

UNIVERSITÉ ABDELHAMID IBN BADIS-MOSTAGANEM
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET L'INFORMATIQUE
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES



Mémoire de fin d'étude

Spécialité : Modélisation, Contrôle et Optimisation

Thème

Modélisation et simulation du problème du gliome

Présenté par

SIDAHMED Soumia

Soutenu le 26/05/2015

Devant le jury

Melle	Présidente	Melle DIALA	MAB	U. MOSTAGANEM.
Mr	Examineur	M.BELHAMITI Omar	MCA	U. MOSTAGANEM.
Mme	Encadreur	MME ABLAOUI Naima	MAA	U. MOSTAGANEM.

Année universitaire 2014-2015

Table des matières

Remerciments	i
Introduction	1
1 L'évolution de cancer du Gliome	2
1.1 Introduction	2
1.2 Le Cerveau	3
1.3 Les tumeurs cérébrales	3
1.4 Les étapes de la croissance tumorale	4
1.4.1 Première étape : le stade avasculaire	4
1.4.2 Deuxième étape (L'angiogénèse)	5
1.5 Imagerie médicale et détection des tumeurs et autres cancers	5
1.6 traitements	6
2 Modélisation de l'évolution des gliomes	8
2.1 les outils de la modélisation	8
2.1.1 L'équation de la conservation	8
2.1.2 La loi de Darcy	9
2.1.3 La diffusion par chimiotaxie	9
2.2 Les hypothèses de la modélisation	9
2.3 Les cellules cancéreuses	10

2.3.1	Cellules proliférantes	11
2.3.2	Cellules invasives	12
2.3.3	Cellules nécrosées	12
2.3.4	Cellules saines	13
2.3.5	Conservation de la masse	13
2.3.6	Oxygène	14
2.3.7	Angiogenèse :	14
3	Méthode de résolution du modèle du gliome	16
3.1	La méthode des différences finies	16
3.2	La méthode des ondelettes de Legendre(<i>LWM</i>)	17
3.2.1	Les Polynômes de Legendre	17
3.2.2	Les ondelettes de Legendre	17
3.2.3	Approximation d'une fonction de $L^2([0, 1])$	18
3.2.4	La matrice opérantionnelle d'intégration	20
3.3	L'exposé de la méthode de résolution	22
3.3.1	Résolution de l'équation du premier type	22
3.3.2	Résolution de l'équation du deuxième type	24
3.4	Application à la résolution du modèle :	26
3.4.1	Découplage et quasi-linéarisation(DQL)	26
3.4.2	L'équation des cellules proliférentes	27
3.4.3	L'équation des cellules nécrosées	28
3.4.4	L'équation du liquide	28
3.4.5	L'équation des cellules invasives	30
3.4.6	L'équation de la concentration d'oxygène :	30
3.5	PROGRAMME	31
3.6	ANNEXES	34
	Conclusion	38
	Bibliographie	39

Remerciements

Je remercie tout d'abord mon dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la volonté durant toutes mes années d'études.

Mes sincères remerciements s'adressent à mon encadreuse Mm ABLAOUI Naima enseignante à l'université de Mostaganem.

Je voudrais remercier les membres du jury

Mes remerciements s'adressent également à tous mes enseignant(e)s en licence et en master

Je tiens à remercier particulièrement Bakkar Sara, Behlol Amina et spécialement MELLE HAKIKI Kheira et MELLE BOIZID Leila pour leur aide.

Je remercie infiniment tous les étudiants de ma promotion et en particulier de ma spécialité "Modélisation Contrôle et Optimisation" qui m'ont tant soutenu et encouragé.

Enfin un grand merci à ma famille SIDAHMED et surtout mon père, ma mère et mes frères Abdellah et Abd-el-karim.

INTRODUCTION

Un des enjeux actuel est de mieux comprendre certains phénomènes du vivant, en utilisant des outils mathématiques, informatiques et de modélisation.

Sachant que dans le corps humain, il y a plus de :

- 100000 types de protéines
- 300 types de cellules
- 4 types de tissus
- 12 systèmes différents : le système nerveux, respiratoire, cardiaque, digestif...etc.

cette modélisation est particulièrement difficile et délicate. Cependant, de nombreuses collaborations entre mathématiciens, informaticiens, médecins, biologistes et radiologues apportent sans cesse des améliorations sur des modèles existants, permettant ainsi de mieux comprendre ces phénomènes et par suite de mieux gérer certaines maladies.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la première partie de ce travail. On expliquera ce qu'est un Gliome, comment il évolue et on posera le modèle de cette évolution. C'est l'objet du premier et deuxième chapitre.

La seconde partie du travail (troisième chapitre), concerne la méthode de résolution du modèle.

Celle-ci est originale dans la mesure où elle combine entre :

- la méthode des différences finies pour approcher les dérivées temporelles,
- la méthode de décomposition en ondelettes de Legendre pour approcher les dérivées spatiales.

Il est malheureusement honête de dire que les progammes établis n'ont pas abouti et qu'aucune conclusion concernant la convergence "la bonne approximation" n'a pu être dégagée.

L'évolution de cancer du Gliome

1.1 Introduction

La biomathématique sous-entend l'association de deux sciences : la biologie et les mathématiques. De façon précise les biomathématiques sont constituées par l'ensemble des méthodes et techniques mathématiques, numériques et informatiques qui permettent d'étudier et de modéliser les phénomènes et processus biologiques. Il s'agit donc bien d'une science pluridisciplinaire que le mathématicien seul (ou le biologiste seul) est incapable de développer. Les biomathématiques ont des débouchés tant pratiques que théoriques dans de nombreux domaines comme la biologie des populations, la physiologie, la génomique, la pharmacologie etc.

Pratiquement tout phénomène est modélisable avec plus au moins de difficultés selon les données disponibles. Grâce aux méthodes d'approximation le modèle peut se ramener à un système :

- d'équations algébriques (linéaires ou non linéaires).
- d'équations différentielles, intégrales ou à dérivées partielles.

De nombreux systèmes biologiques sont constitués d'interaction entre deux ou plusieurs substances. Si l'on modélise l'évolution au cours du temps et dans l'espace, des concentrations ou des pressions partielles de ces substances, on est conduit à des systèmes aux dérivées partielles. Dans le cas d'une dimension de l'espace x on obtient des *EDP* du type :

$$\frac{\partial y}{\partial t}(t, x) = K \cdot \frac{\partial^2 y}{\partial x^2}(t, x) + C \cdot \frac{\partial}{\partial x}(Q, y) + f(y, z).$$

où y et z sont les concentrations de deux substances, K est un coefficient de diffusion, c est la constante de convection ou de transport, Q est le débit de convection et f est une fonction donnée qui décrit l'interaction entre les deux substances.

Des relations supplémentaires qui émanent de l'observation (conditions initiales et limites) sont nécessaires pour assurer l'unicité de la solution. On utilise aussi ce modèle pour l'étude quantitative des échanges gazeux respiratoires entre les alvéoles et les capillaires sanguins.

Exemples de modèles biomathématiques :

Maladies infectieuses, organisation spatiale et morphogenèse, modélisation de systèmes physiologiques, modélisation cellulaire et biologie moléculaire (modélisation et simulation du cancer) ... etc,

1.2 Le Cerveau

Définition 1.2.1 *Le cerveau est l'organe le plus important du corps humain. Protégé à l'intérieur des os du crâne, il est le centre de commandement du système nerveux. Il a donc le contrôle de tous les organes de l'organisme, des fonctions motrices et cognitives et de la production hormonale. Il est composé de cellules cérébrales, les neurones, qui reçoivent et transmettent les informations. Le cerveau est constitué de six lobes répartis en deux hémisphères. Le cerveau se nourrit de glucose pour fonctionner.*

Remarque 1.2.1 *HIPPOCRATE (460 – 370 av J.C) pensait que "le cerveau est le centre des sensations et de l'intelligence"*

1.3 Les tumeurs cérébrales

On commence par définir ce qu'est un cancer ou une tumeur maligne : il s'agit d'un amas de cellules, appelé tumeur, qui a muté et n'est plus sensible à la régulation de la division cellulaire. Moins sensibles aux signaux anti-croissance, voire sécrétant leur propres signaux de croissance, ces cellules se divisent de façon effrénée et anarchique, envahissant les tissus voisins.

Ces derniers sont asphyxiés ou écrasés et meurent. En effet la division des cellules cancéreuses nécessite beaucoup de nutriments et d'*oxygène*, aussi ces derniers en viennent à manquer aux

tissus sains. C'est une des raisons pour lesquelles la prise en compte des effets environnementaux est essentielle. La tumeur se développe jusqu'à envahir des tissus assurant un rôle vital pour le patient.

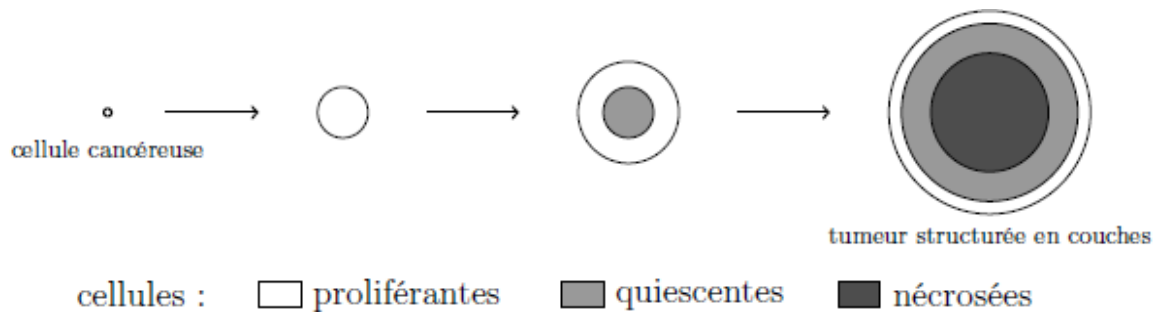
Le cancer est une des plus grandes causes de mortalité. Un très grand nombre de phénomènes interviennent dans le développement d'une tumeur, aussi les différentes interactions, telles que la division cellulaire (la *mitose*), l'*oxygène*, le sang, sont encore incomprises, voire inimaginées. La modélisation mathématique peut se révéler très utile pour l'étude et la compréhension de ces interactions. La modélisation de la division cellulaire est un élément clef de la position du modèle. Elle correspond à un cycle cellulaire régulé par divers facteurs. Si l'environnement est défavorable (hypoxie=manque d'oxygène, apport pauvre en nutriments, toxicité en raison de différentes thérapies), ce cycle est stoppé, la cellule est alors dite quiescente. Si cet état perdure, la cellule finit par mourir (apoptose ou nécrose). Les cellules malignes formant la tumeur sont moins sensibles à ces facteurs environnementaux et se divisent plus fréquemment que les cellules *saines*. L'augmentation du volume tumoral causée par ces mitoses entraîne un déplacement global des tissus.

1.4 Les étapes de la croissance tumorale

1.4.1 Première étape : le stade avasculaire

Dans un premier temps, la tumeur se nourrit des nutriments et de l'*oxygène*, c'est la phase avasculaire. Sa mesure ne dépasse pas quelques millimètre par l'imagerie médicale.

Les cellules se dévisent en permanence dans un milieu sain plein d'*oxygène*, ces cellules sont dites *proliférantes*, contrairement aux cellules *quiescentes* qui sont vivantes mais ne se divisent pas à cause du manque d'*oxygène* et des nutriments. Les cellules *quiescente* apparaissent en sein de la tumeur. Les cellules *proliférentes* périphériques consomment beaucoup plus les nutriment et l'*oxygène*, ne laissant rien pour les *quiescentes*. D'où l'apparition de cellules *nécrosées* formant le cœur de la tumeur. D'où la structure multi-couches ulistrée par l'image suivante :



1.4.2 Deuxième étape (L'angiogénèse)

Au début, la tumeur puise ses ressources dans son environnement.

A un certain moment, elle envoie des signaux chimiques pour attirer les cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins formant ainsi une néo-vascularisation qui lui fournit les différents nutriments nécessaires à sa croissance dont l'*oxygène*.

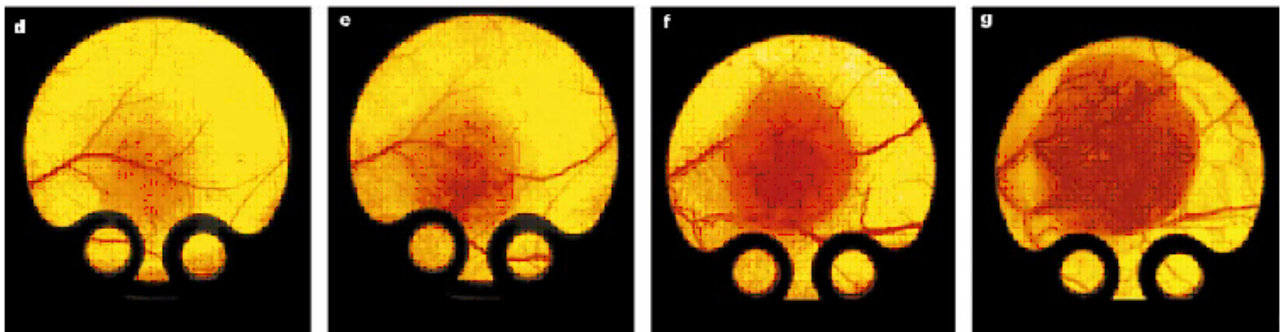


Figure 1.2 – Evolution de la vascularisation d'une tumeur (angiogénèse).

1.5 Imagerie médicale et détection des tumeurs et autres cancers

En imagerie par résonance magnétique (*IRM*), on emploie de puissantes forces magnétiques et des ondes radio-électriques pour produire des images détaillées en 3 dimensions d'organes, de tissus mous, d'os et de la plupart des autres structures internes du corps. Certains examens d'*IRM* requièrent un produit de contraste pour offrir des images plus claires. Les divers tissus réagissent différemment au courant magnétique, ce qui génère des images variées. On n'a pas recours aux rayonnements ionisants en *IRM*. On ne peut pas avoir recours à l'*IRM* si certains

dispositifs métalliques ont été installés dans le corps d'une personne (stimulateur cardiaque, cathéter ou pompe implantable, par exemple). La force magnétique est tellement puissante qu'elle peut endommager ou déplacer ces dispositifs. Dans la plupart des cas, la présence d'une prothèse articulaire, de pinces ou de vis chirurgicales n'empêche pas la pratique de cet examen. L'IRM est aussi appelée imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN).

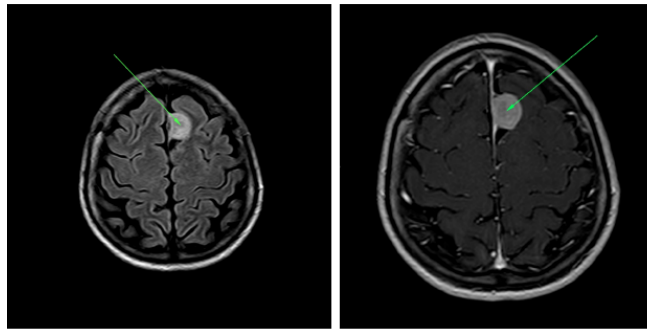


Figure 1.3 – IRM de tumeurs cérébrales.

1.6 traitements

On traite les gliomes de haut grade sustentoriels par la chirurgie. Le but de la chirurgie est toujours de retirer toute la tumeur ou le plus possible. La quantité de tumeur qui peut être retirée dépend grandement de son emplacement. Les tumeurs situées dans le cortex cérébral sont plus faciles à retirer complètement que celles situées dans d'autres régions de l'encéphale. Plus on peut retirer une grande partie de la tumeur, meilleur sera le résultat pour votre enfant. Chez les enfants âgés de plus de trois ans, la chirurgie est combinée à la radiothérapie et la chimiothérapie.

La radiothérapie est le traitement privilégié pour les enfants âgés de plus de trois ans. Dans toutes les recherches publiées au cours des 25 dernières années, on a utilisé le rayonnement. Les nouvelles percées technologiques permettent aux médecins de limiter les effets du rayonnement à la région concernée sans toucher au tissu cérébral normal qui l'entoure. On combine parfois le rayonnement à un type de médicaments appelés radiosensibilisateurs.

Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des gliomes de haut grade demeure imprécis. On n'a pas encore montré que la chimiothérapie procurait un avantage dans le traitement de

ce type de tumeur. Cependant, d'anciennes études laissent supposer qu'il existe un avantage et, par conséquent, bon nombre de médecins envisageront l'administration de chimiothérapie pendant et/ou après la radiothérapie. Si on administre de la chimiothérapie, on le fait habituellement dans le cadre d'un essai ou d'une étude clinique. Dans la pratique générale, certains enfants pourraient être sélectionnés et choisis pour l'utilisation de chimiothérapie dans le traitement de ce type de tumeur. On administre parfois des doses élevées de chimiothérapie dans le traitement de gliomes de haut grade.

Modélisation de l'évolution des gliomes

Dans ce chapitre, on décrit les différentes cellules cancéreuses et leur interaction avec l'environnement, ainsi que les outils permettant la modélisation de l'évolution des gliomes.

2.1 les outils de la modélisation

2.1.1 L'équation de la conservation

Lors de l'observation du mouvement d'un fluide, on s'intéresse à décrire sa vitesse V , sa pression P , sa masse volumique ρ et sa température T qui dépendent toutes de la position x et du temps t . Ces grandeurs doivent satisfaire les grands principes de la physique tels que le principe de la conservation de la masse qui se traduit par l'*EDP*.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, x) + \nabla(\rho \cdot V) = \text{Entrées} - \text{Sorties}.$$

En biologie, l'équation s'écrit

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, x) + \nabla(\rho \cdot V) = \text{Naissances} - \text{décès}.$$

2.1.2 La loi de Darcy

La loi de Darcy régissant l'écoulement stationnaire d'un fluide incompressible de viscosité μ à travers un milieu poreux de perméabilité K est :

$$V = -\frac{K}{\mu}\nabla p,$$

où V est la vitesse d'écoulement et ∇p est le gradient de la pression.

Lors d'un écoulement permanent, il y a conservation de la masse : $divV = 0$. On suppose qu'on soit en présence d'un milieu homogène, K est donc constant et isotherme, μ devient constant car μ est fonction de la température. On a donc :

$$div\left(-\frac{K}{\mu}\nabla(p)\right) = -\frac{K}{\mu}\nabla^2\nabla(p) = 0.$$

Si l'on pose : $\phi = -\frac{K}{\mu}\nabla(p)$ où ϕ est le potentiel d'écoulement, on trouve : $\nabla^2\phi = 0$, l'équation de Laplace.

2.1.3 La diffusion par chimiotaxie

La chimiotaxie est la faculté qu'ont les organismes capables de se mouvoir à être attirés ou repoussés par certaines substances chimiques, par exemple pour atteindre des zones fortement concentrées en nutriments ou au contraire pour s'éloigner de zones riches en toxines (voir [4]). Elle est exprimée par le terme :

$$div(-d\chi(q)\nabla q),$$

où d est la densité de la population déplacée, q est la densité du chimio-attracteur et $\chi(q)$ est la sensibilité du chimio-attracteur.

2.2 Les hypothèses de la modélisation

Pour écrire le modèle de l'évolution du gliome, on pose plusieurs hypothèses certaines sont réalistes et d'autres sont purement mathématiques.

Hypothèse 1 : le cerveau "domaine d'étude" est considéré comme un milieu borné et incompressible c'est à dire que la densité globale normalisée est constante (=1)

Hypothèse 2 : le grossissement de la tumeur est pris dans sa globalité, il est considéré comme le mouvement global de vitesse V , la mobilité des cellules *invasives* n'est pas prise en considération dans ce mouvement. P et Q n'ont aucune mobilité active, elles se contentent de suivre le mouvement global.

La mobilité supplémentaire de cellules *invasives* est modélisée par diffusion et chimiotaxie.

Hypothèse 3 : Le taux de mitose $m(C)$ est représenté par l'expression :

$$m(C) = \begin{cases} 1/\tau & \text{si } C > C_{inv}, \\ \left(\frac{C-C_{mit}}{C_{inv}-C_{mit}}\right) / \tau & \text{si } C_{inv} \geq C \geq C_{mit} = \frac{C_{hypoxia} + C_{inv}}{2}, \\ 0 & \text{si } C < C_{mit}, \end{cases}$$

le taux de division τ^{-1} a été pris constant, où C_{mit} est le seuil d'*oxygène* pour la transition du type *proliférant* vers le type *invasif*.

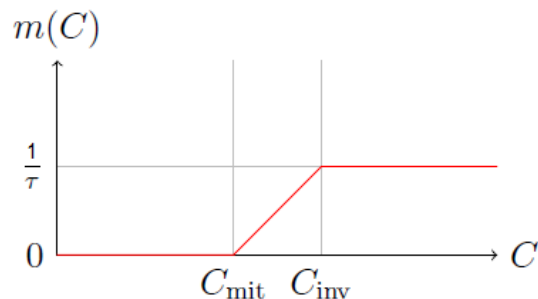


Figure 2.1 – Allure du taux de mitose $m(C)$

Les cellules *quiescentes* sont considérées comme étant des cellules *proliférantes* avec un taux de mitose nul.

Hypothèse 4 : L'augmentation du volume tumoral est compensé par :

- une perte de cellules *saines* mortes par apoptose par la circulation sanguine.
- une perte du liquide spinal.

2.3 Les cellules cancéreuses

On ne conserve plus que trois types cellulaires distincts : d'une part les cellules *proliférantes* qui se divisent lorsque l'environnement est favorable et sont peu mobiles et d'autres part les cellules *invasives*, mobiles mais non *proliférantes*. Quant aux cellules *nécrosées*, elles

permettent de retrouver le coeur *nécrosé* spécifique des tumeurs de haut grade. Les cellules *invasives* comme *proliférantes* suivent le mouvement global. La mitose des cellules *proliférantes* sera régulée par l'environnement. Les cellules *invasives* transiteront toujours directement vers l'état de cellule *proliférante* lorsque l'environnement sera favorable à la croissance tumorale. Cette mutation cellulaire est résumée dans le diagramme suivant :

On note le taux de mitose $m(c)$

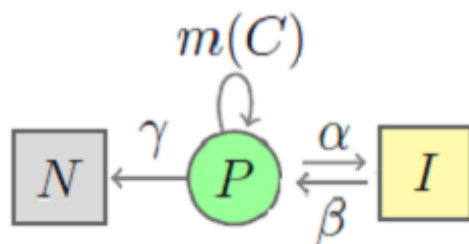


Figure 2.2 – Modélisation des cellules cancéreuses

2.3.1 Cellules proliférantes

Notons $P(t, x)$ $I(t, x)$ la densité des cellules *proliférantes* respectivement *invasives*, à l'instant $t \in \mathbb{R}^+$ et à la position $x \in [0, 1]$.

La loi de conservation de la matière pour les cellules *proliférantes* s'écrit

$$\partial_t P + \nabla(VP) = m(C)P - \alpha P + \beta I - \gamma f_{NP}P. \quad (2.3.1)$$

V c'est la vitesse.

– Le taux de transition des cellules *proliférantes* vers les cellules *invasives* :

$$\alpha(C) = \alpha_0 (1 - \tau m(C)) \tilde{H}(C_{inv} - C).$$

– Le taux de transition des cellules *invasives* vers les cellules *proliférantes* :

$$\beta(C) = \beta_0 \left(\tilde{H}(\Sigma_\beta - \Sigma) CI \right) p,$$

avec Σ la population cellulaire totale et p une variable aléatoire dépendant de la position.

– Taux de mortalité :

$$\gamma(C) = \frac{\tanh R(C - C_{\text{hypoxie}})}{2},$$

C_{hypoxie} est le seuil hypoxique et R un paramètre de lissage.

– La fonction seuil f_{NP} ne dépend que de la concentration en *oxygène* :

$$f_{NP} = \tilde{H}(C_{\text{hypoxie}} - C). \quad (2.3.2)$$

– La fonction régularisante de la fonction Heaviside est définie par :

$$\tilde{H}(x) = \frac{1 + \tanh(Rx)}{2},$$

la constante de raideur R étant prise égale à 500.

2.3.2 Cellules invasives

Ces cellules sont caractérisées par leur très forte mobilité. D'une part, il existe des directions privilégiées d'invasion, d'autre part les cellules *invasives* se diffusent vers les zones les plus *saines* et le long du gradient d'*oxygène*. Cette mobilité sera décrite à l'aide d'une équation de *diffusion* plus un terme exprimant le mouvement *chimiotaxique*.

$$\partial_t I + \nabla(VI) - \nabla(K_I \nabla I) + \eta \nabla((1 - I)I \nabla C) = -\beta I + \alpha P. \quad (2.3.3)$$

Le *tenseur de diffusion* reflète la structure cérébrale et est définie à l'aide d'un tenseur de référence K :

$$K_I = \lambda_i K;$$

$$K = (1 - (P + N))K_{\text{sain}} + (P + N)\lambda_{\text{tumeur}} Id,$$

avec λ_{tumeur} est une constante scalaire à déterminer.

2.3.3 Cellules nécrosées

On note $N(t, x)$ la densité des cellules *nécrosées* à l'instant $t \in \mathbb{R}^+$ et à la position $x \in [0, 1]$

$$\partial_t N + \nabla(VN) = \gamma f_{NP} P. \quad (2.3.4)$$

2.3.4 Cellules saines

A cela s'ajoutent les cellules gliales *saines*, les neurones, les autres espèces cellulaires, du *liquide* cérébro-spinal ... etc, regroupés sous l'appellation générique de *liquide*. Comme les cellules *invasives* infiltrent les tissus sains en se mélangeant au *liquide*, ce dernier devra subir un mouvement inverse pour compenser cette invasion. Mathématiquement, la *diffusion* et la *chimiotaxie* des cellules *invasives* seront donc compensées dans l'équation sur le *liquide* L .

On a l'équation qui décrit la densité $L(t, x)$ à l'instant $t \in \mathbb{R}^+$ et à la position $x \in [0, 1]$

$$\begin{aligned} \partial_t L + \nabla(VL) &= -\nabla(K_I \nabla I) + \eta \nabla \cdot ((1 - I) I \nabla C) \\ &\quad - \frac{L}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P dx. \end{aligned} \quad (2.3.5)$$

Où $\|L\|_1 = \int_0^1 L dx$ est la norme L^1 de L .

2.3.5 Conservation de la masse

Le caractère incompressible du cerveau choisi pour notre modèle se traduit par :

$$I + P + N + L = 1; \quad (2.3.6)$$

En sommant les équations de conservation pour chaque densité (eq (2.3.1), (2.3.3), (2.3.4) et (2.3.5)) la nouvelle équation satisfaite par la divergence de la vitesse est obtenue

$$\nabla \cdot V = \left(m(C) P - \frac{L}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P dx \right), \quad (2.3.7)$$

on ajoute la lois de Darcy

$$V = -K \nabla \pi,$$

tel que K est le *tenseur de diffusion*,

avec la condition de bord $-K \nabla \pi \cdot n_{[0,1]} = 0$.

2.3.6 Oxygène

la loi qui décrit la diffusion de la concentration en *oxygène* est

$$\begin{aligned}\partial_t C - \nabla \cdot (K_C \nabla C) &= -\delta_1 P + \delta_2 F_{a \text{ lim}} (C_{\text{max}} - C), \\ K_C &= \lambda_C K,\end{aligned}\tag{2.3.8}$$

où $F_{a \text{ lim}}$ est l'apport en *oxygène* par le fond diffus de capillaire et $-\delta_1 P$ la consommation en *oxygène* des cellules *proliférantes*.

Une condition de flux nul est encore une fois imposée à la frontière du cerveau :

$$K_C \nabla C \cdot n_{[0,1]} = 0.$$

2.3.7 Angiogenèse :

L'*angiogenèse* est le point le plus délicat à modéliser. En supposant que la variation par rapport au temps du quantificateur numérique de l'*angiogenèse*, noté ζ , est proportionnelle à la quantité $\|I\|_1$, et en prenant en considération la consommation des cellules *proliférantes*, on peut décrire l'évolution de ζ par l'équation différentielle

$$\partial_t \zeta = \frac{1}{\tau_2} \int_0^1 I dx - \frac{\zeta}{\tau_3} \int_0^1 P dx.\tag{2.3.9}$$

– Tableau du modèle du gliome : pour les paramètres biologiques

description	symbole
période de division	τ
taux de transition	α_0
	β_0
seuil de surpopulation	Σ_β
taux de mortalité	γ
seuils d'oxygène	C_0
	C_{inv}
	C_{max}
coefficient de chimiotaxie	η
apport en oxygène	δ_1
taux de consommation en oxygène	δ_2
vitesse de néo-vascularisation	τ_2
dégradation de la néo-vasculature	τ_3
densité maximale de la néo-vasculature	F_{max}
coefficients de diffusion	λ_{tumor}
	λ_i
	λ_C

Méthode de résolution du modèle du gliome

Dans ce chapitre on propose une méthode de résolution du système (2.3.1)-(2.3.8), en combinant entre la méthode des différences finies et la décomposition en ondelletes de Legendre.

3.1 La méthode des différences finies

Cette méthode consiste à approcher la dérivée de la fonction inconnue (du problème donné) en un point, par une somme finie des valeurs de cette inconnue U en un certain nombre de points. Ces points apparaissent lors du maillage du domaine dans lequel est vérifié le problème.

Par la définition de la limite on a l'approximation :

$$\frac{\partial U}{\partial t}(t, x) \simeq \frac{U(t + \Delta t, x) - U(t, x)}{\Delta t}, \quad (3.1.1)$$

(3.1.1) est appelé schéma au différence décentré à droite où (progressif), il sera utilisé pour approcher la dérivée temporelle qui apparait dans les équations de notre modèle.

On va utiliser d'autres schémas lors de certains calculs intermédiaires tels que :

Le schéma centré pour approcher la première dérivée spatiale

$$\frac{\partial U}{\partial x}(t, x) \simeq \frac{U(t, x + \Delta x) - U(t, x - \Delta x)}{2\Delta x}, \quad (3.1.2)$$

et le schéma centré pour approcher la deuxième dérivée

$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2}(t, x) \simeq \frac{U(t, x + \Delta x) - 2U(t, x) + U(t, x - \Delta x)}{\Delta x^2}. \quad (3.1.3)$$

3.2 La méthode des ondelettes de Legendre(LWM)

les ondelettes se sont imposées comme un outil puissant et récent en analyse mathématique et en plusieurs disciplines, on peut distinguer deux rôles principaux des ondelettes,

- outil mathématique d'analyse,
- outil de représentation des fonctions tel que la représentation d'un signal.

3.2.1 Les Polynômes de Legendre

Ils ont été introduits en 1784 par le mathématicien français *Adrien – Marie Legendre*(1752-1833)

Définition 3.2.1 *C'est le Polynôme, noté P_k de degré k défini sur le domaine $[-1, 1]$ par la relation récurrente suivante*

$$P_{k+2}(x) = \left(\frac{2k+3}{k+2}\right) x P_{k+1}(x) - \left(\frac{k+1}{k+2}\right) P_k(x), k \in \mathbb{N}, \quad (3.2.1)$$

avec

$$\begin{cases} P_0(x) = 1 \\ P_1(x) = x. \end{cases}$$

Ces polynômes vérifient la propriété très importante d'orthogonalité suivante :

$$\int_{-1}^1 P_m(x) P_n(x) dx = \begin{cases} 0 & \text{si } m \neq n \\ \frac{2}{2m+1} & \text{si } m = n, \end{cases} \quad (3.2.2)$$

3.2.2 Les ondelettes de Legendre

Définition 3.2.2 *les ondelettes sont une famille de fonctions construites à partir de la dilatation et translation d'une fonction unique Ψ dans l'espace $L^2(\mathbb{R})$ appelée ondelette mère.*

$$\begin{cases} \Psi_{a,b}(x) = |a|^{-\frac{1}{2}} \Psi\left(\frac{x-b}{a}\right) \\ a, b \in \mathbb{R}, a \neq 0. \end{cases} \quad (3.2.3)$$

Remarque 3.2.1 Lorsque le paramètre de dilatation a et de translation b varient de façon continue, on a une famille d'ondelettes continue. On parle d'une famille d'ondelettes discrète, si les paramètres a et b prennent des valeurs discrètes, par exemple :

$$\begin{cases} a = a_0^{-k}, a_0 > 1 \\ b = nb_0 a_0^{-k}, b_0 > 1, \end{cases}$$

pour n et k des entiers positifs.

Définition 3.2.3 les ondelettes de Legendre $\Psi_{n,k}(x) = \Psi(n, k, j, x)$ sont définies sur l'intervalle $[0, 1]$ par

$$\Psi_{n,k}(x) = \begin{cases} \sqrt{k + \frac{1}{2}} 2^{j/2} L_k(2^j x - 2n + 1) & \text{si } \frac{n-1}{2^{j-1}} \leq x < \frac{n}{2^{j-1}}, \\ 0 & \text{ailleurs,} \end{cases} \quad (3.2.4)$$

avec $n = 1, \dots, 2^{j-1}$ ($j \in \mathbb{N}^*$) représente le nombre de niveaux de la décomposition de l'intervalle $[0, 1]$ et $k = 0, \dots, n-1$ est le degré du polynôme de Legendre.

Remarque 3.2.2 1-le coefficient $\sqrt{k + \frac{1}{2}}$ assure l'orthonormalité de cette famille, c'est à dire :

$$\int_0^1 \Psi_{n,k}(x) \Psi_{n',k'}(x) dx = \delta_{nn'} \delta_{kk'}.$$

2- La famille d'ondelettes de Legendre (3.2.4) est obtenue par des translations et dilatation du polynôme de Legendre, avec le paramètre de dilatation $a = 2^{j-1}$ et le paramètre de translation $b = (2n - 1)2^{-j}$.

3.2.3 Approximation d'une fonction de $L^2([0, 1])$

Proposition 3.2.1 La famille d'ondelette $\{\Psi_{n,k}\}_{1 \leq n \leq 2^{j-1}, k \geq 0}$ (3.2.4) forme une base de $L^2([0, 1])$, c'est à dire que toute fonction f de cet espace peut s'écrire de la façon suivante

$$f(x) = \sum_{n=1}^{2^{j-1}} \sum_{k=0}^{+\infty} C_{n,k} \Psi_{n,k}(x), \quad (3.2.5)$$

avec $C_{n,k} = \langle f, \Psi_{n,k} \rangle$, tel que $\langle \cdot, \cdot \rangle$ désigne le produit scalaire dans $L^2([0, 1])$:

or

$$C_{nk} = \langle h(x), \Psi_{nk}(x) \rangle = \int_0^1 h(x) \Psi_{nk}(x) dx.$$

La preuve de cette proposition est démontrée dans l'annexe.

Pour des raisons techniques on tronque la série (3.2.5), on obtient

$$f(x) \simeq \sum_{n=1}^{2^{j-1} nc-1} \sum_{k=0}^{nc-1} C_{n,k} \Psi_{n,k}(x) = C^\top \Psi(x), \quad (3.2.6)$$

où C et $\Psi(x)$ sont des vecteurs de dimension $2^{j-1}nc$ donnés par

$$C = [C_{1,0}, C_{1,1}, \dots, C_{1,nc-1}, C_{2,0}, \dots, C_{2,nc-1}, \dots, C_{2^{j-1},0}, \dots, C_{2^{j-1},nc-1}]^\top,$$

$$\Psi(x) = [\Psi_{1,0}(x), \dots, \Psi_{1,nc-1}(x), \Psi_{2,0}(x), \dots, \Psi_{2,nc-1}(x), \dots, \Psi_{2^{j-1},0}(x), \dots, \Psi_{2^{j-1},nc-1}(x)]^\top. \quad (3.2.7)$$

A titre d'exemple, on peut écrire la fonction $f(x) = 1$ dans la base d'ondelette de Legendre (3.2.4)

En effet

$$1 \approx \sum_{n=0}^{2^{j-1} nc-1} \sum_{k=0}^{nc-1} C_{n,k} \Psi_{n,k}(x) = C^\top \Psi(x),$$

alors,

$$C_{n,k} = \langle 1, \Psi_{n,k} \rangle_{L^2(0,1)} = \int_0^1 \Psi_{n,k}(s) ds.$$

Pour illustration, on prend $j = 2$, $nc = 3$ on trouve

$$\left\{ \begin{array}{l} \Psi_{10}(x) = \sqrt{2} \\ \Psi_{11}(x) = \sqrt{6}(4x - 1) \\ \Psi_{12}(x) = \sqrt{10} \left(\frac{3}{2}(4x - 1)^2 - \frac{1}{2} \right) \end{array} \right. \quad \text{sur } \left[0, \frac{1}{2} \right], \quad (3.2.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \Psi_{20}(x) = \sqrt{2} \\ \Psi_{21}(x) = \sqrt{6}(4x - 3) \\ \Psi_{22}(x) = \sqrt{10} \left(\frac{3}{2}(4x - 3)^2 - \frac{1}{2} \right), \end{array} \right. \quad \text{sur } \left[\frac{1}{2}, 1 \right] \quad (3.2.9)$$

$$\begin{cases} C_{10} = \int_0^1 \Psi_{10}(x) dx = \frac{\sqrt{2}}{2} \\ C_{11} = \int_0^1 \Psi_{11}(x) dx = 0 \\ C_{12} = \int_0^1 \Psi_{12}(x) dx = 0 \end{cases},$$

$$\begin{cases} C_{20} = \int_0^1 \Psi_{20}(x) dx = \frac{\sqrt{2}}{2} \\ C_{21} = \int_0^1 \Psi_{21}(x) dx = 0 \\ C_{22} = \int_0^1 \Psi_{22}(x) dx = 0 \end{cases},$$

Ainsi

$$1 = \left[\frac{\sqrt{2}}{2}, 0, 0, \frac{\sqrt{2}}{2}, 0, 0 \right]^\top \Psi(x).$$

3.2.4 La matrice opérantionnelle d'intégration

Razzaghi M. et yousefi S. sont le premiers qui ont établi la matrice opérantionnelle d'intégration.

Il s'agit d'intégrer sur l'intervalle $[0, x]$ la fonction vectorielle $\Psi(x)$ définie en (3.2.7).

Par l'égalité :

$$\int_0^x \Psi(t) dt = P_{int} \Psi(x), \quad (3.2.10)$$

on détermine P_{int} qui est la matrice opérantionnelle d'intégration de dimension $(2^{j-1}nc) \times (2^{j-1}nc)$.

Pour le calcul de cette matrice, on prend $nc = 3$ et $k = 2$, on intègre (3.2.8) et (3.2.9) sur $[0, x]$,

$$\begin{aligned} \int_0^x \Psi_{10}(t) dt &= \begin{cases} \sqrt{2}x & \text{si } 0 \leq x < \frac{1}{2} \\ \frac{\sqrt{2}}{2} & \text{si } \frac{1}{2} \leq x < 1, \end{cases} \\ &= \frac{1}{4} \Psi_{10} + \frac{\sqrt{2}}{4\sqrt{6}} \Psi_{11} + \frac{1}{2} \Psi_{20} \\ &= \left[\frac{1}{4}, \frac{\sqrt{2}}{4\sqrt{6}}, 0, \frac{1}{2}, 0, 0 \right]^\top \Psi_6(x) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\int_0^x \Psi_{11}(t) dt &= \begin{cases} 2\sqrt{6}x^2 - \sqrt{6}x & \text{si } 0 \leq x < \frac{1}{2} \\ 0 & \text{si } \frac{1}{2} \leq x < 1 \end{cases} \\
&= -\frac{\sqrt{3}}{12}\Psi_{10} + \frac{\sqrt{3}}{12\sqrt{5}}\Psi_{12} \\
&= \left[-\frac{\sqrt{3}}{12}, 0, \frac{\sqrt{3}}{12\sqrt{5}}, 0, 0, 0 \right]^T \Psi_6(x).
\end{aligned}$$

$$\int_0^x \Psi_{12}(t) dt = -\frac{\sqrt{5}}{20\sqrt{3}}\Psi_{11} = \left[0, \frac{-\sqrt{5}}{20\sqrt{3}}, 0, 0, 0, 0 \right]^T \Psi_6(x).$$

$$\begin{aligned}
\int_0^x \Psi_{20}(t) dt &= \int_0^x \sqrt{2}L_0(4t-1) dt \\
&= \frac{1}{4}\Psi_{20} + \frac{\sqrt{2}}{4\sqrt{6}}\Psi_{21} = \left[0, 0, 0, \frac{1}{4}, \frac{\sqrt{2}}{4\sqrt{6}}, 0 \right]^T \Psi_6(x).
\end{aligned}$$

$$\int_0^x \Psi_{21}(t) dt = -\frac{\sqrt{3}}{12}\Psi_{20} + \frac{\sqrt{3}}{12\sqrt{5}}\Psi_{22} = \left[0, 0, 0, \frac{-\sqrt{3}}{12}, 0, \frac{\sqrt{3}}{12\sqrt{5}} \right]^T \Psi_6(x).$$

$$\int_0^x \Psi_{22}(t) dt = -\frac{\sqrt{5}}{20\sqrt{3}}\Psi_{21} = \left[0, 0, 0, 0, \frac{-\sqrt{5}}{20\sqrt{3}}, 0 \right]^T \Psi_6(x).$$

Alors,

$$\int_0^x \Psi_{6 \times 1}(t) dt = P_{int \ 6 \times 6} \Psi_6(x),$$

Avec

$$P_{int \ 6 \times 6} = \begin{pmatrix} L_{3 \times 3} & F_{3 \times 3} \\ 0_{3 \times 3} & L_{3 \times 3} \end{pmatrix},$$

où

$$L_{3 \times 3} = \begin{pmatrix} 1 & \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{6}} & 0 \\ -\frac{\sqrt{3}}{3} & 0 & \frac{\sqrt{3}}{3\sqrt{5}} \\ 0 & \frac{\sqrt{5}}{5\sqrt{3}} & 0 \end{pmatrix},$$

et

$$F_{3 \times 3} = \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

En général, on obtient

$$P_{int} = \frac{1}{2^j} \begin{pmatrix} L & F & F & F & \dots & F \\ 0 & L & F & F & \dots & F \\ 0 & 0 & L & F & \dots & F \\ 0 & 0 & 0 & L & F & F \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & L \end{pmatrix} \quad (3.2.11)$$

avec,

$$L = \begin{pmatrix} 1 & \frac{\sqrt{3}}{3} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\frac{\sqrt{3}}{3} & 0 & \frac{\sqrt{5} \times \sqrt{3}}{5 \times 3} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\frac{\sqrt{5} \times \sqrt{3}}{5 \times 3} & 0 & \frac{\sqrt{7} \times \sqrt{5}}{7 \times 5} & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\sqrt{7} \times \sqrt{5}}{7 \times 5} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \frac{\sqrt{2k+1} \sqrt{2k-1}}{(2k+1)(2k-1)} \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\frac{\sqrt{2k+1} \sqrt{2k-1}}{(2k+1)(2k-1)} & 0 \end{pmatrix}$$

et

$$F = \begin{pmatrix} 2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}.$$

L et F sont deux matrices carrées de dimension $(nc \times nc)$.

3.3 L'exposé de la méthode de résolution

On remarque que les équations de notre modèle se ramènent toutes à deux types d'EDP

- l'équation de type (3.3.1) pour les cellules *proliférentes*, *nécrosés* et *liquide*, qui une équation d'ordre 1 en temps et en espace.
- l'équation de type (3.3.13) pour les cellules *invasives* et la *concentration de l'oxygène*. Celle ci par contre est d'ordre 2 en espace.

3.3.1 Résolution de l'équation du premier type

–

$$\frac{\partial U(t, x)}{\partial t} + c_v \frac{\partial U}{\partial x}(t, x) = aU(t, x) + A, \quad x \in \Omega = [0, 1] \text{ et } t \in [0, T]. \quad (3.3.1)$$

Où c_v , a et A sont des coefficients à déterminer pour chaque type cellulaire avec la condition initiale

$$U(0) = U_0, \quad (3.3.2)$$

$U(t, x)$: le vecteur inconnu

On utilise le schéma progressif pour approcher la dérivée première par rapport au temps.

On choisit un pas de temps Δt et on pose $t_{n+1} = t_n + \Delta t$

$$\frac{\partial U(t_n, x)}{\partial t} \simeq \frac{U(t_{n+1}, x) - U(t_n, x)}{\Delta t}. \quad (3.3.3)$$

L'équation (3.3.1) en tout point (t_n, x) devient

$$U(t_{n+1}, x) = (1 + a\Delta t)U(t_n, x) - \Delta t c_v \frac{\partial U}{\partial x}(t_n, x) + \Delta t A. \quad (3.3.4)$$

Pour résoudre l'équation (3.3.4), on utilise la décomposition à base d'ondelettes de Legendre (3.2.6).

On pose alors

$$\frac{\partial U(t_n, x)}{\partial x} = C_U^T(t_n) \Psi(x). \quad (3.3.5)$$

On intègre (3.3.5) sur $[0, x)$, on trouve

$$\begin{aligned} \int_0^x \frac{\partial U(t_n, s)}{\partial s} ds &= \int_0^x C_U^T(t_n) \Psi(s) ds. \\ U(t_n, x) - U(t_n, 0) &= C_U^T(t_n) P_{int} \Psi(x). \\ U(t_n, x) &= C_U^T(t_n) P_{int} \Psi(x) + U(t_n, 0). \end{aligned} \quad (3.3.6)$$

En injectant (3.3.5) et (3.3.6) dans (3.3.4) on obtient

$$\begin{aligned} C_U^T(t_{n+1}) P_{int} \Psi(x) &= C_U^T(t_n) [(1 + a\Delta t) P_{int} - c_v \Delta t] \Psi(x) \\ &\quad - (1 + a\Delta t) U(t_n, 0) + \Delta t A + U(t_{n+1}, 0). \end{aligned} \quad (3.3.7)$$

Cette dernière égalité est équivalente par transposé à la formule :

$$\begin{aligned} \Psi^T(x) P_{int}^T C_U(t_{n+1}) &= \Psi^T(x) [(1 + a\Delta t) P_{int}^T - c_v \Delta t] C_U(t_n) \\ &\quad - (1 + a\Delta t) U(t_n, 0) + \Delta t A + U(t_{n+1}, 0). \end{aligned} \quad (3.3.8)$$

En posant

$$B = \Psi^T(x) P_{int}^T \quad (3.3.9)$$

$$M_U = \Psi^T(x) [(1 + a\Delta t) P_{int}^T - c_v \Delta t I], \quad (3.3.10)$$

et

$$F_U = -(1 + a\Delta t) U(t_n, 0) + \Delta t A + U(t_{n+1}, 0), \quad (3.3.11)$$

résoudre (3.3.8) revient à résoudre la formule suivante :

$$BC_U(t_{n+1}) = M_U C_U(t_n) + F_U, \quad (3.3.12)$$

où B , M_U et C_U sont trois vecteurs d'ordre $2^{j-1}nc$ et F_U est un scalaire.

3.3.2 Résolution de l'équation du deuxième type

On considère l'équation aux dérivées partielles d'ordre 2 pour l'espace suivante :

$$\begin{aligned} \frac{\partial U(t, x)}{\partial t} + sc_v \frac{\partial U}{\partial x}(t, x) - K_U \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}(t, x) &= bU(t, x) + B, \\ x \in \Omega = [0, 1] \text{ et } t \in [0, T], \end{aligned} \quad (3.3.13)$$

pour la dérivée partielle d'ordre 1 par rapport au temps, on utilise la formule (3.3.3).

L'équation

$$\begin{aligned} U(t_{n+1}, x) &= (1 + b\Delta t) U(t_n, x) - sc_v \Delta t \frac{\partial U}{\partial x}(t_n, x) \\ &\quad + K_U \Delta t \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}(t_n, x) + \Delta t B, \\ x \in \Omega = [0, 1] \text{ et } \forall n \geq 0. \end{aligned} \quad (3.3.14)$$

Pour résoudre l'équation (3.3.14), on utilise la décomposition à base d'ondelettes de Legendre (3.2.6).

On pose alors

$$\frac{\partial^2 U(t_n, x)}{\partial x^2} = C_U^T(t_n) \Psi(x). \quad (3.3.15)$$

On intègre (3.3.15) sur le domaine $[0, x]$, on trouve

$$\begin{aligned} \frac{\partial U(t_n, x)}{\partial x} - \frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x} &= C_U^T(t_n) P_{int} \Psi(x), \\ \frac{\partial U(t_n, x)}{\partial x} &= C_U^T(t_n) P_{int} \Psi(x) + \frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x}. \end{aligned} \quad (3.3.16)$$

Une deuxième intégration donne :

$$\begin{aligned} U(t_n, x) - U(t_n, 0) &= C_U^T(t_n) P_{int}^2 \Psi(x) + \frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x} x \\ U(t_n, x) &= C_U^T(t_n) P_{int}^2 \Psi(x) + \frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x} x + U(t_n, 0), \end{aligned} \quad (3.3.17)$$

le terme $\frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x}$ est inconnu et pour régler ce problème, on remplace x par 1 dans l'équation (3.3.17), on obtient :

$$\frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x} = U(t_n, 1) - C_U^T(t_n) P_{int}^2 \Psi(1) - U(t_n, 0). \quad (3.3.18)$$

En injectant (3.3.15), (3.3.16), (3.3.17) et (3.3.18) dans (3.3.14) on obtient

$$\begin{aligned} &C_U^T(t_{n+1}) P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1)) + (U(t_{n+1}, 1) - U(t_{n+1}, 0))x + U(t_{n+1}, 0) \\ &= (1 + b\Delta t) [C_U^T(t_n) P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1))] + (1 + b\Delta t) [U(t_n, 1) - U(t_n, 0)] x \\ &+ (1 + b\Delta t) U(t_n, 0) - sc_v [C_U^T(t_n) P_{int}^2 (\Psi(x) - P_{int} \Psi(1))] \\ &- sc_v (U(t_n, 1) - U(t_n, 0)) + K_U \Delta t C_U^T(t_n) \Psi(x) + \Delta t B, \\ &x \in [0, 1] \text{ et } \forall n \geq 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_U^T(t_{n+1}) P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1)) &= C_U^T(t_n) [(1 + b\Delta t) P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1))] \\ &- C_U^T [sc_v \Delta t P_{int} (\Psi(x) - P_{int} \Psi(1)) + K_U \Delta t \Psi(x)] \\ &+ (1 + b\Delta t) [x (U(t_n, 1) - U(t_n, 0)) + U(t_n, 0)] \\ &- sc_v \Delta t (U(t_n, 1) - U(t_n, 0)) - x (U(t_{n+1}, 1) - U(t_{n+1}, 0)) \\ &+ \Delta t B - U(t_{n+1}, 0), \\ &x \in [0, 1] \text{ et } \forall n \geq 0, \end{aligned} \quad (3.3.19)$$

on pose

$$E = (\Psi(x) - x\Psi(1))^T (P_{int}^2)^T \quad (3.3.20)$$

$$M_U^T = (1 + b\Delta t) P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1)) - sc_v \Delta t P_{int} (\Psi(x) - P_{int}\Psi(1)) + K_U \Delta t \Psi(x) \quad (3.3.21)$$

$$\begin{aligned} F_U = & (1 + b\Delta t) [x(U(t_n, 1) - U(t_n, 0)) + U(t_n, 0)] - sc_v \Delta t \frac{\partial U(t_n, 0)}{\partial x} \\ & + \Delta t B - \frac{\partial U(t_{n+1}, 0)}{\partial x} x - U(t_{n+1}, 0). \end{aligned} \quad (3.3.22)$$

On fait la transposé de l'équation (3.3.19) et en injectant (3.3.20), (3.3.21) et (3.3.22) dans cette équation on obtient :

$$EC_U(t_{n+1}) = M_U C_U(t_n) + F_U, \quad (3.3.23)$$

où E , M_U et C_U sont trois vecteurs d'ordre $2^{j-1}nc$ et F_U est un scalaire.

3.4 Application à la résolution du modèle :

3.4.1 Découplage et quasi-linéarisation(DQL)

Les différentes équations de notre modèle sont couplées et non linéaires. Après approximation de la dérivée temporelle par un schéma aux différences finies, elles se ramènent au type

$$\begin{cases} \partial_x U_i = f_i(x, U_1, U_2, U_3), i = 1, 2, 3 \\ \partial_x^2 U_i = f_i(x, U_1, U_2, \partial_x U_1, \partial_x U_2), i = 1, 2 \end{cases}$$

On applique pour le découplage du système, la méthode de la quasi-linéarisation [10] qui consiste à prendre (choisir) les termes non linéaires à l'étape k . La technique itérative de découplage et linéarisation permet de calculer l'itération $k+1$, en transformant les équations décrivant l'évolution du gliome en un système découplé et linéaire, en écrivant ce système sous la forme variationnelle par le schéma le plus simple :

$$\begin{cases} (\partial_x U_i)^{(k+1)} = f_i(x, U_1^{(k)}, U_2^{(k)}, U_3^{(k)}), i = 1, 2, 3 \\ (\partial_x^2 U_i)^{(k+1)} = f_i(x, U_1^{(k)}, U_2^{(k)}, (\partial_x U_1)^{(k)}, (\partial_x U_2)^{(k)}), i = 1, 2. \end{cases}$$

En démarant d'un profil initial $(U_i)^{(0)}$, l'itération $k+1$ est obtenue en fonction de l'itération k en appliquant la méthode exposée en [3.3].

On s'arrêtera dès que l'erreur, $\left\| \left(U_i^{(k+1)} - U_i^{(k)} \right)_i \right\|$, est inférieure à une tolérance donnée.

3.4.2 L'équation des cellules proliférentes

L'équation (2.3.1) qui décrit l'évolution des cellules *proliférentes* se réécrit ($U = P$)

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(t_n, x)}{\partial t} + \nabla (P(t_n, x) V(t_n, x)) &= \alpha_1 P(t_n, x) \\ &+ \beta_1 I(t_n, x), \end{aligned} \quad (3.4.1)$$

Où $\alpha_1 = m(c) - \alpha - \gamma f_{NP}$.

Le terme

$$\nabla (P(t_n, x) V(t_n, x)) = \frac{\partial V}{\partial x}(t_n, x) P(t_n, x) + V(t_n, x) \frac{\partial P(t_n, x)}{\partial x}.$$

En appliquant le schéma (3.1.2) pour $\frac{\partial V}{\partial x}(t_n, x)$, on obtient

$$\nabla (V(t_n, x) P(t_n, x)) \simeq \frac{V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} P(t_n, x) + V(t_n, x) \frac{\partial P(t_n, x)}{\partial x}.$$

L'équation (3.4.1) devient

$$\frac{\partial P(t_n, x)}{\partial t} + V(t_n, x) \frac{\partial P(t_n, x)}{\partial x} = \left(\alpha_1 - \frac{V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \right) P(t_n, x) + \beta_1 I(t_n, x), \quad (3.4.2)$$

qui est (après application du découplage par quasi-linéarisation) du type de l'équation (3.3.4)

avec $c_v = V(t_n, x)$, $a = \alpha_1 - \frac{V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x}$ et $A = \beta_1 I(t_n, x)$,

Remarque 3.4.1 la quantité $V(t_n, x)$, $I(t_n, x)$ sont prises à l'itération précédente et donc considérées constantes.

La résolution de l'équation (3.4.2), revient à la résolution d'une équation de type

$$BC_P(t_{n+1}) = M_P C_P(t_n) + F_P \quad (3.4.3)$$

Où B est donné par la formule (3.3.9),

$$M_P = \Psi^T(x) \left[P_{int} \left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x + \Delta x) + \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x - \Delta x) + \Delta t \alpha_1 \right) - \Delta t V(t_n, x) \right]^T,$$

et

$$F_P = \left[\left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x + \Delta x) + \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x - \Delta x) + \Delta t \alpha_1 \right) P(t_n, 0) + \Delta t \beta_1 I(t_n, x) + P(t_{n+1}, 0) \right].$$

3.4.3 L'équation des cellules nécrosées

Pour $U = N$ on obtient

$$BC_N(t_{n+1}) = M_N C_N(t_n) + F_N, \quad (3.4.4)$$

tel que

$$M_N = \Psi^T(x) \left[\left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x + \Delta x) + \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x - \Delta x) \right) P_{int} - \Delta t V(t_n, x) \right]^T,$$

et

$$F_N = \left[\left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x + \Delta x) + \frac{\Delta t}{2\Delta x} V(t_n, x - \Delta x) \right) N(t_n, 0) + \Delta t \gamma f_{NPP} - N(t_{n+1}, 0) \right]^T.$$

3.4.4 L'équation du liquide

On rappelle que cette équation est :

$$\begin{aligned} \frac{\partial L(t_n, x)}{\partial t} + \nabla(V(t_n, x) L(t_n, x)) &= \left(\frac{-1}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P(t_n, x) dx \right) L(t_n, x) \\ &+ \eta \nabla((1 - I(t_n, x)) I(t_n, x) \nabla C(t_n, x)) \\ &- \nabla(K_I \nabla I(t_n, x)). \end{aligned} \quad (3.4.5)$$

Après application des schémas (3.1.2) et (3.1.3), le dernier terme de cette équation est approché par :

$$\begin{aligned} \eta \nabla((1 - I) I \nabla C(t_n, x)) - \nabla(K_I \nabla I(t_n, x)) &\simeq \eta (1 - 2I(t_n, x)) \left(\frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \right) \\ &+ \eta (1 - I(t_n, x)) I(t_n, x) \\ &\cdot \left(\frac{C(t_n, x + \Delta x) - 2C(t_n, x) + C(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \\ &- K_I \left(\frac{I(t_n, x + \Delta x) - 2I(t_n, x) + I(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \end{aligned}$$

L'équation du liquide se remène à l'EDP du type (3.3.1) avec :

$$c_v = V(t_n, x),$$

$$a = \left(\frac{V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} - \alpha_2 \right)$$

et

$$\begin{aligned} A = & \eta(1 - 2I(t_n, x)) \left(\frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \right) \\ & + \eta(1 - I(t_n, x)) I(t_n, x) \left(\frac{C(t_n, x + \Delta x) - 2C(t_n, x) + C(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \\ & - K_I \left(\frac{I(t_n, x + \Delta x) - 2I(t_n, x) + I(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \end{aligned}$$

$$\text{où } \alpha_2 = \frac{1}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P(t_n, x) dx.$$

Remarque 3.4.2 les quantités $V(t_n, x)$, $C(t_n, x)$, $I(t_n, x)$ et $P(t_n, x)$ sont prises à l'itération précédente et donc considérées comme étant des constantes.

La résolution de l'équation (3.4.5) se ramène à la résolution de :

$$BC_L(t_{n+1}) = M_L C_L(t_n) + F_L \quad (3.4.6)$$

tel que

$$\begin{aligned} M_L = & \Psi^T(x) \left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} (V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)) - \frac{\Delta t}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P(t_n, x) dx \right) P_{int}^T \\ & - \Delta t \Psi^T(x) V(t_n, x) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F_L^T = & -\Delta t K_I \frac{I(t_n, x + \Delta x) - 2I(t_n, x) + I(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \\ & + \eta I(t_n, x) \frac{I(t_n, x - \Delta x) - I(t_n, x + \Delta x)}{2\Delta x} \frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \\ & + (1 - I(t_n, x)) \left[\frac{I(t_n, x + \Delta x) - I(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \right] \\ & + (1 - I(t_n, x)) \left[I(t_n, x) \frac{C(t_n, x + \Delta x) - 2C(t_n, x) + C(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right] \\ & + \left(1 - \frac{\Delta t}{2\Delta x} (V(t_n, x + \Delta x) - V(t_n, x - \Delta x)) - \frac{\Delta t}{\|L\|_1} \int_0^1 m(C) P dx \right) L(t_n, 0) \\ & - L(t_{n+1}, 0). \end{aligned}$$

3.4.5 L'équation des cellules invasives

En refaisant les mêmes calculs développés pour l'équation du liquide.

L'équation des cellules *invasives* I se ramène à l'équation du type 2 ainsi que la concentration de l'oxygène C

pour $U = I$ on obtient

$$EC_I(t_{n+1}) = M_I C_I(t_n) + F_I, \quad (3.4.7)$$

E est donné par la formule (3.3.20),

$$M_I = [T_{cst} P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1)) - \Delta t K_I \Psi(x) + T_I P_{int} (\Psi(x) - x\Psi(1))]^T,$$

et

$$\begin{aligned} F_I = & -x(I(t_{n+1}, 1) - I(t_{n+1}, 0)) - I(t_n, x) \\ & + [x(I(t_n, 1) - I(t_n, x)) + I(t_n, 0)] T_{cst} \\ & + T_I (I(t_n, 1) - I(t_n, 0)) + \Delta t \alpha P(t_n, x), \end{aligned}$$

tel que

$$\begin{aligned} T_{cst} = & 1 - \Delta t \frac{V((t_n, x + \Delta x)) - V(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \\ & + \eta \Delta t (1 - I(t_n, x)) \frac{C(t_n, x + \Delta x) - 2C(t_n, x) + C(t_n, x - \Delta x)}{\Delta x^2} \\ & + \beta \Delta t, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} T_I = & -V(t_n, x) + \eta I(t_n, x) \frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x} \\ & - \eta (1 - I(t_n, x)) \frac{C(t_n, x + \Delta x) - C(t_n, x - \Delta x)}{2\Delta x}. \end{aligned}$$

3.4.6 L'équation de la concentration d'oxygène :

En fin pour $U = C$, on a l'équation suivante

$$EC_C(t_{n+1}) = M_C C_C(t_n) + F_C, \quad (3.4.8)$$

tel que

$$M_C = [T_1 P_{int}^2 (\Psi(x) - x\Psi(1)) + T_2 \Psi(x)]^T$$

$$\begin{aligned} F_C &= T_1 x [C(t_n, 1) - C(t_n, 0)] - T_1 C(t_n, 0) \\ &\quad + \Delta t \delta_2 I_2 C_{\max} \\ &\quad - \Delta t \delta_1 P(t_n, x) - x (C(t_{n+1}, 1) - C(t_{n+1}, 0)) \\ &\quad - C(t_{n+1}, 0), \end{aligned}$$

où

$$\begin{aligned} T_1 &= 1 - \Delta t \delta_2 I_2, \\ T_2 &= \Delta t K_C, \end{aligned}$$

$$I_2 = [F_0 + F_{\max} P \tanh(\zeta)],$$

Pour obtenir la solution approchée U , on détermine le vecteur C solution des équations (3.4.3), (3.4.4), (3.4.7), ..., (3.4.8).

Ces équations sont ramenés à des systèmes linéaires en les écrivant en chaque point de la discrétisation de l'intervalle $[0, 1]$.

Ces points sont donnés par le programme *function x = points (j, nc)*.

3.5 PROGRAMME

Algorithme
programme sur Matlab
Les sous programmes

Polynome de Legendre

Function pk=Legendre(x, k)

if k==0

pk=1;

```

else if k==1
pk=x;
elseif k==3
pk= (3/2)*x.^2-1/2;
else
p0=1;
p(1)=x;
p(2)=(3/2)*x.^2-1/2;
for i=3 :k
p(i)=((2*(i-1)+1)/i*x)*p(i-1)+((-i+1)/i)*p(i-2);
end
pk=p(k);
end
end

```

L'ondelette de Legendre

```

Function psi=ondelette wavelet(j,n,k,x)
Lk=Legendre (2^j*x-2*n+1,k);
If (x>= (n-1)/2^(j-1))&(x<n/2^(j-1))
Psi=sqrt(k+1/2)*2^(j/2)*lk;
else
psi=0;
end

```

Le vecteur de l'ondelette de Legendre

```

function psi=vect (j, nc, x)
For n=1 :2^(j-1)
For k=0 :nc-1
psi(k+(n-1)*nc+1)=ondelette(j,n,k,x);
end
end

```

```
end
```

La matrice d'ondelette de Legendre

```
Function psi= matrix (j, nc, x)
```

```
p=2^(j-1)*nc;
```

```
for i=1 :p
```

```
psi( :i)=vect(j,nc,x(i)).
```

```
end
```

Tri_diag_matrice

```
function L=tri_diag_matrice(nc)
```

```
for i=1 :nc-1
```

```
v(i)=1/sqrt(4*(i)^2-1);
```

```
end
```

```
L=diag(v,1)+diag([1,zeros(1,nc-1)])-diag(v,-1);
```

```
end
```

function x=points(j,nc)

```
h=0;
```

```
N=2^(j-1);
```

```
a=N*(nc+1);
```

```
h=1/a;
```

```
for n=1 :N
```

```
    for k=1 :nc
```

```
        i=(n-1)*nc+k;
```

```
        x(i)=(n-1)/N+k*h;
```

```
    end end
```

3.6 ANNEXES

Rappels sur des notions mathématiques

Dans cette partie, on rappellons quelques notions mathématiques de base.

Définition 3.6.1 *l'espace de Hilbert $L^2[a, b]$ est l'espace des fonctions de carrées sommables*

$$f \in L^2[a, b] \text{ si et seulement si } \int_a^b f^2(x) dx < \infty.$$

Définition 3.6.2 *le produit scalaire de deux fonctions réelles f et g de $L^2[a, b]$ est défini par*

$$\langle f, g \rangle = \int_a^b f(x) g(x) dx.$$

Définition 3.6.3 *on dit qu'une famille de fonctions $(f_i)_{i \in \mathbb{N}}$ est orthogonale si*

$$\int_a^b (f_i f_j)(x) dx = 0; i \neq j; \forall i, j \in \mathbb{N}.$$

Définition 3.6.4 *on dit qu'une famille de fonctions $(f_i)_{i \in \mathbb{N}}$ est orthonormale si elle est orthogonale et de plus*

$$\int_a^b f_i^2(x) dx = 1; \forall i \in \mathbb{N}.$$

Définition 3.6.5 *une ondelette est une petite onde qu'a un début et une fin*

on commence avec la base d'ondelettes la plus simple qu'est la base de Haar dont l'ondelette mère est définie par

$$\Psi(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 < x < \frac{1}{2} \\ -1 & \text{si } \frac{1}{2} < x < 1 \\ 0 & \text{sinon,} \end{cases} .$$

Parmi les premières ondelettes utilisées : l'ondelette de Morlet et le chapeau mexicain.

La fonction mère de l'ondelette de Morlet

$$\Psi(x) = \frac{2}{\sqrt{3}} \pi^{-\frac{1}{4}} (1-x) e^{-\frac{x^2}{2}}.$$

Démonstration de l'orthogonalité des polynômes de Legendre

On doit démontrer la propriété d'orthogonalité qui est donnée par la formule (3.2.2) pour $m \geq 0$ et $n \geq 0$ ($m \neq n$) on a

$$v = P_m(x) \text{ et } w = P_n(x); m \neq n.$$

Alors, d'après l'équation différentielle de Legendre on a

$$\left((1-x^2) v' \right)' + m(m+1)v = 0, \tag{3.6.1}$$

$$\left((1-x^2) w' \right)' + n(n+1)w = 0. \tag{3.6.2}$$

On multiplie (3.6.1) par w puis on intègre sur $[-1, 1]$, on trouve

$$\int_{-1}^1 \left((1-x^2) v' \right)' w dx + m(m+1) \int_{-1}^1 v w dx = 0.$$

La première intégration par partie nous donne

$$\begin{aligned} \left[(1-x^2) v' w \right]_{-1}^1 - \int_{-1}^1 (1-x^2) v' w' dx + m(m+1) \int_{-1}^1 v w dx &= 0, \\ - \int_{-1}^1 (1-x^2) v' w' dx + m(m+1) \int_{-1}^1 v w dx &= 0. \end{aligned} \tag{3.6.3}$$

De la même manière, on multiplie (3.6.2) par v et on intègre sur $[-1, 1]$, on obtient

$$- \int_{-1}^1 (1-x^2) v' w' dx + n(n+1) \int_{-1}^1 v w dx = 0. \tag{3.6.4}$$

La soustraction entre (3.6.3) et (3.6.4) nous donne

$$(m(m+1) - n(n+1)) \int_{-1}^1 v w dx = 0,$$

puisque $v = P_m(x)$ et $w = P_n(x)$ alors

$$(m(m+1) - n(n+1)) \int_{-1}^1 P_m(x) P_n(x) dx = 0.$$

Cela donne la relation d'orthogonalité

$$\int_{-1}^1 P_m(x) P_n(x) dx = 0, m \neq n$$

On peut déterminer aussi le carré d'un polynôme de Legendre

$$\int_{-1}^1 [P_n(x)]^2 dx = \frac{2}{2n+1}, n \in \mathbb{N}$$

Il existe plusieurs définitions d'un polynôme de Legendre d'une de ces définitions est **La**

Formule de Rodrigues

$$P_n(x) = \frac{1}{2^n n!} \frac{d^n}{dx^n} (x^2 - 1)^n, \forall n \in \mathbb{N}.$$

Démonstration de la proposition (3.2.1)

Soit

$$h \in (]0, 1[) \Rightarrow h(x) = \sum_{n=1}^{2^j-1} h_n(x) \text{ où } h_n(x) = \begin{cases} h(x) & \text{si } x \in \left[\frac{n-1}{2^{j-1}}, \frac{n}{2^{j-1}}\right] = I_n \\ 0 & \text{ailleurs.} \end{cases}$$

On a d'une part, $h_n \in L^2(]0, 1[)$ car

$$\int_0^1 h_n^2(x) dx = \int_{I_n} h^2(x) dx < \int_0^1 h^2(x) dx < \infty.$$

D'autre part, en posant

$$X = 2^j x - 2n + 1 \text{ et } \bar{h}_n(X) = h_{n/I_n}(x),$$

on a : $\bar{h}_n \in L^2([-1, 1])$ par rapport à la variable X ,

en effet :

$$\int_{-1}^1 \bar{h}_n^2(X) dX = \int_{I_n} h_{n/I_n}^2(x) 2^j dx = 2^j \int_0^1 h^2(x) dx < \infty,$$

Ainsi et comme les polynômes des Legendre $\{P_m(x)\}_{m \geq 0}$ forment une base de $L^2([-1, 1]) \implies$

$$\bar{h}_n(X) = \sum_{k \geq 0} C_k P_k(X),$$

où

$$\begin{aligned}
 C_k &= \frac{\langle P_k, \bar{h}_n \rangle}{\|P_k\|^2} = \frac{1}{2} (2k+1) \int_{-1}^1 P_k(X) \bar{h}_n(X) dX \\
 &= \frac{1}{2} (2k+1) \int_{I_n} P_k(2^j x - 2n+1) h_{n/I_n}(x) 2^j dx \\
 &= \left(k + \frac{1}{2}\right) 2^j \int_0^1 h(x) P_k(2^j x - 2n+1) dx.
 \end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned}
 h_{n/I_n}(x) &= \sum_{k \geq 0} 2^j \left(k + \frac{1}{2}\right) \left(\int_0^1 h(x) P_k(2^j x - 2n+1) dx \right) \cdot P_k(2^j x - 2n+1) \\
 &= \sum_{k \geq 0} 2^{j/2} \sqrt{k + \frac{1}{2}} P_k(2^j x - 2n+1) \cdot \int_0^1 h(x) 2^{j/2} \sqrt{k + \frac{1}{2}} P_k(2^j x - 2n+1) dx \\
 \Rightarrow h(x) &= \sum_{n=1}^{2^{j-1}} \sum_{k \geq 0} C_{nk} \Psi_{nk}(x).
 \end{aligned}$$

CONCLUSION

Dans ce mémoire, on s'est intéressé à la modélisation et à la simulation de la croissance tumorale.

On aurait voulu comparer la méthode des ondelettes de Legendre combinée avec les différences finies et la méthode proposée dans la thèse modélisation de la croissance tumorale de Jean-Baptiste Lagaert mais nos programmes n'ont pas abouti.

Bibliographie

- [1] Applications des mathématiques La loi de Darcy. Mathématiques Appliquées et Génie Industriel, école Polytechnique Montréal.
- [2] Biomathématique- wikipédia(fr.wikipedia.org) en 13-04-2015.
- [3] BOUZID.Leila : Simulation et numérique de transmission (de l'épidémie de dengue) mémoire de master.
- [4] Chimiotactisme et Champs Intermittents. STAGE DE M2+THÈSE. Institut de Recherche sur Les Phénomènes Hors Équilibre Technopôle de Château-Gombert.
- [5] Imran Aziz, Siraj-ul-Islam, Božidar šarler : Wavelets collocation methods for the numerical solution of elliptic BV problems. Applied Mathematical Modelling 37 (2013) 676-694.
- [6] Jean-Baptiste Lagaert : Modélisation de la croissance tumorale (Estimation de paramètres d'un modèle de croissance et introduction d'un modèle spécifique aux gliomes de tout grade) pour obtenir le grade de docteur.
- [7] le cours de premier année master spécialité MCO sur la méthode de différence finis.
- [8] M.Razzighi et S.Yousfi : International journal of systems science(The Legendre Wavelets operational matrix of integration).
- [9] Niveau Licence retour vers le site Web pap -ebook.
- [10] Omar BELHAMITI and Sidi Mohamed BAHRI : Legendre Wavelet method for numerical solution of non linear differential systems and split BVPs.