed-dimensional coupling using a boundary stress recovery technique. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 287 :31–53, 2015. (Cited on page 29.)
- [73] M. Olufsen, C. Peskin, K. W.Y., E. Pedersen, A. Nadim, and J. Larsen. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, 28 :1281–1299, 2000. (Cited on page 25.)
- [74] G. Peralta and G. Propst. Local well-posedness of a class of hyperbolic PDE-ODE systems on a bounded interval. *J. Hyperbolic Differ. Equ.*, 11(4) :705–747, 2014. (Cited on page 29.)
- [75] A. S. Perelson and G. Weisbuch. Immunology for physicists. *Rev. Mod. Phys.*, 69 :1219–1268, Oct 1997. (Cited on page 21.)
- [76] T. G. Phan, D. Paus, T. D. Chan, M. L. Turner, S. L. Nutt, A. Basten, and R. Brink. High affinity germinal center b cells are actively selected into the plasma cell compartment. *The Journal of experimental medicine*, 203(11) :2419–2424, 2006. (Cited on page 24.)
- [77] L. Preziosi and G. Vitale. A multiphase model of tumor and tissue growth including cell adhesion and plastic reorganization. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 21(9) :1901–1932, 2011. (Cited on page 8.)
- [78] C. Puelz, S. Čanić, B. Rivière, and C. G. Rusin. Comparison of reduced models for blood flow using Runge-Kutta discontinuous Galerkin methods. *Appl. Numer. Math.*, 115 :114–141, 2017. (Cited on page 29.)
- [79] A. Quarteroni, S. Ragni, and A. Veneziani. Coupling between lumped and distributed models for blood flow problems. *Comput. Visual Sci.*, 4 :111–124, 2001. (Cited on pages 25 and 26.)
- [80] A. Quarteroni, M. Tuveri, and A. Veneziani. Computational vascular fluid dynamics : problems, models and methods. *Comput. Visual Sci.*, 2 :163–197, 2000. (Cited on page 25.)
- [81] A. Quarteroni and A. Veneziani. Analysis of a geometrical multiscale model based on the coupling of pde’s and ode’s for blood flow simulations. *SIAM J. on Multiscale Model. Simul.*, 1(2) :173–195, 2003. (Cited on pages 25 and 26.)
- [82] U. Razafison. *Théorie L^p avec poids pour les équations d’Oseen dans des domaines non bornés*. PhD thesis, Université de Pau et des Pays de l’Adour, 2004. (Cited on page 42.)
- [83] U. Razafison. The stationary Navier-Stokes equations in 3D exterior domains. An approach in anisotropically weighted L^q spaces. *J. Diff. Eq.*, 245(10) :2785–2801, 2008. (Cited on page 42.)
- [84] W. Ruan, M. E. Clark, M. Zhao, and A. Curcio. Global solution to a hyperbolic problem arising in the modeling of blood flow in circulatory systems. *J. Math. Anal. Appl.*, 331(2) :1068–1092, 2007. (Cited on page 29.)
- [85] K. Sagawa, H. Suga, and N. K. *Instantaneous pressure-volume ratio of the ventricle versus instantaneous force-length relation of papillary muscle*, pages 99–105. Cardiovascular System Dynamics. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1978. (Cited on page 26.)
- [86] E. Sánchez-Palencia. *Nonhomogeneous media and vibration theory*, volume 127 of *Lecture Notes in Physics*. Springer-Verlag, Berlin, 1980. (Cited on page 38.)
- [87] J. Sauer. Extrapolation theorem on locally compact abelian groups. preprint. (Cited on pages 41 and 42.)

- [88] J. Sauer. Weighted resolvent estimates for the spatially periodic Stokes equations. *Ann. Univ. Ferrara*, pages 1–22, 2014. (Cited on page 42.)
- [89] A. Schallamach. A theory of dynamic rubber friction. *Wear*, 6(5) :375 – 382, 1963. (Cited on page 8.)
- [90] M. Shannon and R. Mehr. Reconciling repertoire shift with affinity maturation : the role of deleterious mutations. *The Journal of Immunology*, 162(7) :3950–3956, 1999. (Cited on page 23.)
- [91] S. Sherwin, L. Formaggia, J. Peiró, and V. Franke. Computational modelling of 1d blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system. To appear in *Int. J. Numer. Meth. Fluids (2003)*. (Cited on page 25.)
- [92] S. Sherwin, V. Franke, J. Peiró, and K. Parker. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. Submitted to *Journal of Engineering Mathematics*. (Cited on page 25.)
- [93] M. Shlomchik, P. Watts, M. Weigert, and S. Litwin. Clone : a monte-carlo computer simulation of b cell clonal expansion, somatic mutation, and antigen-driven selection. In *Somatic Diversification of Immune Responses*, pages 173–197. Springer, 1998. (Cited on page 23.)
- [94] N. Smith, A. Pullan, and P. Hunter. An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart. *SIAM J. Appl. Math.*, 62(3) :990–1018, 2001/02. (Cited on pages 25 and 26.)
- [95] J. L. Stephenson. Countercurrent transport in the kidney. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 7 :315–339, 1978. (Cited on page 44.)
- [96] N. Stergiopulos, D. Young, and T. Rogge. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J. Biomech.*, 25 :1477–1488, 1992. (Cited on page 25.)
- [97] H. Suda. Origin of friction derived from rupture dynamics. *Langmuir*, 17(20) :6045–6047, 2001. (Cited on page 8.)
- [98] N. Swerdlin, I. R. Cohen, and D. Harel. The lymph node b cell immune response : Dynamic analysis in-silico. *Proceedings of the IEEE*, 96(8) :1421–1443, 2008. (Cited on page 19.)
- [99] D. M. Tarlinton. Immunology : To affinity and beyond. *Nature*, 509(7502) :573–574, 2014. (Cited on page 19.)
- [100] J. M. Tas, L. Mesin, G. Pasqual, S. Targ, J. T. Jacobsen, Y. M. Mano, C. S. Chen, J.-C. Weill, C.-A. Reynaud, E. P. Browne, et al. Visualizing antibody affinity maturation in germinal centers. *Science*, 351(6277) :1048–1054, 2016. (Cited on page 24.)
- [101] S. C. Ti, C. T. Jurgenson, B. J. Nolen, and T. D. Pollard. Structural and biochemical characterization of two binding sites for nucleation-promoting factor WASp-VCA on Arp2/3 complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108(33) :E463–471, Aug 2011. (Cited on page 3.)
- [102] M. Tournus, A. Edwards, N. Seguin, and B. t. Perthame. Analysis of a simplified model of the urine concentration mechanism. *Netw. Heterog. Media*, 7(4) :989–1018, 2012. (Cited on pages 46 and 48.)
- [103] G. D. Victora. SnapShot : the germinal center reaction. *Cell*, 159(3) :700–700, Oct 2014. (Cited on page 19.)
- [104] G. D. Victora and M. C. Nussenzweig. Germinal centers. *Annual review of immunology*, 30 :429–457, 2012. (Cited on page 24.)
- [105] G. D. Victora, T. A. Schwickert, D. R. Fooksman, A. O. Kamphorst, M. Meyer-Hermann, M. L. Dustin, and M. C. Nussenzweig. Germinal center dynamics revealed by multiphoton microscopy with a photoactivatable fluorescent reporter. *Cell*, 143(4) :592–605, 2010. (Cited on page 23.)
- [106] M. Voit. Asymptotic distributions for the ehrenfest urn and related random walks. *Journal of Applied Probability*, pages 340–356, 1996. (Cited on page 21.)

- [107] M. Wabl, M. Cascalho, and C. Steinberg. Hypermutation in antibody affinity maturation. *Current opinion in immunology*, 11(2) :186–189, 1999. (Cited on page 19.)
- [108] P. Wang, C.-m. Shih, H. Qi, and Y.-h. Lan. A stochastic model of the germinal center integrating local antigen competition, individualistic t–b interactions, and b cell receptor signaling. *The Journal of Immunology*, page 1600411, 2016. (Cited on page 24.)
- [109] A. A. Weiser, N. Wittenbrink, L. Zhang, A. I. Schmelzer, A. Valai, and M. Or-Guil. Affinity maturation of b cells involves not only a few but a whole spectrum of relevant mutations. *International immunology*, 23(5) :345–356, 2011. (Cited on page 23.)
- [110] H. Xu, A. G. Schmidt, T. O'Donnell, M. D. Therkelsen, T. B. Kepler, M. A. Moody, B. F. Haynes, H.-X. Liao, S. C. Harrison, and D. E. Shaw. Key mutations stabilize antigen-binding conformation during affinity maturation of a broadly neutralizing influenza antibody lineage. *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics*, 83(4) :771–780, 2015. (Cited on page 23.)
- [111] T. Zenz, D. Mertens, R. Küppers, H. Döhner, and S. Stilgenbauer. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, Apr. 2010. (Cited on page 18.)
- [112] J. Zhang and E. I. Shakhnovich. Optimality of mutation and selection in germinal centers. *PLoS Comput Biol*, 6(6) :e1000800, 2010. (Cited on page 24.)
- [113] W. P. Ziemer. *Weakly differentiable functions*, volume 120 of *Graduate Texts in Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 1989. Sobolev spaces and functions of bounded variation. (Cited on page 47.)
- [114] C. Zong and G. Q. Xu. Observability and controllability analysis of blood flow network. *Math. Control Relat. Fields*, 4(4) :521–554, 2014. (Cited on pages 29 and 30.)

Modélisation et analyse mathématique de quelques systèmes biologiques

Résumé : On détaille ici les travaux effectués dans plusieurs directions de recherche différentes : motilité cellulaire, immunologie, écoulements sanguins.

Pour la motilité cellulaire, on s'intéresse aux mécanismes d'adhésion et leur consistance par rapport à certaines asymptotiques avec des termes de friction. On étudie un modèle minimal d'équation à retard (pour la position du site d'adhésion) couplé avec une équation structurée en âge (pour la densité des liaisons protéiques). On montre que ce modèle tend vers une équation différentielle ordinaire quand un petit paramètre ε tend vers zéro. Par la suite on a cherché comment étendre ces premiers résultats à des situations plus proche de la réalité du lamellipodium, sorte de moteur interne nécessaire à la motilité de la cellule.

En immunologie, on considère des modèles continus et discrets de division mutation et sélection, aussi bien d'un point de vue déterministe qu'aléatoire. Ces travaux ont été effectués dans le cadre de la thèse d'Irène Balelli, co-encadrée avec Gilles Wainrib et Hatem Zaag.

La présentation de mes travaux dans le contexte des écoulements sanguins continue le manuscrit et expose aussi bien des résultats concernant la modélisation et l'analyse mathématique du circuit artériel dans son ensemble que ceux qui traitent de l'écoulement sanguin autour d'un stent avec une attention portée à la description locale de la vitesse du sang.

Dans un dernier chapitre je présente les travaux relatifs à la thèse de Marta Marulli, Ces travaux portent sur la modélisation et l'analyse mathématique des échanges ioniques dans la boucle de Henle dans le rein. On étudie tant d'un point de vue mathématique que biologique la prise en compte de la couche épithéliale dans les tubules de la boucle.

Mots clés : Equations aux dérivées partielles, équations intégrales, équations structurées, chaînes de Markov discrètes, équation d'évolution parabolique, couche limite et initiale, développements asymptotiques, espaces à poids, équations hyperboliques

Modelling and mathematical analysis of some biological systems

Abstract : Here we detail the work carried out in several different research directions : cell motility, immunology, blood flows and kidney modelling.

For cellular motility, we are interested in the adhesion mechanisms and their consistency compared to some asymptotics with friction terms. We are studying a minimal delay equation model (for the position of the adhesion site) coupled with an age-structured equation (for the density of protein bonds). We show that this model tends to an ordinary differential equation when a small parameter ϵ tends to zero. Then we looked for ways to extend these first results to situations closer to the reality of the lamellipodium, a kind of engine internal necessary for the motility of the cell.

In immunology, we consider continuous and discrete models of mutation and selection division, both deterministically and randomly. This work was carried out in the part of Irene Balelli's thesis, co-supervised with Gilles Wainrib and Hatem Zaag.

The presentation of my work in the context of blood flows continues the manuscript and exposes both modeling and mathematical analysis of the arterial circuit as a whole as those who treat the blood flow around a stent with attention brought to the local description of blood speed.

In a final chapter I present the work relating to Marta Marulli's thesis, This work concerns the modeling and mathematical analysis of ion exchanges in the loop of Henle in the kidney. We study so much from a mathematical point of view that biological taking into account the epithelial layer in the tubules of the loop.

Key words : Partial differential equations, integral equations, structured equations, discrete Markov chains, parabolic evolution equation, boundary and initial layers, asymptotic expansions, weighted spaces, hyperbolic equations