

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
FACULTÉ DE MATHÉMATIQUES



THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de
DOCTORAT en MATHÉMATIQUES
Spécialité ANALYSE
Équations aux dérivées partielles

Présentée par Hadjadj Lila

ÉTUDE DE SYSTÈMES DE
CONVECTION-DIFFUSION ISSUS DE LA
MODÉLISATION DE CERTAINS PROBLÈMES EN
BIOLOGIE

Soutenue publiquement le: 15 mai 2011, devant le jury composé de:

D.E. TENIOU,	Professeur à l'USTHB	Président
K. HAMDACHE,	Professeur au CNRS	Directeur de thèse
D. HAMROUN,	Maître de conférence A à l'USTHB	Co-Directeur de thèse
M.S. MOULAY,	Professeur à l'USTHB	Examineur
K. LEMRABET,	Professeur à l'USTHB	Examineur
A. MOKRANE,	Professeur à l'ENS KOUBA	Examineur

Table des matières

Introduction générale	4
I Croissance tumorale	12
1 Généralités sur les tumeurs et modélisation mathématique	13
1.1 Introduction	13
1.2 Le cancer, notions avancées de biologie	13
1.2.1 Qu'est-ce qu'une tumeur?	13
1.2.2 Facteurs de risque	14
1.2.3 Traitement du cancer	15
1.2.4 Principales difficultés de la modélisation de l'évolution des tumeurs	16
1.3 Modèles macroscopiques de l'évolution tumorale	17
1.3.1 Equations de conservation de la masse	18
1.3.2 Fermeture de système d'équations	19
1.4 Modélisation macroscopique des interactions entre les cellules tumorales et les macrophages	26
1.4.1 Influence des macrophages sur l'évolution et la survie des tumeurs	26
1.4.2 Obtention du modèle	27
1.4.3 Simplification du modèle	31

2	An existence result to a strongly coupled degenerated system arising in tumor modeling	2 34
2.1	Introduction	34
2.2	Main result	38
2.3	Auxiliary problems	39
2.3.1	Linear problems associated with (2.33)	41
2.3.2	Proof of Proposition 2.1	42
2.3.3	End of proof of Theorem 2.2	44
2.4	Proof of Theorem 2.1	46
2.4.1	The time discretization scheme	46
2.4.2	Uniform estimates with respect to τ	46
2.4.3	Passing to the limit as $\tau \rightarrow 0$: End of proof of Theorem 2.1	48
2.5	Appendix	49
II	Transport ionique à travers une membrane biologique	52
3	Un modèle du transport ionique dans un canal de protéine ouvert	53
3.1	Introduction	53
3.2	Généralités sur les canaux ioniques	54
3.2.1	Définition et fonctionnement des canaux ioniques	54
3.2.2	Rôles physiologiques des canaux ioniques	55
3.3	Un modèle de Poisson-Nernst-Planck incorporant la diffusion, l'électro-migration et la convection	55
3.3.1	Equations d'électro-diffusion de Nernst et Planck	56
3.3.2	Un modèle incorporant la vitesse du bulk (vitesse globale du liquide)	58

	3
4 Solutions to a nonlinear Poisson-Nernst-Planck system in an ionic channel	62
4.1 Introduction	62
4.2 Assumptions and preliminary results	65
4.3 The main result	68
4.4 The approximated problems	69
4.4.1 Solving problem (4.12)	70
4.4.2 Solving problem (4.13)	71
4.4.3 Solving the full problem (4.11)	72
4.5 Passing to the limit	76
4.6 Appendix	78

Remerciements

C'est une chance immense d'avoir Kamel Hamdache comme directeur de thèse. Je tiens à lui témoigner mon profond respect ainsi que toute ma gratitude de m'avoir proposé ce sujet si passionnant, aussi bien du point de vue étude des équations aux dérivées partielles, que de son aspect modélisation mathématique. Je le remercie aussi pour l'enthousiasme qu'il sait si bien communiquer, et pour son accueil au sein de son laboratoire.

Je remercie Djamila Hamroun pour la confiance qu'elle m'a témoigné en acceptant de diriger cette thèse; chose qu'elle a fait avec beaucoup d'enthousiasme et d'énergie. Je suis extrêmement redevable du temps qu'elle m'a consacré. Je la remercie infiniment pour avoir su se rendre disponible, et pour son sens de pédagogie. Elle a su me transmettre la motivation nécessaire pour m'impliquer dans le domaine.

Je remercie également Djamel Teniou de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je présente mes remerciements les plus sincères à Mohamed Said Moulay d'avoir accepté d'examiner ce travail, et surtout de m'avoir initié à la recherche. Il m'a profondément marqué par ses qualités humaines et scientifiques.

Keddour Lemrabet et Abdelhafid Mokrane m'ont fait un grand honneur en acceptant d'examiner ce travail, je tiens à leur exprimer toute ma gratitude.

Mes remerciement les plus affectueux vont à mes parents, qui m'ont toujours soutenu, et à mon mari Nazih qui a toujours été attentif à mon travail, et qui m'a beaucoup aidé et encouragé au cours de la rédaction de cette thèse.

Introduction générale

Dans cette thèse, nous étudions deux modèles mathématiques issus de questions posées en biologie. Ces modèles ont en commun l'étude de systèmes d'équations aux dérivées partielles de type parabolique fortement couplées et pouvant dégénérer. Dans chacune des situations, nous cherchons à savoir si le problème est bien posé au sens qu'il admet une solution globale en temps.

La première partie de cette thèse est consacrée à l'étude d'un système de deux équations paraboliques non linéaires dégénérées et fortement couplées : la matrice de diffusion associée au modèle est dans ce cas pleine. Ce système est issu de la modélisation de la croissance d'une tumeur cancéreuse.

La deuxième partie est consacrée à l'étude d'un modèle mathématique décrivant le transport d'une solution ionique à travers un canal d'une protéine ouvert dans une membrane cellulaire. Les ions migrent soit par diffusion sous l'effet d'un gradient chimique, soit par électromigration sous l'effet d'un gradient électrique ou par convection sous l'effet du mouvement global de la solution. Ce phénomène est modélisé par des équations de Poisson-Nernst-Planck généralisées. Ceci conduit à un système de deux équations de type dérive-diffusion couplées à une équation elliptique.

Pour mettre en lumière les points importants nous donnons, dans cette introduction générale, les résultats principaux et le plan de résolution des deux problèmes. Pour des énoncés plus complets et des preuves rigoureuses, nous renvoyons le lecteur aux chapitres suivants.

PLAN et RÉSULTATS PRINCIPAUX

PREMIÈRE PARTIE

La première partie comprend deux chapitres. Le premier est introductif, nous y parlons de la description biologique des étapes du déroulement d'un cancer, des facteurs de risque ainsi que des difficultés de la modélisation de la croissance tumorale. Nous y exposons aussi les différentes méthodes utilisées pour obtenir un modèle macroscopique décrivant la croissance tumorale, où une attention particulière est portée à une méthode utilisant la théorie des mélanges pour un modèle multiphasique. Cette méthode, utilisée pour décrire les interactions

entre les cellules cancéreuses et les macrophages (cellules du système immunitaire), conduit à un modèle à trois constituants : les cellules cancéreuses, les macrophages et les vaisseaux sanguins. Pour élaborer le modèle nous écrivons d'abord l'équation de la conservation de la masse pour chaque constituant individuellement. Nous les complétons, ensuite, par les bilan de quantité de mouvement des différents constituants, sous l'hypothèse que les cellules cancéreuses et les macrophages se comportent comme des milieux élastiques et que la somme des fractions volumiques est constante, le modèle se réduit au système suivant, satisfait par les fractions volumiques $(\alpha(t, x), \beta(t, x))$ pour $(t, x) \in Q := (0, +\infty) \times (0, 1) = (0, +\infty) \times \Omega$

$$\begin{cases} \partial_t \alpha - \partial_x \left(\alpha \left(\frac{3}{2} - \alpha \right) \partial_x \alpha + \alpha \left(\frac{1}{2} - \beta \right) \partial_x \beta \right) = q_1(\alpha, \beta) & \text{dans } Q_T \\ \partial_t \beta - \partial_x \left(\beta \left(\frac{1}{2} - \alpha \right) \partial_x \alpha + \beta \left(\frac{3}{2} - \beta \right) \partial_x \beta \right) = q_2(\alpha, \beta) & \text{dans } Q_T \\ \alpha(t, 0) = \alpha_b, \beta(t, 0) = \beta_b, \text{ et } \partial_x \alpha(t, 1) = \partial_x \beta(t, 1) = 0 & \text{sur } (0, +\infty), \\ \alpha(0, x) = \alpha_0(x), \beta(0, x) = \beta_0(x) & \text{dans } (0, 1) \end{cases} \quad (1)$$

avec :

$$\alpha_0, \beta_0 \in H^1(\Omega), \quad 0 < \alpha_0, \beta_0, \alpha_0 + \beta_0 \leq 1, \quad \ln \alpha_0, \ln \beta_0 \in L^\infty(\Omega)$$

$$\alpha_b, \beta_b \in \mathbb{R}, \quad 0 < \alpha_b, \beta_b, \alpha_b + \beta_b \leq 1.$$

et les termes de sources q_1 et q_2 sont donnés par

$$\begin{cases} q_1(\alpha, \beta) = k_1 \alpha (1 - \alpha - \beta) - k_2 \alpha - k_3 \alpha (\alpha + \beta) - k_4 \alpha \beta \\ q_2(\alpha, \beta) = k_5 \beta^2 - k_6 \beta (1 - \alpha) - k_7 \alpha \beta. \end{cases} \quad (2)$$

les constantes $k_i \geq 0$ $i = 1, \dots, 7$ sont données.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude mathématique du système (1). Les difficultés essentielles sont liées au fait que la matrice de diffusion, associée à (1), est pleine, dégénérée pour $(\alpha = 0$ ou $\beta = 0)$, et au fait qu'elle n'est pas positive même si la contrainte $0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1$ est vérifiée.

On observe qu'en multipliant formellement, la première (respectivement : la seconde) équation de (1) par l'entropie $\ln(\alpha) - \ln(\alpha_b)$ (respectivement : $\ln(\beta) - \ln(\beta_b)$) et en intégrant par parties puis en additionnant les deux équations, on obtient l'inégalité suivante : si $0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1$

$$\int_{\Omega} (G_1(\alpha(t)) + G_2(\beta(t))) dx + \frac{1}{4} \int_0^t \int_{\Omega} (|\partial_x \alpha|^2 + |\partial_x \beta|^2) dx ds \leq \int_{\Omega} (G_1(\alpha_0) + G_2(\beta_0)) dx + C \quad (3)$$

avec $C > 0$ une constante et G_1, G_2 sont les fonctions données pour tout $s \in \mathbb{R}^+$ par :

$$G_1(s) = s(\ln s - \ln \alpha_b) - s + \alpha_b, \quad G_2(s) = s(\ln s - \ln \beta_b) - s + \beta_b \quad (4)$$

avec $G_1(s) \geq 0$ et $G_2(s) \geq 0$ pour tout $s > 0$.

Ceci suggère l'introduction de nouvelles variables d'état (U_1, U_2) définies par

$$\alpha = e^{U_1}, \quad \beta = e^{U_2} \quad (5)$$

de sorte que (U_1, U_2) satisfait, dans Q_T , le nouveau problème

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t(e^{U_1}) - \partial_x \left(e^{2U_1} \left(\frac{3}{2} - e^{U_1} \right) \partial_x U_1 + e^{U_1+U_2} \left(\frac{1}{2} - e^{U_2} \right) \partial_x U_2 \right) = q_1(e^{U_1}, e^{U_2}) \quad \text{dans } Q_T \\ \partial_t(e^{U_2}) - \partial_x \left(e^{U_1+U_2} \left(\frac{1}{2} - e^{U_1} \right) \partial_x U_1 + e^{2U_2} \left(\frac{3}{2} - e^{U_2} \right) \partial_x U_2 \right) = q_2(e^{U_1}, e^{U_2}) \quad \text{dans } Q_T \\ U_1(t, 0) = \ln(\alpha_b), U_2(t, 0) = \ln(\beta_b) \quad \text{et} \quad \partial_x U_1(t, l) = \partial_x U_2(t, l) = 0 \quad \text{sur } (0, T) \\ U_1(0, \cdot) = \ln(\alpha_0) \quad U_2(0, \cdot) = \ln(\beta_0) \quad \text{dans } (0, 1) \end{array} \right. \quad (6)$$

Cette technique a été utilisée par [12], [13], [24] et [25].

Le changement de variables d'état (5) permet de surmonter deux difficultés :

- La matrice de diffusion B associée à (6) n'est pas dégénérée si $(U_1, U_2) \in L^\infty(Q_T)$.
- la matrice B est définie positive si $(U_1, U_2) \in L^\infty(Q_T)$ et $e^{U_1} + e^{U_2} \leq 1$. Plus précisément, pour tout $\xi \in \mathbb{R}^2$ on a l'inégalité suivante :

$$\xi^t \cdot B(U_1, U_2) \xi \geq \frac{1}{8} \min(e^{-2\|U_1\|_\infty}, e^{-2\|U_2\|_\infty}) \|\xi\|^2 \quad (7)$$

Néanmoins, il reste trois difficultés

- la matrice B n'est pas positive pour tout $(U_1, U_2) \in L^\infty(Q_T)$. D'où l'idée de la remplacer par une autre matrice D^+ définie positive, si $(U_1, U_2) \in L^\infty(Q_T)$, coïncidant avec B si $e^{U_1} + e^{U_2} \leq 1$. Le point central dans la résolution de (6) est de montrer d'abord que l'ensemble (U_1, U_2) vérifiant la contrainte $e^{U_1} + e^{U_2} \leq 1$ est un ensemble invariant pour tout temps.
- La matrice B , et donc D^+ , est dégénérée si $\|U_1\|_\infty$ ou $\|U_2\|_\infty$ tend vers ∞ (d'après (7)).
- La non linéarité des termes $\partial_t(e^{U_1})$ et $\partial_t(e^{U_2})$ suggère d'utiliser une discrétisation en temps. Nous considérons des problèmes discrets associés, que l'on obtient à l'aide de la méthode de Galerkin et d'une discrétisation temporelle de type Euler implicite.

Soient $0 < \tau < 1$ et $\tilde{U} = (\tilde{U}_1, \tilde{U}_2) \in \mathbb{L}^\infty(0, 1)$, $\tilde{U} = (\tilde{U}_1, \tilde{U}_2)$ satisfait, dans $\Omega = (0, 1)$, le problème elliptique suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{\tau}(e^{U_1} - e^{\tilde{U}_1}) - \partial_x \left(D_{11}^+ \partial_x U_1 + D_{12}^+ \partial_x U_2 \right) = q_1(e^{U_1}, e^{U_2}) \quad \text{dans } \Omega \\ \frac{1}{\tau}(e^{U_2} - e^{\tilde{U}_2}) - \partial_x \left(B_{21}^+ \partial_x U_1 + B_{22}^+ \partial_x U_2 \right) = q_2(e^{U_1}, e^{U_2}) \quad \text{dans } \Omega \\ U_1(0) = \ln(\alpha_b), U_2(0) = \ln(\beta_b) \quad \text{et} \quad \partial_x U_1(1) = \partial_x U_2(1) = 0 \end{array} \right. \quad (8)$$

Pour la résolution de (8), nous montrons l'existence d'une solution faible pour la version linéaire associée, nous appliquons ensuite le théorème du point fixe de Leray schauder. Mais, la dégénérescence de D^+ , lorsque $\|U_1\|_\infty$ ou $\|U_2\|_\infty$ tend vers ∞ , rend l'application d'un théorème du point fixe impossible, l'idée est donc de prouver en premier lieu l'existence de solutions pour des problèmes approchés, en remplaçant la matrice D^+ par une matrice régularisée B^τ . Puis, en utilisant un résultat de compacité de type Aubin, nous prouvons que la suite des solutions de ces problèmes converge vers une solution faible du problème initial quand le pas de discrétisation τ tend vers 0.

DEUXIÈME PARTIE

La deuxième partie est dédiée à un modèle d'électro-diffusion pour le transport ionique à travers une membrane biologique. Les équations de Poisson-Nernst-Planck (PNP) constituent le modèle qui gouverne la distribution du potentiel électrique et les flux ioniques, des cations et des anions, dans un canal de protéine ouvert. Cette partie comprend deux chapitres :

Le premier chapitre débute par une introduction décrivant le mécanisme du canal ionique ainsi que son rôle physiologique. Ensuite, nous présentons la dérivation d'un modèle PNP, élaboré par Richardson et King dans [43], qui s'appuie largement sur les travaux de Liu [36]. Mais, avec trois innovations supplémentaires : La première consiste à prendre en considération l'eau présente dans toutes les membranes biologiques. Mais, en se basant sur l'hypothèse que le milieu est saturé, ce qui permet d'éliminer l'équation de l'eau. La deuxième innovation consiste à considérer la protéine comme un cône infini. Ceci provient du fait que nous ne connaissons pas les valeurs des inconnues aux extrémités du canal. Mais, puisque nous pouvons les calculer à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, nous écrivons les équations du modèle dans le domaine occupé par le canal et les réservoirs. La troisième innovation consiste à ne pas négliger le phénomène de convection causé par la vitesse globale du fluide. Ces innovations conduisent au système PNP non linéaire fortement couplé, dans le domaine non borné $Q = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}$, suivant :

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2(x) \partial_t n = \partial_x (g^2(x) J_n) & \text{dans } Q \\ g^2(x) \partial_t p = \partial_x (g^2(x) J_p) & \text{dans } Q \\ \partial_x (g^2(x) \partial_x \phi) = g^2(x) (n - p + q(x)) & \text{dans } Q \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} n(t, x) = n_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} p(t, x) = p_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \phi(t, x) = \phi_{\pm} & \text{sur } \mathbb{R}^+ \\ n(0, x) = n_0(x), \quad p(0, x) = p_0(x) & \text{dans } \mathbb{R} \end{array} \right. \quad (9)$$

avec :

$$n_{\pm} = p_{\pm} \in \mathbb{R}^+, \quad n_{\pm} \leq 1/2, \quad \phi_{\pm} \in \mathbb{R}.$$

$q \in L^2(\mathbb{R})$ et g est une fonction régulière vérifiant $g(0) > 0$ et $\lim_{x \rightarrow +\infty} g(x) = +\infty$.

$n_0, p_0 \geq 0$, $n_0 + p_0 \leq 1$ et $n_0 - p_0 + q = 0$ sur \mathbb{R} .

les flux ioniques J_n et J_p sont donnés par :

$$J_n = ((k - k'n)\partial_x n - k'n\partial_x p - kn(1 + p - n)\partial_x \phi) \quad (10)$$

$$J_p = (-k'p\partial_x n + (k - k'p)\partial_x p + kp(1 - p + n)\partial_x \phi). \quad (11)$$

où k et k' sont des constantes données.

Le système (9) devient :

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2(x) \partial_t n = \partial_x \left(g^2(x) \left(A_{11}(n, p) \partial_x n + A_{12}(n, p) \partial_x p + B_1(n, p) \partial_x \phi \right) \right) & \text{dans } Q \\ g^2(x) \partial_t p = \partial_x \left(g^2(x) \left(A_{21}(n, p) \partial_x n + A_{22}(n, p) \partial_x p + B_2(n, p) \partial_x \phi \right) \right) & \text{dans } Q \\ \partial_x \left(g^2(x) \partial_x \phi \right) = g^2(x) \left(n - p + q(x) \right) & \text{dans } Q \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} n(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} p(t, x) = n_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \phi(t, x) = \phi_{\pm} & \text{sur } \mathbb{R}^+ \\ n(0, x) = n_0(x), \quad p(0, x) = p_0(x) & \text{dans } \mathbb{R}. \end{array} \right. \quad (12)$$

la matrice de diffusion A est donnée par :

$$A(n, p) = \begin{pmatrix} k - k'n & -k'n \\ -k'p & k - k'p \end{pmatrix} \quad (13)$$

et le vecteur $B = (B_1, B_2)$ est donné par $B(n, p) = (-kn(1 + p - n), kp(1 - p + n))$

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude mathématique de (12). Les difficultés principales rencontrées sont liées au fait que le domaine d'étude est non borné, et au fait que la matrice de diffusion, A , est pleine et n'est pas positive sauf si la contrainte $0 \leq n, p, n + p \leq 1$ est vérifiée.

Avant de parler de nos apports sur l'étude du système (12), faisons un bilan des résultats existants sur le sujet. Dans un domaine borné, on dispose dans la littérature d'un nombre considérable de résultats d'existence, d'unicité et de régularité ; et cela pour divers types de conditions aux limites. Dans [22], l'auteur a étudié le problème (12) dans le cas où $g \equiv 1$, $J_n = d_n \nabla n - \mu_n \nabla \phi$ et $J_p = d_p \nabla p + \mu_p \nabla \phi$. Dans [20], les auteurs ont considéré également le cas $g \equiv 1$. Mais, ils ont pris des termes de diffusion généraux. Plus précisément, ils ont supposé que : $J_n = \nabla P(n) - \mu_n \nabla \phi$ et $J_p = \nabla P(p) + \mu_p \nabla \phi$ avec $P : [0, +\infty[\rightarrow [0, +\infty[$ telle que $P(0) = 0$, P' est localement lipschitzienne sur $]0, +\infty[$ et $P' > 0$. Dans [49], les auteurs ont gardé $g \equiv 1$; mais, ils ont étudié le cas d'une diffusion rapide en traitant le problème (12) dans le cas où $J_n = d_n \nabla(n^m) - \mu_n \nabla \phi$ et $J_p = d_p \nabla(p^m) + \mu_p \nabla \phi$ avec $0 < m < 1$.

Dans notre travail, nous considérons un système PNP général, dans la mesure où nous ajoutons les termes de convection dans les deux premières équations de (12), et traitons ainsi un système PNP fortement couplé. De plus, nous traitons le système dans un domaine non borné. Mais, on considère uniquement le cas unidimensionnel.

Pour un domaine non borné, des contraintes supplémentaires sont nécessaires pour contrôler le comportement des solutions à l'infini. Pour cela, nous introduisons les fonctions $\theta(x)$, $\vartheta(x)$ définies par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dx} \left(g^2 \frac{d\theta}{dx} \right) = \frac{d}{dx} \left(g^2 \frac{d\vartheta}{dx} \right) = 0 \text{ dans } \mathbb{R} \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \theta(x) = n_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \vartheta(x) = \phi_{\pm} \end{array} \right. \quad (14)$$

Pour résoudre (12), nous utilisons des espaces de sobolev avec poids. L'idée sous-jacente à

l'utilisation de ces espaces a été initié par l'inégalité d'énergie (18).

En effet, en multipliant formellement la première équation de (12) par $n - \theta$, la seconde par $p - \theta$, et en additionnant les deux égalités; ensuite en utilisant l'inégalité de Young, on obtient le résultat suivant, si $0 \leq n, p, n + p \leq 1$:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2) dx + \alpha \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx \leq C + C \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx \quad (15)$$

où α et C sont des constantes positives.

D'autre part, une dérivation de la troisième équation de (12) par rapport à t donne :

$$\partial_x (g^2 \partial_{x,t}^2 \phi) = g^2 (\partial_t p - \partial_t n) \quad (16)$$

En remplaçant $\partial_t p$ et $\partial_t n$ par leur expressions, en multipliant la dernière relation par ϕ , et en utilisant l'inégalité de Young, on trouve

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx \leq \frac{\alpha}{2} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx + C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx + C(\alpha) \quad (17)$$

En additionnant (15) et (17), et en utilisant le lemme de Gronwall on obtient l'estimation d'énergie suivante :

$$\int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2 + |\partial_x \phi|^2) dx + \alpha \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx ds \leq C. \quad (18)$$

Malheureusement, cette inégalité ne suffit pas pour avoir une estimation pour ϕ dans $L^2(0, T; H^1(\mathbb{R}))$, puisque l'inégalité de Poincaré n'est pas valable dans le domaine non borné \mathbb{R} . Pour cette raison, nous introduisons les espaces de sobolev avec poids suivants :

$$L_g^2(\mathbb{R}) = \{u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}; \quad gu \in L^2(\mathbb{R})\} \quad (19)$$

$$H_g^1(\mathbb{R}) = \left\{ u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}; \quad gu, \quad g \frac{du}{dx} \in L^2(\mathbb{R}) \right\} \quad (20)$$

$$H_{1,g}^1(\mathbb{R}) = \left\{ u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}; \quad u, \quad g \frac{du}{dx} \in L^2(\mathbb{R}) \right\} \quad (21)$$

Ces espaces ont été introduit par [29]. L'inégalité, de type Hardy, suivante joue un rôle important dans la résolution de (12) (voire [31] ou [40] pour la preuve) :

Il existe une constante $C > 0$ telle que pour tout $u \in H_{1,g}^1(\mathbb{R})$ on a :

$$\|u\|_{L^2} \leq C \left\| \frac{du}{dx} \right\|_{L_g^2}. \quad (22)$$

En combinant (18) et (22), on déduit que $\phi \in L^\infty(0, T; H_{1,g}^1(\mathbb{R}))$.

Pour la résolution de (12), nous introduisons les nouvelles variables d'état (N, P, Φ) telles que : $N = n - \theta$, $P = p - \theta$ et $\Phi = \phi - \vartheta$. (N, P, Φ) satisfait le problème :

$$\begin{cases} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x \left(g^2 (\tilde{A}(N, P) \partial_x(N + \theta, P + \theta) + \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}(N, P)) \right) & \text{dans } Q_T \\ \partial_x \left(g^2 \partial_x \Phi \right) = g^2 \left(N - P + q(x) \right) & \text{dans } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} N(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} P(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{sur } (0, T) \\ N(0, x) = n_0(x) - \theta(x), P(0, x) = p_0(x) - \theta(x) & \text{dans } \mathbb{R} \end{cases} \quad (23)$$

où \tilde{A} est définie par : $\tilde{A}(N, P) = A(N + \theta, P + \theta)$ et le vecteur \tilde{B} est défini par : $\tilde{B}(N, P) = B(N + \theta, P + \theta)$.

La matrice \tilde{A} n'est pas positive, et ses coefficients ne sont pas bornés. Nous la remplaçons donc par une autre matrice \tilde{A}^+ , définie positive, à coefficients bornés coïncidant avec \tilde{A} si $N + P + 2\theta \leq 1$.

Pour la résolution de la version linéaire de (23) nous la découplons en deux problèmes linéaires. En premier lieu, nous considérons, pour $(\bar{N}, \bar{P}) \in L^2(Q_T) \times L^2(Q_T)$, le problème :

$$\begin{cases} -\partial_x(g^2 \partial_x \Phi) = -g^2(\bar{N} - \bar{P} + q) & \text{dans } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{sur } (0, T) \end{cases} \quad (24)$$

Dans la formulation faible de ce problème, il nous faut des fonctions teste $v \in L^2(0, T; H_{g^2, g}^1(\mathbb{R}))$. Mais, pour appliquer le théorème de Lax-Milgram, nous aurons besoin du terme $\int g^4 \Phi v$. D'où l'idée de considérer, pour $0 < \varepsilon < 1$, la famille de problèmes approchés suivants :

$$\begin{cases} -\partial_x(g^2 \partial_x \Phi) + \varepsilon g^4 \Phi = -g^2(\bar{N} - \bar{P} + q) & \text{dans } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{sur } (0, T) \end{cases} \quad (25)$$

En second lieu, nous considérons le problème linéaire :

$$\begin{cases} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x [g^2 (\tilde{A}^+(\bar{N}, \bar{P}) \partial_x(N + \theta, P + \theta) + \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}^+(\bar{N}, \bar{P}))] & \text{dans } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} (N, P) = (0, 0) & \text{sur } (0, T) \\ (N, P)(0) = (n_0 - \theta, p_0 - \theta) & \text{dans } \mathbb{R} \end{cases} \quad (26)$$

où Φ est la solution de (25). Comme \tilde{A}^+ est définie positive, nous pouvons utiliser le théorème de J.L. Lions (voire [35]) pour montrer l'existence d'une solution pour (26). L'existence de solutions pour les problèmes non linéaires approchés est assurée par le théorème du point fixe de Leray Schauder, grâce à la compacité de l'injection $H_g^1(\mathbb{R}) \hookrightarrow L^2(\mathbb{R})$. Nous prouvons, ensuite, en utilisant des résultats de compacité, que la solution de ces problèmes approchés converge vers une solution faible du problème initial lorsque $\varepsilon \rightarrow 0$.

Première partie

Croissance tumorale

Chapitre 1

Généralités sur les tumeurs et modélisation mathématique

1.1 Introduction

Le cancer est une maladie très dangereuse qui affecte de plus en plus d'organismes humains. On estime le nombre de décès provoqué par le cancer à 20/100. Des efforts et des moyens colossaux sont consentis à travers le monde pour lutter contre le cancer. Néanmoins, la complexité des métabolismes intervenant dans son évolution rend la tâche difficile. Dans la première section de ce chapitre, nous donnons la définition d'une tumeur, nous expliquons ses stades du développement, ses facteurs de risque, les différentes thérapies pratiquées ainsi que les difficultés liées à la modélisation mathématique de son évolution. Dans la deuxième section, nous donnons un bref aperçu sur certaines méthodes utilisées pour écrire un modèle macroscopique pour la croissance tumorale. Le but de la troisième section est de proposer un modèle mathématique simplifié pour décrire les interactions, entre les cellules tumorales et les macrophages, dans une tumeur vasculaire.

1.2 Le cancer, notions avancées de biologie

1.2.1 Qu'est-ce qu'une tumeur ?

Le corps humain est très complexe, il est composé d'environ 60 000 milliards de cellules. Chaque jour, 200 milliards d'entre elles meurent et autant naissent. La cellule est, sans aucun doute, une des parties les plus compliquées du corps ; les chercheurs s'entendent même pour dire que la cellule humaine est, en fait, beaucoup plus complexe que toute la technologie qui a servi à conquérir la lune. Chaque cellule a un rôle et une forme propres (cellules sanguines, hépatiques, épidermiques...etc.) ainsi qu'une durée de vie limitée (elle ne peut se multiplier qu'un nombre fini de fois). À l'intérieur de chaque cellule se trouve un noyau comportant

l'ADN. Ce dernier contient le plan de montage de la cellule. Lorsque ce plan se dérègle, la cellule peut devenir maligne : elle se met alors à se diviser n'importe comment, rapidement et infiniment en transmettant son erreur de montage à ses copies. Comme les cellules anormales se multiplient beaucoup plus rapidement que les cellules saines, elle peuvent former un amas appelé tumeur. Pour l'organisme, ce processus reste muet tant que les cellules affectées ne sont pas totalement dérégées, le tissu affecté remplit alors sa fonction normalement jusqu'au moment où les cellules malignes provoquent une altération du comportement global du tissu. Les moyens cliniques disponibles aujourd'hui ne permettent pas la détection précoce d'une tumeur, c'est à dire avant le dérèglement du tissu ; il peut s'écouler plus de vingt ans entre l'initiation de la maladie et le dysfonctionnement du tissu. Un moyen de pallier ce manque est de s'intéresser directement à l'information génétique contenue dans les cellules du tissu. D'autant plus que les techniques biologiques permettant aujourd'hui d'extraire les séquences d'ADN des cellules d'un même tissu.

La tumeur peut contrôler son ampleur et ne pas migrer vers d'autres organes, dans ce cas, elle est dite non cancéreuse ou bénigne. Elle ne présente alors aucune forme de danger pour le malade. La structure de ces tumeurs est semblable à celle des tissus normaux et leur croissance est lente. Chaque personne en a la preuve car les grains de beauté en sont.

Si la tumeur envahit les organes alentours, elle est dite maligne ou cancéreuse. Les tumeurs malignes sont beaucoup plus dangereuses : elles causent le cancer et peuvent aussi développer une résistance aux différentes formes de thérapie.

Lorsqu'elle n'est encore qu'un petit amas de cellules, la tumeur se nourrit par diffusion des nutriments issus du milieu corporel à travers sa surface. Mais, au-delà d'une certaine taille, les nutriments ne parviennent plus à ses cellules centrales et ces dernières se nécrosent. Avant de mourir, elles libèrent des substances chimiques aboutissant à la création d'un réseau sanguin qui lui est dédié. Ce processus est appelé *angiogenèse*, il permet de créer, à partir d'un réseau vasculaire existant de nouveaux vaisseaux sanguins apportant l'oxygène requis pour la croissance des cellules cancéreuses. Ce réseau permet à la fois d'alimenter la tumeur et de disperser, dans certains cas, les cellules cancéreuses via le système sanguin, favorisant ainsi la formation de tumeurs secondaires, une fois arrivées à destination, elles se développent comme la tumeur originale. Ce processus est nommé *métastase*. À ce stade, les chances de guérison sont plus faibles car les tumeurs disséminées sont plus difficiles à éliminer et elles sont très dangereuses. C'est pourquoi l'idée d'amoinrir la tumeur en lui coupant les vivres apparaît comme un moyen de lutte possible contre la maladie. Cette approche nécessite de mieux comprendre et modéliser le processus d'angiogenèse, afin de simuler les effets des molécules thérapeutiques sur son évolution et celle de la tumeur.

1.2.2 Facteurs de risque

De multiples facteurs sont à l'origine du cancer. Ils peuvent être :

- **Génétiques** : c'est à dire avoir une composante héréditaire (certaines maladies hérédi-

taires, comme la polypose rectocolique, sont caractérisées par l'apparition fréquente de cancers). Mais, la plupart des cancers ne sont pas héréditaires.

– **Environnementaux :**

- Pollution industrielle : son rôle exacte est difficile à préciser, mais il est prouvé que certains polluants tels que : les substances bitumeuses, les plastiques bruts et l'amiante sont responsables du cancer de la plèvre et du poumon.
- Alimentation déséquilibrée : une alimentation pauvre en fruits, légumes et en céréales ou riche en graisse, favorise l'apparition de certains cancers.
- Cancérogènes chimiques :
 - a) Le tabac : est à l'origine de beaucoup de cancers, notamment celui des poumons, de la sphère ORL, de la vessie, du rein, du pancréas, du col de l'utérus...etc. On note que le taux de mortalité dû au cancer des poumons est dix fois plus élevé chez les fumeurs.
 - b) L'alcool : les grands buveurs, qui de plus fument, courent un danger bien plus grand de contracter un cancer de la gorge que les gens sobres.
- Radiation et cancers : les radiations atomiques peuvent causer des cancers, notamment des leucémies ; comme une longue exposition au soleil peut causer le cancer de la peau.
- **Immunitaires :** le système immunitaire est capable d'identifier quelques cellules cancéreuses ; mais, parfois, certains tissus ayant une déficience immunitaire favorisent le développement d'un cancer.

1.2.3 Traitement du cancer

De la même manière que notre corps est composé de centaines de catégories différentes de cellules, il existe des centaines de tumeurs (aucune tumeur n'est identique à une autre). Par conséquent, chaque tumeur nécessite un traitement qui lui est propre. Plus la tumeur est détectée précocement, plus les traitements pourront être efficaces. Les traitements utilisés sont :

- **La chirurgie :** consiste à enlever la tumeur et, selon la localisation, les tissus ou les organes proches. Lors de l'opération chirurgicale, il est nécessaire de protéger le reste du corps d'une éventuelle contamination par les cellules cancéreuses (on pourrait sinon provoquer des métastases). Malheureusement, de nombreuses tumeurs sont détectées à des stades trop avancés pour être opérables ; on a alors recourt à d'autres thérapies.
- **La radiothérapie :** consiste à utiliser les rayons X ou, quelques fois même, les rayons gamma pour brûler le cœur de la cellule cancéreuse. Ces rayonnements, s'ils ne tuent pas directement les cellules cancéreuses, détruisent leur appareil de reproduction de sorte à interrompre leur prolifération. Cette méthode permet de supprimer des tumeurs ou des métastases bien localisées, mais agit difficilement sur des cellules malignes entourées de

cellules saines, dans de telles situations on fait appel aux traitements chimiques.

- **La chimiothérapie** : la chimiothérapie est le traitement du cancer par des substances chimiques. Les médicaments administrés aux patients sont véhiculés dans tout l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine. La chimiothérapie a pour but d'empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier. Pour agir correctement, et pour ne pas détruire les tissus sains, la substance doit être suffisamment dosée pour détruire uniquement les cellules qui sont en prolifération rapide.
- **L'hormonothérapie** : certaines tumeurs sont sensibles à telle ou telle hormone présente dans l'organisme, et qui active leur prolifération. On peut alors prescrire des médicaments qui suppriment la source des hormones stimulantes.
- **La thérapie cellulaire** : désigne toute approche thérapeutique utilisant des cellules et visant à remplacer, réparer, augmenter ou modifier l'activité biologique d'un tissu ou d'un organe endommagé. Lorsque les cellules utilisées sont immunitaires elle est dite immunothérapie.

1.2.4 Principales difficultés de la modélisation de l'évolution des tumeurs

La modélisation est l'opération qui consiste à décrire par des relations mathématiques un phénomène physique, biologique ou autre. Dans notre cas, le modèle décrit les interactions intervenant dans le processus du développement d'une tumeur.

De nombreux modèles ont été élaborés pour décrire l'évolution d'une tumeur. Ces modèles sont, généralement, partiels et ne s'intéressent qu'à une étape du processus tumoral. L'objectif principal de la modélisation est de construire des modèles complets incluant le maximum d'ingrédients possible afin qu'ils soient plus pertinent au niveau clinique. Néanmoins, plusieurs difficultés empêchent la réalisation de tels modèles, dont :

- **La multiplicité des échelles** : le processus de développement tumoral s'effectue sur plusieurs échelles : sous cellulaire, cellulaire et macroscopique :
 - L'échelle sous cellulaire* : correspond aux activités principales à l'intérieure de la cellule et sur sa membrane (changement génétique...etc).
 - L'échelle cellulaire* : correspond aux activités principales de la cellule (prolifération, compétition avec le système immunitaire...etc).
 - L'échelle macroscopique* : correspond à la condensation des cellules tumorales dans un amas interagissant avec les tissus environnants (la migration et la convection de cellules, la diffusion des nutriments et des facteurs chimiques, et le détachement des cellules pour former des métastases).

Selon l'échelle considérée, on distingue deux types de modèles :

- i) Modèles microscopiques : sont utilisés pour faire intervenir des lois d'évolution micro-

scopiques pour chaque cellule ainsi que des interactions locales entre cellules. Ces modèles utilisent, généralement, des équations différentielles ordinaires.

ii) Modèles macroscopiques : décrivent l'évolution des quantités globales, ces modèles utilisent la mécanique des milieux continus qui conduit à des équations aux dérivées partielles.

- **La multiplicité des populations** : la tumeur est hétérogène, elle est composée d'un grand nombre de populations (cellules, nutriments, facteurs chimiques). Elle contient, entre autres : cellules tumorales non proliférantes, cellules tumorales proliférantes, cellules tumorales mortes, macrophages, cellules endothéliales, liquide extra-cellulaire, matrice extra-cellulaire, vaisseaux sanguins (si elle est vasculaire), facteurs angiogéniques, facteurs de croissance ...etc. Un modèle mathématique prenant en considération les interactions entre toutes ces populations sera très complexe. On préfère, en pratique, des modèles simplifiés décrivant un nombre réduit d'interactions, en sélectionnant celles qui jouent un rôle relativement plus relevant que les autres.
- **Les lois de comportement des cellules** : Les systèmes biologiques doivent, certes, obéir aux lois de la physique, mais des lois additionnelles interviendraient pour gouverner le comportement des cellules (random motion, chemotaxis, hypotaxis). La modélisation mathématique repose donc sur la détermination des lois de comportement des cellules, et la compétition entre les différentes populations biologiques intervenant dans la composition et l'évolution des tumeurs.
- **La spécificité de chaque tumeur** : chaque tumeur et chaque patient nécessite un traitement particulier, c'est pourquoi on ne peut pas parler de véritable validation.

1.3 Modèles macroscopiques de l'évolution tumorale

Le travail de modélisation macroscopique consiste à démarrer de la mécanique des milieux continus pour chaque constituant de la tumeur pour aboutir à un système d'équations aux dérivées partielles. L'outil nécessaire à la modélisation est donc un ensemble d'équations de conservation.

Il est nécessaire alors de distinguer entre deux types de populations dans la tumeur :

- populations cellulaires (cellules, liquide extracellulaire et matrice extracellulaire),
- facteurs chimiques (nutriments, oxygène, médicaments, facteurs de croissances).

Cette section est organisée de la façon suivante :

Dans une première partie, nous donnons les équations gouvernant l'évolution des facteurs chimiques qui sont, généralement, de type réaction-diffusion-convection. Nous y écrivons aussi les bilans de masse pour les populations cellulaires, qui sont des équations faisant appel aux champs de vitesses qui sont inconnus. Il faudra donc faire certaines hypothèses permettant de fermer le système de ces équations.

Dans la deuxième partie sont présentées plusieurs méthodes pour clôre le système des bilans de masse obtenu. Les trois premières méthodes supposent que la tumeur est un milieu monophasique, ne contenant que des cellules tumorales ayant une densité $\psi = \text{constante}$: La première méthode consiste à supposer que l'évolution de la tumeur est unidimensionnelle et symétrique par rapport à son centre. La seconde suppose que la tumeur est sphérique et symétrique par rapport à son centre. La troisième consiste à clôre le système par l'utilisation de la loi de Darcy qui décrit les écoulements dans un milieu poreux. Les deux dernières méthodes supposent que la tumeur est composée de plusieurs populations cellulaires. La quatrième méthode permet de clôre le système par des lois phénoménologiques. Une attention particulière est portée à la cinquième méthode traitant des modèles multiphasiques où les bilans de masse sont complétés par les bilans de quantité de mouvement. Les problèmes obtenus sont naturellement à frontière libre puisque l'étendue de la tumeur est à priori inconnue.

1.3.1 Equations de conservation de la masse

Dans toute la suite nous supposons que la tumeur est composée de n populations cellulaires de densité ψ_i ($i = 1, \dots, n$) et m facteurs chimiques de densité ϕ_i ($i = 1, \dots, m$). Nous posons $\psi = (\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_n)$ et $\phi = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_m)$.

Facteurs chimiques

Une équation de conservation dans un volume de contrôle Eulérien V , délimité par la surface S , pour la quantité ϕ_i est obtenue en considérant que la variation de la quantité dans le volume, est sa production dans le volume moins le flux net de la quantité sortant hors du volume, soit :

$$\frac{d}{dt} \int_V \phi_i dV = - \int_S J_i(\phi) dS + \int_V \Gamma_i(\phi) dV \quad i = 1, \dots, m$$

$J_i(\phi)$: le flux de ϕ à travers S .

$\Gamma_i(\phi)$: est le taux de production de ϕ_i dans le volume V (il peut dépendre de ψ).

En appliquant le théorème de Gauss au terme désignant le flux, nous obtenons :

$$\frac{d}{dt} \int_V \phi_i dV = - \int_V \text{div}(J_i(\phi)) dV + \int_V \Gamma_i(\phi) dV \quad i = 1, \dots, m$$

En faisant tendre le volume de contrôle vers dV , nous trouvons l'équation de la conservation locale de la masse :

$$\frac{\partial}{\partial t} \phi_i + \text{div}(J_i(\phi)) = \Gamma_i(\phi) \quad i = 1, \dots, m$$

l'évolution des facteurs chimiques est décrite, généralement, par des équations de type réaction-diffusion-convection ; le choix du flux J_i $i = 1, \dots, m$ est basé sur des lois phénoménolo-

giques. D'une manière générale

$$J_i = J_i \text{ diffusion} + J_i \text{ convection}$$

avec

$$\begin{cases} J_i \text{ diffusion} = f(\phi_i) \nabla \phi_i \\ J_i \text{ convection} = v_l \phi_i \end{cases} \quad (1.1)$$

où f est une fonction positive donnée et v_l est la vitesse du liquide extracellulaire.

Les équations des facteurs chimiques constituent donc un système de réaction-diffusion (à m équations et m inconnues), que nous pouvons résoudre une fois que les conditions initiales et aux bords sont données.

Populations cellulaires

En ce qui concerne les populations cellulaires les bilans de masse s'écrivent

$$\frac{\partial}{\partial t} \psi_i + \text{div} (v_i \psi_i) = \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) \quad i = 1, \dots, n$$

Ces équations font appel aux champs de vitesses v_i $i = 1, \dots, n$ inconnues.

1.3.2 Fermeture de système d'équations

Pour les populations cellulaires nous avons obtenu un système à n équations et $2n$ inconnues (les concentrations, les densités ou les fractions volumiques ψ_i et les vitesses v_i $i = 1, \dots, n$). Pour clôturer le système, il est nécessaire de préciser les vitesses v_i . Autrement dit, il faut modéliser le mouvement de chaque type cellulaire. Pour cela, il existe plusieurs approches que nous présentons brièvement dans ce qui suit ; pour des exposés complémentaires nous renvoyons le lecteur à [3] et aux références citées ci-dessous.

Approche considérant la tumeur comme étant unidimensionnelle

Cette approche a été utilisée, entre autres, par [1], [27] et [37] ; et consiste à supposer que la tumeur ne contient que des cellules tumorales ayant une densité $\psi = \text{constante}$, et que son évolution est unidimensionnelle et symétrique par rapport à son centre ; c'est-à-dire qu'à l'instant t la tumeur occupe le segment $[-l(t), l(t)]$.

L'équation de conservation de ψ se présente sous la forme :

$$\frac{\partial}{\partial t} \psi + \text{div} (\psi v) = \mathbf{\Gamma}(\phi) \quad (1.2)$$

v : la vitesse de transport des cellules tumorales.

Comme $\psi = \text{constante}$, (1.2) s'écrit

$$\text{div}(v) = \frac{\Gamma(\phi)}{\psi} \quad (1.3)$$

La solution $v(t, x)$ de (1.3), calculée par intégration, permet, en supposant que la vitesse d'évolution de la frontière $l(t)$ est égale à la vitesse des cellules tumorales au point $x = l(t)$, de trouver $l(t)$; autrement dit :

$$\frac{d}{dt}l(t) = v|_{x=l(t)}$$

équation différentielle ordinaire.

Approche considérant la tumeur comme étant sphérique

Dans ce cas, on suppose que la tumeur ne contient que des cellules tumorales ayant une densité $\psi = \text{constante}$ et qu'elle est sphérique de rayon $R(t)$ et symétrique par rapport à son centre ([46], [47] et [48]). Cette hypothèse permet de réduire la dimension de l'espace à un et le vecteur vitesse à un scalaire.

En utilisant les coordonnées sphériques, pour tout $v = v_r \vec{e}_r + v_\theta \vec{e}_\theta + v_\varphi \vec{e}_\varphi$ nous avons :

$$\text{div}(v) = \frac{\partial}{\partial r}v_r + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta}v_\theta + \frac{1}{r \sin(\theta)} \frac{\partial}{\partial \varphi}v_\varphi + \frac{v_\theta}{r} \cos(\theta) + 2 \frac{v_r}{r}$$

Grâce à la symétrie par rapport au centre, $v = v \vec{e}_r$, nous pouvons écrire l'équation (1.3) sous la forme :

$$\frac{\partial}{\partial r}v + 2 \frac{v}{r} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 v) = \frac{\Gamma(\phi)}{\psi} \quad (1.4)$$

Pour déterminer v on suppose que la vitesse d'évolution de la frontière de la tumeur est égale la vitesse des cellule tumorale au point $x = R(t)$, autrement dit :

$$\frac{d}{dt}R(t) = v|_{x=R(t)} \quad (1.5)$$

En combinant (1.4) et (1.5), nous trouvons l'équation intégro-différentielle :

$$\frac{1}{3} \frac{d}{dt}R^3(t) = \frac{1}{\psi} \int_0^{R(t)} r^2 \Gamma(\phi) dr \quad (1.6)$$

Cette méthode est souvent utilisée avant la vascularisation puisque les tumeurs avasculaires ont tendance à être sphériques.

Approche utilisant la loi de Darcy

Utilisée par [8] et [28]. Elle consiste à supposer que la tumeur ne contient que des cellules tumorales ayant une densité $\psi = \text{constante}$, et que le champ de vitesse découle d'un potentiel Ψ ; c'est à dire :

$$v = \nabla \Psi \quad (1.7)$$

où Ψ est une fonction scalaire qui, grâce à (1.2), vérifie

$$\Delta \Psi = \frac{\Gamma(\phi)}{\psi} \quad (1.8)$$

Nous sommes en présence d'une équation elliptique dans un domaine variable.

Remarque 1.1. *la relation (1.7) ressemble à la loi de Darcy pour les milieux poreux, où Ψ est la pression exercée sur la masse tumorale qui vérifie, sur la frontière de la tumeur $\Gamma(t)$, la relation $\Psi = \gamma k$ avec k : la tension de surface et γ : une constante positive.*

Remarque 1.2. *Les méthodes précédentes restent valables dans le cas où la tumeur contient n populations cellulaires si on fait les hypothèses suivantes :*

1/ *la densité de cellules est constante : $\sum_{i=1}^n \psi_i = \text{constante} = \psi$.*

2/ *toutes les cellules ont une vitesse commune : v .*

3/ *les taux de production des cellules Γ_i sont indépendants des ψ_j $j = 1, \dots, n$, c'est-à-dire $\Gamma_i = \Gamma_i(\phi)$.*

En effet, il suffit alors d'écrire l'équation de la conservation de la masse pour chaque population, et d'additionner toutes les équations pour trouver les mêmes résultats.

Approche basée sur une description phénoménologique

Approche utilisée, entre autres, par [26] et [39] ; et consiste à supposer que les cellules migrent soit par :

- diffusion aléatoire (random motion).
- chimiotactisme, en réponse au gradient des facteurs angiogéniques produits par la tumeur.
- haptotactisme, en réponse au gradient de fibronectine, qui est une protéine de la matrice extracellulaire avec laquelle certaines cellules se lient par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques.
- convection, suivant la vitesse du liquide extracellulaire.

Le bilan de masse pour ψ_i s'écrit alors sous la forme

$$\frac{\partial}{\partial t} \psi_i + \text{div}(\mathbf{J}_i(\psi)) = \Gamma_i(\psi, \phi) \quad i = 1, \dots, n$$

où le flux \mathbf{J}_i comprend quatre parties :

$$\mathbf{J}_i = \mathbf{J}_{i \text{ random}} + \mathbf{J}_{i \text{ chemo}} + \mathbf{J}_{i \text{ hpto}} + \mathbf{J}_{i \text{ convection}}$$

avec

$$\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{J}_i \text{ random} = f(\psi_i) \nabla \psi_i, \\ \mathbf{J}_i \text{ chemo} = f(C) \psi_i \nabla C, \\ \mathbf{J}_i \text{ hapto} = d \psi_i \nabla M, \\ \mathbf{J}_i \text{ convection} = \psi_i v_l \end{array} \right. \quad (1.9)$$

où

$f(\psi_i)$: coefficient de diffusion,

C : concentration de TAF (facteurs angiogéniques produits par la tumeur),

$f(C)$: coefficient de chimiotactisme,

M : concentration de la matrice extracellulaire,

d : constante positive,

v_l : vitesse du liquide extracellulaire.

Nous obtenons ainsi un autre système de réaction-diffusion-convection à n équations et n inconnues.

Approche utilisant la théorie des mixtures

Des recherches récentes en biomécanique ont indiqué que les cellules exploitent des forces pour contrôler la croissance tumorale. Ces forces, générées au niveau de la cellule, pourraient être impliquées par ailleurs dans la progression des cancers dans l'organisme. On note ici que la capacité des cellules à migrer est centrale dans les métastases. De là est parvenue l'idée de prévenir mécaniquement la progression du cancer. Les modèles de croissance tumorale doivent tenir en compte les effets mécaniques, qui consistent à modéliser les interactions entre les différents types de cellules, entre les cellules et la matrice extracellulaire, entre la masse tumorale et les tissus avoisinants ainsi que toutes les autres contraintes. On peut donc clôturer le système des bilans de masse par les bilans de quantité de mouvement. Pour cette raison, nous supposons que la tumeur est un milieu multiphasique ou une mixture de fluides miscibles. L'hypothèse fondamentale des mixtures est le principe de co-existence qui stipule qu'en tout point de l'espace, occupé par la mixture, il existe simultanément des particules de chaque espèce; c'est-à-dire, chaque phase est considérée comme un milieu continu. Le principe de co-existence suggère l'utilisation de la notion de fractions volumiques qui sont des quantités locales caractérisant la composition du mélange.

Pour un mélange de n constituants, nous définissons la fraction volumique ψ_i du constituant i dans le volume de contrôle V (en un instant t , $V = V_1 \cup \dots \cup V_n$ avec $V_i = V_i(t)$ est le volume occupé par le constituant i à l'instant t) par :

$$\psi_i(V, t) = \frac{\text{mes}(V_i(t))}{\text{mes}(V)}$$

cette définition étant possible pour tout volume V contenant un point x . En faisant tendre la mesure de V vers zéro, nous obtenons la fraction volumique au point x à l'instant t ;

$$\psi_i(x, t) = \lim_{\substack{\text{mes}(V) \rightarrow 0 \\ x \in V}} \frac{\text{mes}(V_i(t))}{\text{mes}(V)}$$

la fraction volumique est à valeurs dans l'intervalle $[0, 1]$, et vérifiant la relation $\sum_{i=1}^n \psi_i = 1$.

Nous supposons que chaque constituant i de la mixture possède un champ de vitesse v_i qui lui est propre ; la vitesse du mélange est définie par la moyenne volumique des vitesses :

$$v_{mix} = \sum_{i=1}^n \psi_i v_i$$

l'outil nécessaire à la modélisation est un ensemble d'équations de conservation pour le milieu multiphasique. On note que les équations de conservation pour un milieu monophasique restent valables pour un milieu multiphasique, à condition que le volume de contrôle contienne toutes les phases pour que leurs propriétés moyennes soient définies.

Ecrivons le bilan de masse pour le constituant i :

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho_i \psi_i) + \text{div}(\rho_i \psi_i v_i) = \rho_i \mathbf{\Gamma}_i(\phi, \psi) \quad (1.10)$$

ρ_i : la densité du constituant i ,

$\rho_i \psi_i$: la masse du constituant i par unité de volume.

Pour simplifier, nous supposons, dans tout ce qui va suivre, que toutes les phases ont une densité commune : ρ constante, et que les $\mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi)$ peuvent être déterminées par des lois phénoménologiques.

Remarque 1.3. dans le cas où $\sum_{i=1}^n \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) = 0$, nous sommes amenés à considérer la tumeur comme incompressible ; c'est à dire, en additionnant les équations (1.10), nous trouvons :

$$\text{div}(v_{mix}) = 0.$$

Bilan de quantité de mouvement

La fermeture du système (1.10) peut s'effectuer par les bilans de quantité de mouvement ; cette technique a été utilisée, entre autres, par [2], [4], [5], [9], [10], [19], [32], [41] et [45].

La variation de la quantité de mouvement dans un volume de contrôle V , délimité par la surface S , est donnée par

$$\frac{d}{dt} \int_V \rho_i \psi_i v_i dV = \sum F_j + \int_V \rho_i v_i \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) dV - \int_S \rho_i \psi_i v_i (v_i \eta) dS$$

avec :

η : la normale à S ,

$\int_V \rho_i \psi_i v_i dV$: la quantité de mouvement dans le volume V ,

$\sum F_j$: la somme des efforts appliqués sur V ,

$\int_V \rho_i v_i \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) dV$: la quantité de mouvement produite, dans V , par changement de phase,

$\int_S \rho_i \psi_i v_i (v_i \eta) dS$: le flux de quantité de mouvement causé par le déplacement des cellules à travers la frontière S .

Remarque 1.4. *Les efforts appliqués sont de deux types :*

– **des forces volumiques** qui sont :

i) la gravité, qui est négligeable ici car on a un écoulement à grande vitesse.

ii) les forces d'interaction entre les différentes phases, $\int_V M_i dV$.

iii) les forces de chemotaxisme ou d'haptotaxisme $\int_V \rho_i \psi_i B_i dV$.

– **des forces surfaciques** qui sont :

i) la force normale de la pression $-\int_S \psi_i P \eta dS$, qui existe même pour un fluide au repos.

Dans notre cas, c'est la pression du fluide extracellulaire.

ii) la force de viscosité ou d'élasticité $\int_S \psi_i \sigma_i \eta dS$.

En remplaçant dans le bilan de quantité de mouvement, nous obtenons :

$$\frac{d}{dt} \int_V \rho \psi_i v_i dV = - \int_S (\rho \psi_i v_i (v_i \eta) - \psi_i P \eta + \psi_i \sigma_i \eta) dS + \int_V (\rho \psi_i B_i + M_i + \rho v_i \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi)) dV$$

En appliquant le théorème de Gauss, nous trouvons

$$\int_V \left[\frac{\partial}{\partial t} (\rho \psi_i v_i) + \nabla \cdot (\rho \psi_i v_i \otimes v_i) - \nabla \cdot (\psi_i \sigma_i) + \nabla \cdot (\psi_i P) - \rho \psi_i B_i - M_i - \rho v_i \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) \right] dV = 0 \quad (1.11)$$

où \otimes est le produit tensoriel.

Comme V est arbitraire, (1.11) conduit à la conservation locale de quantité de mouvement

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \psi_i v_i) + \nabla \cdot (\rho \psi_i v_i \otimes v_i) - \nabla \cdot (\psi_i \sigma_i) + \nabla \cdot (\psi_i P) - \rho \psi_i B_i - M_i - \rho v_i \mathbf{\Gamma}_i(\psi, \phi) = 0 \quad (1.12)$$

En utilisant (1.10), (1.12) nous donne

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \psi_i v_i) + v_i \cdot \nabla v_i = -\nabla \cdot (\psi_i P) + \nabla \cdot (\psi_i \sigma_i) + \rho \psi_i B_i + M_i \quad (1.13)$$

Pour un phénomène de croissance biologique le terme inertial est négligeable, autrement dit, (1.13) se réduit à :

$$-\nabla \cdot (\psi_i P) + \nabla \cdot (\psi_i \sigma_i) + \rho \psi_i B_i + M_i = 0 \quad (1.14)$$

Généralement, M_i peut être décomposée en deux parties :

$$M_i = P \nabla \psi_i + m_i$$

où m_i représente les forces d'interaction entre la phase i et les autres phases

$$m_i = \sum_{j=1}^n \alpha_{ij} (v_i - v_j).$$

Dans le cas où $B_i = 0$ la relation (1.14) devient :

$$-\psi_i \nabla P + \nabla \cdot (\psi_i \sigma_i) + \sum_{j=1}^n \alpha_{ij} (v_i - v_j) = 0 \quad (1.15)$$

Pour le choix de σ_i nous distinguons les deux phases :

– **le liquide extracellulaire :**

- soit nous supposons qu'il se comporte comme un fluide parfait, dans ce cas $\sigma_i = 0$, et (1.14) implique

$$-\psi_l \nabla P + \sum_{j=1}^n \alpha_{lj} (v_l - v_j) = 0 \quad (1.16)$$

- soit nous supposons qu'il se comporte comme un fluide visco-élastique, mais cette hypothèse est rarement utilisée dans la littérature.

– **la phase cellulaire :** Des hypothèses sont émises sur σ_i selon le comportement des cellules :

i) $\sigma_i = \Sigma_i(\psi)$ si les cellules se comportent comme un fluide élastique.

ii) $\sigma_i = \lambda_i(\psi) \nabla \cdot v_i + \mu_i(\psi) (\nabla v_i + (\nabla v_i)^t)$ si les cellules se comportent comme un fluide visqueux

ii) $\sigma_i = \Sigma_i(\psi) + \lambda_i(\psi) \nabla \cdot v_i + \mu_i(\psi) (\nabla v_i + (\nabla v_i)^t)$ si les cellules se comportent comme un fluide visco-élastique.

Remarque 1.5. dans le cas où nous supposons que la tumeur est essentiellement composée du liquide extracellulaire et des cellules tumorales, la relation (1.16) est équivalente à

$$-\psi_l \nabla P = \alpha (v_l - v_t) \quad (1.17)$$

nous obtenons la loi de Darcy pour des milieux poreux : $v_l - v_t = -k \nabla P$; où k est un coefficient relatif à la perméabilité.

1.4 Modélisation macroscopique des interactions entre les cellules tumorales et les macrophages

L'objectif de ce paragraphe, réalisé en collaboration avec **K. Hamdache** et **D. Hamroun**, et qui a fait l'objet d'une partie d'une prépublication parue dans le centre de mathématiques appliquées de l'école polytechnique en juin 2007, est de proposer un modèle mathématique simplifié pour décrire les interactions entre les cellules tumorales et les macrophages dans une tumeur vasculaire subissant une thérapie cellulaire; où nous nous sommes inspirés des travaux de [10], [42] qui ont utilisé la théorie des mixtures.

1.4.1 Influence des macrophages sur l'évolution et la survie des tumeurs

Une tumeur avasculaire a tendance à être sphérique. Elle reçoit les nutriments et l'oxygène par diffusion depuis les tissus sains environnants. Mais, lorsque la taille de la tumeur croît, les nutriments et l'oxygène deviendront insuffisants et ne peuvent arriver aux cellules du centre qui finissent donc par mourir, et on y peut distinguer alors trois zones concentriques :

- Une zone centrale : composée de cellules tumorales mortes.
- Une zone intermédiaire : dite d'hypoxie, composée de cellules tumorales vivantes non proliférantes, l'oxygène et les nutriments y sont présents, mais en quantités insuffisantes. Même les tumeurs vasculaires contiennent des zones d'hypoxie, car si un vaisseau sanguin est entouré par beaucoup de cellules tumorales il devient dysfonctionnel vu la prolifération rapide des cellules malignes (voir [7]).
- Une zone externe : composée de cellules tumorales vivantes proliférantes.

Lorsque la taille de la tumeur dépasse quelques millimètres, les cellules tumorales de la zone d'hypoxie émettent des signaux chimiques pour attirer des vaisseaux sanguins. Plusieurs études ont prouvé que la présence des zones d'hypoxie favorise l'angiogénèse qui est essentielle à la survie et la croissance des tumeurs. De plus, il est difficile de détruire les cellules malignes de la zone d'hypoxie pour deux raisons :

- i) les cellules tumorales non proliférantes sont loins des vaisseaux sanguins, donc il n'y a pas de moyens pour transporter les médicaments à ces dernières.
- ii) Pour ne pas détruire les cellules saines, les drogues (ou médicaments) anti-tumorales sont destinées à détruire, uniquement, les cellules qui sont en prolifération rapide.

Récemment, les biologistes ont développé de nouvelles drogues ou gènes capables de pénétrer les zones d'hypoxie ([38]). Dans ce qui suit, nous parlerons d'une thérapie cellulaire utilisant des macrophages, qui sont des cellules dérivées de certains globules blancs, qu'on trouve dans tous les tissus. En fonction de leur localisation, ils sont connus sous différentes appela-

tions, les macrophages présents les tumeurs sont appelés macrophages associés aux tumeurs (TAMs). Les macrophages constituent le premier organisme de défense cellulaire contre toute attaque venant de l'extérieur. Ils reconnaissent tout élément étranger à l'organisme. Mais, comme les cellules tumorales proviennent de l'individu lui même, il arrive que les TAMs ne les connaissent pas comme étant anormales et leur fonction sera altérée. Plus précisément, les tumeurs ont la capacité de détourner la fonction des TAMs pour favoriser la croissance vasculaire (angiogénèse) et donc le développement des tumeurs (voir [16]).

De plus, les TAMs se déplacent spontanément vers les sites d'hypoxie. Une nouvelle thérapie exploite le potentiel des TAMs à se déplacer vers ces sites, où il y a des cellules tumorales non proliférantes, qui sont inaccessibles pour les autres thérapies. Cette thérapie consiste à cultiver en laboratoire les TAMs du patient, puis à leur associer un anticorps spécifique de la tumeur ciblée avant de les réinjecter au patient. L'anticorps permet aux TAMs de se fixer à la surface des cellules tumorales et de les détruire ([38]).

1.4.2 Obtention du modèle

Dans ce qui va suivre, une tumeur vasculaire est considérée comme une mixture de trois constituants : cellules cancéreuses, TAMs et vaisseaux sanguins fonctionnels. Leurs fractions volumiques sont notées α , β , γ respectivement, et nous supposons que la tumeur est saturées, c'est à dire :

$$\alpha + \beta + \gamma = 1 \quad (1.18)$$

A chaque phase on associe une vitesse, une pression et un tenseur des contraintes, ces derniers sont notés : (v_1, P_1, σ_1) pour les cellules tumorales, (v_2, P_2, σ_2) pour les TAMs et (v_3, P_3, σ_3) pour les vaisseaux sanguins.

Sous l'hypothèse que toutes les phases ont des densités constantes et égales ($\rho_1 = \rho_2 = \rho_3$), les équations de conservation de la masse pour les trois fractions volumiques dans le cas unidimensionnel s'écrivent :

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} + \frac{\partial (\alpha v_1)}{\partial x} = q_1 \quad (1.19)$$

$$\frac{\partial \beta}{\partial t} + \frac{\partial (\beta v_2)}{\partial x} = q_2 \quad (1.20)$$

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} + \frac{\partial (\gamma v_3)}{\partial x} = q_3 \quad (1.21)$$

où q_1 , q_2 et q_3 sont les taux de production relatifs à chaque phase.

De même, en négligeant les termes inertiels dans les équations de conservation de la quantité de mouvement pour les trois phases, nous obtenons :

$$\frac{\partial (\alpha \sigma_1)}{\partial x} + F_1 = 0 \quad (1.22)$$

$$\frac{\partial (\beta \sigma_2)}{\partial x} + F_2 = 0 \quad (1.23)$$

$$\frac{\partial (\gamma \sigma_3)}{\partial x} + F_3 = 0 \quad (1.24)$$

avec F_i , $i = 1, \dots, 3$ est la force appliquée sur la phase i .

Pour clôre le système d'équations (1.19)-(1.24), nous introduisons les relations constitutives pour q_i , σ_i , F_i $i = 1, \dots, 3$.

1) Choix des taux de production : Le choix de q_i $i = 1, \dots, 3$ se fait par des observations phénoménologiques, où les hypothèses suivantes sont émises :

a) Cellules tumorales :

- Les cellules tumorales se multiplient, uniquement, s'il y a suffisamment d'oxygène. Autrement dit, en présence des vaisseaux sanguins ([6]).
- La mort des cellules tumorales peut être naturelle (apoptose) ou due à une insuffisance d'oxygène (nécrose).
- Les TAMs peuvent détruire les cellules tumorales.

En résumé, nous choisissons

$$q_1 = \underbrace{k_1 \alpha \gamma}_{\text{prolifération}} - \underbrace{k_2 \alpha}_{\text{apoptose}} - \underbrace{k_3 (1 - \gamma) \alpha}_{\text{nécrose}} - \underbrace{k_4 \alpha \beta}_{\text{destruction par les TAMs}} \quad (1.25)$$

où les k_i , $i = 1, \dots, 4$ sont constantes positives.

b) Macrophages associés à la tumeur :

- Les TAMs se multiplient, et leur prolifération croît avec leur fraction volumique.
- Il y a un influx à partir des capillaires, qui croît lorsque les fractions volumiques des cellules tumorales et des vaisseaux sanguins décroissent
- Les TAMs peuvent mourir. Mais, la présence des cellules tumorales favorise leur survie.
- Lorsqu'un macrophage détruit une cellule tumorale, il devient inactif.

Nous choisissons donc d'écrire

$$q_2 = \underbrace{k_5 \beta}_{\text{prolifération}} + \underbrace{k_6 \beta (1 - \sigma (\alpha + \gamma))}_{\text{influx}} - \underbrace{k_7 \beta (1 - \alpha)}_{\text{mort}} - \underbrace{k_8 \alpha \beta}_{\text{inactivation}} \quad (1.26)$$

où σ, k_i , $i = 5, \dots, 8$ sont des constantes positives avec $\sigma \in [0, 1]$.

c) Vaisseaux sanguins :

Pour le choix de q_3 , nous supposons que le système est fermé, c'est à dire :

$$q_1 + q_2 + q_3 = 0. \quad (1.27)$$

Remarque 1.6. Dans une tumeur avasculaire on peut supposer que $q_1 + q_2 + q_3 = 0$. Mais, dans une tumeur vasculaire, le volume peut être introduit par le réseau vasculaire et éliminé par le drainage lymphatique. Donc, en général, $q_1 + q_2 + q_3 \neq 0$. Ici, l'hypothèse (1.27) est faite pour des considérations mathématiques, c'est à dire pour rendre le modèle plus simple.

2) Choix des tenseurs des contraintes partiels : Pour le choix des σ_i , nous négligeons les effets visqueux, et nous supposons que :

$$\sigma_1 = -P_1 = -(P + \Sigma_1) , \sigma_2 = -P_2 = -(P + \Sigma_2) \text{ et } \sigma_3 = -P_3 \quad (1.28)$$

Dans les équations (1.28), P est la pression commune exercée sur toute la tumeur, et les fonctions Σ_1 et Σ_2 représentent les pressions additionnelles dues aux interactions cellulaires (compressions).

Pour choisir Σ_1 , nous supposons que la pression exercée sur les cellules tumorales par les TAMs est négligeable par rapport à celle exercée par les cellules tumorales sur elles mêmes. De plus, nous supposons que cette pression croît avec α , dont l'exemple le plus simple est le suivant

$$\Sigma_1 = \lambda \alpha \quad (1.29)$$

où λ est une constante positive.

En ce qui concerne Σ_2 , nous supposons que la pression appliquée sur les TAMs croît avec leur fraction volumique, et que la présence des cellules tumorales engendre une pression supplémentaire sur les TAMs. C'est à dire, les TAMs deviennent plus compressés lorsque α croît. En combinant ces hypothèses, nous prenons

$$\Sigma_2 = \mu \beta (1 + \theta \alpha) \quad (1.30)$$

où μ et θ sont des constantes positives.

Concernant P_3 , nous supposons que l'évolution de la tumeur est unidimensionnelle, parallèle à l'axe des x , et que la tumeur occupe la région $l_1(t) \leq x \leq l_2(t)$ au temps t . Sous cette hypothèse, nous choisissons

$$P_3 = P + P_0 \quad (1.31)$$

où $P_0 = \text{constante}$ est la pression externe exercée par le sang sur les vaisseaux sanguins.

Remarque 1.7. L'extension du modèle à 2D ou 3D exige de tenir compte de la direction de la circulation sanguine, autrement dit : $P_0 = P_0(x)$ (voir [5]).

3) Choix des termes source du mouvement : La force F_i $i = 1, \dots, 3$ se décompose en deux parties la première est due à la pression et la seconde aux frottements. Ainsi,

$$F_1 = P \frac{\partial \alpha}{\partial x} + F_{12} + F_{13} \quad (1.32)$$

$$F_2 = P \frac{\partial \beta}{\partial x} + F_{21} + F_{23} \quad (1.33)$$

$$F_3 = P \frac{\partial \gamma}{\partial x} + F_{31} + F_{32} \quad (1.34)$$

où $F_{ij} = -F_{ji}$ est la force exercée sur la phase i par la phase j , on choisit donc

$$F_1 = P \frac{\partial \alpha}{\partial x} + d_1 \alpha \beta (v_2 - v_1) + d_2 \alpha \gamma (v_3 - v_1) \quad (1.35)$$

$$F_2 = P \frac{\partial \beta}{\partial x} - d_1 \alpha \beta (v_2 - v_1) + d_3 \beta \gamma (v_3 - v_2) \quad (1.36)$$

$$F_3 = P \frac{\partial \gamma}{\partial x} - d_2 \alpha \gamma (v_3 - v_1) - d_3 \beta \gamma (v_3 - v_2) \quad (1.37)$$

pour construire un système d'équation d'évolution dans la région occupée par la tumeur, nous procédons comme dans [4], [5], [10] et [45]. Posons

$$v_{mix} = \alpha v_1 + \beta v_2 + \gamma v_3. \quad (1.38)$$

Observons, d'abord, que la somme des trois équations de continuité (1.19), (1.20) et (1.21) donne :

$$\frac{\partial}{\partial x} (v_{mix}) = q_1 + q_2 + q_3 \quad (1.39)$$

De même, la somme des trois équations de conservation de la quantité de mouvement (1.22), (1.23) et (1.24), implique :

$$\frac{\partial}{\partial x} (\alpha \sigma_1) + \frac{\partial}{\partial x} (\beta \sigma_2) + \frac{\partial}{\partial x} (\gamma \sigma_3) + (F_1 + F_2 + F_3 = 0) = 0$$

Cette relation peut être simplifiée, en utilisant (1.28), pour donner :

$$\frac{\partial}{\partial x} (P) = -\frac{\partial}{\partial x} (\alpha \Sigma_1 + \beta \Sigma_2 + \gamma P_0) \quad (1.40)$$

De plus, en utilisant (1.38) et (1.35), l'équation (1.22) sera réduite, dans le cas où $d_1 = d_2 = d_3 = d$, à :

soit $\alpha = 0$, qui est exclu car il ne peut être que transitoire, sinon il n'ya pas de tumeur ; ou

$$\frac{\partial}{\partial x} (P) + \frac{1}{\alpha} \frac{\partial}{\partial x} (\alpha \Sigma_\alpha) = -d v_1 + d v_{mix}$$

cette dernière relation conduit, d'après (1.40), à

$$v_1 = v_{mix} + \frac{1}{d} \left(\frac{\partial}{\partial x} (\alpha \Sigma_\alpha + \beta \Sigma_\beta + \gamma P_0) - \frac{1}{\alpha} \frac{\partial}{\partial x} (\alpha \Sigma_\alpha) \right) \quad (1.41)$$

En utilisant (1.28), (1.30), (1.29) et le fait que P_0 est constant, (1.41) devient :

$$v_1 = v_{mix} + \frac{1}{d} \left[\frac{\partial}{\partial x} (\alpha) (2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - 2\lambda) + \frac{\partial}{\partial x} (\beta) (2\mu\beta (1 + \theta\alpha) - P_0) \right] \quad (1.42)$$

De même, En utilisant (1.38) et (1.36) l'équation (1.23) implique que :

soit $\beta = 0$ qui est exclu car il ne peut être que transitoire, car les macrophages sont présents dans tous les tissus ; ou

$$v_2 = v_{mix} + \frac{1}{d} \left[\frac{\partial}{\partial x} (\alpha) (2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - \mu\theta\beta) + \frac{\partial}{\partial x} (\beta) (2\mu(\beta - 1)(1 + \theta\alpha) - P_0) \right] \quad (1.43)$$

En substituant les relations (1.42) et (1.43) dans les équations de continuité (1.19) et (1.20) nous obtenons les équations suivantes pour α et β :

$$\begin{cases} \alpha_t + (\alpha v_{mix})_x - \frac{1}{d} \left((2\lambda\alpha(1-\alpha) - \mu\theta\alpha\beta^2 + P_0\alpha) \alpha_x + (-2\mu\beta\alpha(1+\theta\alpha) + P_0\alpha) \beta_x \right)_x = q_1 \\ \beta_t + (\beta v_{mix})_x + \frac{1}{d} \left((2\lambda\alpha\beta - \mu\theta\beta^2(1-\beta) - P_0\beta) \alpha_x - (2\mu\beta(1-\beta)(1+\theta\alpha) + P_0\beta) \beta_x \right)_x = q_2 \end{cases}$$

Ici, les termes de diffusion non linéaires sont dûs aux interactions cellulaires et à la pression externe P_0 .

Notre modèle est donc à frontière libre dont les inconnues sont les fonctions α, β et la frontière libre $l_2(t)$.

Remarque 1.8. Pour $P_0 = 0$, le système précédent a été obtenu dans [45], dans le cadre de l'élaboration d'un modèle mathématique décrivant l'évolution d'une tumeur solide.

1.4.3 Simplification du modèle

Une étude analytique des équations décrivant l'évolution d'une tumeur est rarement possible, compte tenu des géométries (frontières libres), du caractère multiphasique et des équations non linéaires pouvant dégénérer. Une simplification du modèle s'avère souvent indispensable.

Pour cela, nous nous limitons à une situation non symétrique dans laquelle la tumeur est unilatérale et évolue uniquement à droite, ça permet de prendre $l_1(t) = 0$ pour tout $t \geq 0$. Nous supposons aussi que la vitesse d'évolution de la frontière libre de la tumeur est égale à celle des cellules tumorales, autrement dit :

$$\frac{\partial l_2}{\partial t} = v_1|_{x=l_2(t)} \quad (1.44)$$

Le modèle peut être simplifié d'avantage par un choix judicieux des conditions initiales et aux bords.

a) Conditions initiales : Nous prenons

$$l_2(0) = l_0 > 0, \alpha(0, \cdot) = \alpha_0 \geq 0, \beta(0, \cdot) = \beta_0 \geq 0 \text{ avec } \alpha_0 + \beta_0 \leq 1. \quad (1.45)$$

b) Conditions aux bords :

Nous supposons qu'en $x = 0$,

$$\alpha(\cdot, 0) = \alpha^1 \geq 0, \beta(\cdot, 0) = \beta^1 \geq 0 \text{ avec } \alpha^1 + \beta^1 \leq 1.$$

Nous supposons aussi qu'il n'y a pas de flux à travers la frontière libre $l_2(t)$.

$$v_1 = v_2 = v_3 = 0 \quad \text{en } x = l_2(t) \quad (1.46)$$

En combinant cette relation à (1.44), nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial t}(l_2) = v_1|_{x=l_2(t)} = 0 \text{ i.e. } l_2(t) = l \text{ pour tout } t \geq 0.$$

qui signifie que la taille de la tumeur reste constante.

Par ailleurs (1.39), (1.27), (1.38) et (1.46), impliquent

$$v_{mix} = 0 \text{ pour tout } t > 0, x \in (0, l), \quad (1.47)$$

De plus, en remplaçant (1.47) et (1.46) dans (1.42) et (1.43), nous trouvons

$$(2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - 2\lambda) \frac{\partial}{\partial x}(\alpha) + (2\mu\beta(1 + \theta\alpha) - P_0) \frac{\partial}{\partial x}(\beta) = 0 \quad (1.48)$$

et

$$(2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - \mu\theta\beta) \frac{\partial}{\partial x}(\alpha) + (2\mu(\beta - 1)(1 + \theta\alpha) - P_0) \frac{\partial}{\partial x}(\beta) = 0 \quad (1.49)$$

par conséquent,

$$(-2\lambda + \mu\theta\beta) \frac{\partial}{\partial x}(\alpha) + 2\mu(1 + \theta\alpha) \frac{\partial}{\partial x}(\beta) = 0$$

Donc, si $\theta = 0$ et $\lambda = \mu$, nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial x}(\alpha) = \frac{\partial}{\partial x}(\beta)$$

ce qui implique :

$$(2\lambda(\alpha + \beta) - 2\lambda - 2P_0) \frac{\partial}{\partial x}(\alpha) = 0$$

Comme $0 \leq \alpha + \beta \leq 1$, il en découle

$$\frac{\partial(\alpha)}{\partial x} = \frac{\partial(\beta)}{\partial x} = 0 \text{ en } x = l \quad (1.50)$$

En résumé, notre modèle s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_t - \frac{1}{d}((2\lambda\alpha(1 - \alpha) - \mu\theta\alpha\beta^2 + P_0\alpha)\alpha_x + (-2\mu\beta\alpha(1 + \theta\alpha) + P_0\alpha)\beta_x)_x = q_1(\alpha, \beta) \\ \beta_t - \frac{1}{d}((-2\lambda\alpha\beta + \mu\theta\beta^2(1 - \beta) + P_0\beta)\alpha_x + (2\mu\beta(1 - \beta)(1 + \theta\alpha) + P_0\beta)\beta_x)_x = q_2(\alpha, \beta) \\ \alpha(., 0) = \alpha^1, \beta(., 0) = \beta^1 \text{ et } \alpha_x(., l) = \beta_x(., l) = 0 \\ \alpha(0, .) = \alpha_0, \beta(0, .) = \beta_0 \end{array} \right. \quad (1.51)$$

Dans (1.51) les termes :

$$(2\lambda\alpha(1 - \alpha) - \mu\theta\alpha\beta^2 + P_0\alpha)\alpha_x \text{ et } (2\mu\beta(1 - \beta)(1 + \theta\alpha) + P_0\beta)\beta_x$$

sont appelés les termes de diffusion, et les termes :

$$(-2\lambda\alpha\beta + \mu\theta\beta^2(1 - \beta) + P_0\beta)\alpha_x \text{ et } (-2\mu\beta\alpha(1 + \theta\alpha) + P_0\alpha)\beta_x$$

sont appelés les termes de diffusion croisée.

Remarque 1.9. *La condition (1.27) peut être remplacée par $\int_0^{l_2(t)} (q_1 + q_2 + q_3)dx = 0$ pour tout $t \geq 0$.*

Chapitre 2

An existence result to a strongly coupled degenerated system arising in tumor modeling

Le contenu de ce chapitre, réalisé en collaboration avec **K. Hamdache** et **D. Hamroun**, a donné lieu à une publication. Il est paru dans Abstract and Applied Analysis journal en novembre 2008.

Abstract In this work, we consider a mathematical model to describe the growth of a vascular tumor including tumor cells, macrophages and blood vessels. The resulting system of equations is reduced to a strongly 2×2 coupled nonlinear parabolic system of degenerate type. Assuming the initial data far enough from 0, we prove existence of a global weak solution with finite entropy to the problem, by using an approximation procedure and a time discrete scheme.

2.1 Introduction

The theory of mixtures is used to develop a mathematical model that governs the interactions of macrophages, tumor cells and blood vessels within a vascular tumor, focusing on the ability of macrophages to both lyse tumor cells and stimulate angiogenesis. In recent years a variety of macroscopic continuum models have been derived by [4], [5], [9], [10], [45] and [42]. In their wake, we present hereafter a simplified model.

The vascular tumor is viewed as a mixture of three constituents : tumor cells, tumor associated macrophages (abbreviated by TAMs) and blood vessels. We denote their respective volume fractions by α , β and γ , and we assume that the mixture is saturated so we take

$$\alpha + \beta + \gamma = 1. \tag{2.1}$$

We suppose that the tumor undergoes one dimensional and one side growth, parallel to the x-axis, by occupying the region $0 \leq x \leq L(t)$. Each phase is associated with velocity,

pressure and spatial stress denoted respectively by v_1, P_1, σ_1 for the tumor cells, v_2, P_2, σ_2 for the TAMs and v_3, P_3, σ_3 for the blood vessels. Formulating conservation of mass for the three volume fractions, under the assumption that each phase has the same constant density, we get

$$\alpha_t + (\alpha v_1)_x = q_1 \quad , \quad \beta_t + (\beta v_2)_x = q_2 \quad , \quad \gamma_t + (\gamma v_3)_x = q_3 \quad (2.2)$$

where the indices t and x are set for partial derivatives and q_1, q_2, q_3 are the rates of production related to each phase, satisfying $q_1 + q_2 + q_3 = 0$. We suppose that the volume fraction of tumor cells increase by proliferation and decrease by apoptosis, necrosis or lysis, the volume fraction of TAMs increase by proliferation and by influx from capillaries and decrease by natural death or after lysing tumor cells. Thus, we write

$$q_1(\alpha, \beta, \gamma) = k_1\alpha\gamma - k_2\alpha - k_3(1 - \gamma)\alpha - k_4\alpha\beta \quad (2.3)$$

$$q_2(\alpha, \beta, \gamma) = k_5\beta(1 - \sigma(\alpha + \gamma)) - k_6\beta(1 - \alpha) - k_7\alpha\beta \quad (2.4)$$

where σ and $k_i, i = 1, \dots, 7$ are nonnegative constants. Assuming that the momentum is conserved and the motions of cells and blood vessels are so slow that inertial terms can be neglected, we can write

$$(\alpha\sigma_1)_x + F_1 = 0 \quad , \quad (\beta\sigma_2)_x + F_2 = 0 \quad , \quad (\gamma\sigma_3)_x + F_3 = 0 \quad (2.5)$$

where

$$F_1 = P\alpha_x + d\alpha\beta(v_2 - v_1) + d\alpha\gamma(v_3 - v_1) \quad (2.6)$$

$$F_2 = P\beta_x - d\alpha\beta(v_2 - v_1) + d\beta\gamma(v_3 - v_2) \quad (2.7)$$

$$F_3 = P\gamma_x - d\alpha\gamma(v_3 - v_1) - d\beta\gamma(v_3 - v_2) \quad (2.8)$$

represent the momentum supply related to each phase, d is a positive constant and P is assumed to be a common pressure. When neglecting viscous effect, the partial stress tensors are given by

$$\sigma_i = -P_i = -(P + \Sigma_i) \quad , \quad i = 1, 2, 3 \quad (2.9)$$

where

$$\Sigma_1 = \lambda \alpha \quad , \quad \Sigma_2 = \mu \beta (1 + \theta\alpha) \quad , \quad \Sigma_3 = P_0 \quad (2.10)$$

represent the pressures due to cell-cell interactions exerted on tumor cells, macrophages and blood vessels respectively. λ, μ and θ are nonnegative constants and $P_0 > 0$ is constant.

The following initial and boundary conditions are considered

$$L = l > 0, \quad \alpha = \alpha_0 \geq 0 \quad , \quad \beta = \beta_0 \geq 0, \quad \alpha_0 + \beta_0 \leq 1 \quad \text{at } t = 0 \quad (2.11)$$

$$\alpha = \alpha_b \geq 0, \quad \beta = \beta_b \geq 0, \quad \alpha_b + \beta_b \leq 1 \quad \text{at } x = 0. \quad (2.12)$$

We impose the no flux boundary condition at the free boundary that we suppose moving at the same velocity as the tumor cells so

$$v_1 = v_2 = v_3 = 0 \quad \text{at } x = L(t) \quad (2.13)$$

and

$$\frac{dL}{dt} = v_1|_{x=L(t)} = 0 \quad \text{that is } L(t) = l, \quad \forall t \geq 0. \quad (2.14)$$

Adding the three continuity equations (2.2) and the three momentum equations (2.5), we get using (2.13)

$$\alpha v_1 + \beta v_2 + \gamma v_3 = 0 \quad , \quad (\alpha \sigma_1)_x + (\beta \sigma_2)_x + (\gamma \sigma_3)_x = 0. \quad (2.15)$$

The last equality and (2.9) imply

$$P_x = -(\alpha \Sigma_1 + \beta \Sigma_2 + \gamma \Sigma_3)_x. \quad (2.16)$$

Using (2.6), (2.9) and the first relation in (2.15), the first equation of (2.5) reduces to give either $\alpha = 0$, which we reject because it can be only transient, or

$$P_x + \frac{1}{\alpha} (\alpha \Sigma_1)_x = -dv_1$$

which together with (2.16) give

$$v_1 = \frac{1}{d} \left((\alpha \Sigma_1 + \beta \Sigma_2 + \gamma \Sigma_3)_x - \frac{1}{\alpha} (\alpha \Sigma_1)_x \right). \quad (2.17)$$

Using (2.10) and the fact that P_0 is constant, (2.17) can be rewritten as follows

$$v_1 = \frac{1}{d} (\alpha_x (2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - 2\lambda) + \beta_x (2\mu\beta (1 + \theta\alpha) - P_0)). \quad (2.18)$$

Similarly, the second equation of (2.5) simplifies into

$$v_2 = \frac{1}{d} (\alpha_x (2\lambda\alpha + \mu\theta\beta^2 - P_0 - \mu\theta\beta) + \beta_x (2\mu(\beta - 1)(1 + \theta\alpha) - P_0)). \quad (2.19)$$

Thus, substituting the relations (2.18)-(2.19) into (2.2), the equations of α and β become

$$\begin{cases} \alpha_t - \frac{1}{d} \left((2\lambda\alpha(1 - \alpha) - \mu\theta\alpha\beta^2 + P_0\alpha) \alpha_x + (-2\mu\beta\alpha(1 + \theta\alpha) + P_0\alpha) \beta_x \right)_x = q_1 \\ \beta_t - \frac{1}{d} \left((-2\lambda\alpha\beta + \mu\theta\beta^2(1 - \beta) + P_0\beta) \alpha_x + (2\mu\beta(1 - \beta)(1 + \theta\alpha) + P_0\beta) \beta_x \right)_x = q_2. \end{cases} \quad (2.20)$$

Having regard to the saturation condition (2.1), we omit the equation of γ . The resulting problem (2.20) is strongly coupled with full diffusion matrix which is generally not positive definite. To simplify it, we reduce the number of biological parameters by setting

$$\lambda = \mu = P_0, \quad \theta = 0.$$

In this case, (2.13), (2.14), (2.18) and (2.19) reduce the boundary condition at $x = l$ to

$$\alpha_x = \beta_x = 0. \quad (2.21)$$

Without loss of generality, we set $l = 1$, $\frac{2\lambda}{d} = 1$ and for technical reasons, to get the maximum principle (see Lemma 2.4), we need to take $\sigma = 1$ in (2.4) and

$$k_5 \leq k_6. \quad (2.22)$$

In summary, denoting $u = (\alpha, \beta)$, $u_0 = (\alpha_0, \beta_0)$, $u_b = (\alpha_b, \beta_b)$ and $q = (q_1, q_2)$, the problem (2.20) simplifies into

$$u_t - (A(u)u_x)_x = q(u) \quad (2.23)$$

with A and q given by

$$A(\alpha, \beta) = \begin{pmatrix} \alpha(\frac{3}{2} - \alpha) & \alpha(\frac{1}{2} - \beta) \\ \beta(\frac{1}{2} - \alpha) & \beta(\frac{3}{2} - \beta) \end{pmatrix} \quad (2.24)$$

$$\begin{cases} q_1(\alpha, \beta) = k_1\alpha(1 - \alpha - \beta) - k_2\alpha - k_3\alpha(\alpha + \beta) - k_4\alpha\beta \\ q_2(\alpha, \beta) = k_5\beta^2 - k_6\beta(1 - \alpha) - k_7\alpha\beta. \end{cases} \quad (2.25)$$

The system (2.23) is complemented with the boundary and initial conditions

$$\begin{cases} u(t, 0) = u_b(t), u_x(t, 1) = 0 \\ u(0, x) = u_0(x) \end{cases} \quad (2.26)$$

and has to be solved in $\mathbb{R}_+ \times (0, 1)$.

In recent years, cross-diffusion systems have drawn a great deal attention. For example in [34], the global existence was established, as well as the existence of a global attractor in a case of triangular positive definite diffusion matrix. In [33], the well-posedness and the properties of steady states for a degenerate parabolic system with triangular positive (semi) definite matrix, modeling the chemotaxis movement of cells, were investigated. In [13] and [24], the existence of global weak solution was shown for a nonlinear problem with full diffusion matrix. The proof was based on a symmetrization of the problem via an exponential transformation of variables, backward Euler approximation of the time derivative and an entropy functional. Here, we use analogous arguments, but in our case, after the transformation of variables the resulting matrix B is not positive definite. To overcome this difficulty, we approximate B by positive definite matrices B^τ which tend towards B as $\tau \rightarrow 0$, if the condition $0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1$ is satisfied. This needs to prove that the set $\{(\alpha, \beta) \in L^\infty(\Omega) \times L^\infty(\Omega), 0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1\}$ is time invariant.

Throughout this paper, we use the following notations : let T, τ be positive real numbers, we will denote by C all the positive constants which are independent of τ . We set $\Omega = (0, 1)$, $Q_T = (0, T) \times \Omega$ and $s^+ = \max(s, 0)$ the positive part of the real number s . We write $u_x := \partial_x u$ and $u_t := \partial_t u$ for partial derivatives of a real-valued function $u = u(t, x)$. Moreover we will use the Sobolev space $H_D^1(\Omega) = \{u \in H^1(\Omega); u(0) = 0\}$ equipped with the norm of H^1 and we denote as usual, by $(H^1)'$ the dual of H^1 . In the case of vectorial functions, we designate the corresponding Lebesgue and Sobolev spaces respectively by $\mathbb{L}^2, \mathbb{L}^\infty, \mathbb{H}^1, \mathbb{H}_D^1$. Finally we set $\ln(r, s) = (\ln r, \ln s)$ for $r, s > 0$ and $e^{(r, s)} = (e^r, e^s)$ for $r, s \in \mathbb{R}$.

The remainder of this paper is organized as follows. In the next section, we introduce the weak formulation of the problem and state our main existence result in Theorem 2.1. In proving

this theorem, we define and solve in Section 2.3, an auxiliary problem which will be useful further. Then, in Section 2.4, we formulate a semi-discrete version in time of the problem, using a backward Euler approximation, combined with a perturbation of the diffusion matrix. This leads to a recursive sequence of elliptic problems depending of the small parameter τ . Performing the limit as $\tau \rightarrow 0$, with the help of Aubin compactness lemma and the Sobolev embedding $H^1(0, 1) \hookrightarrow L^\infty(0, 1)$, we get a weak solution to our problem. Finally, Section 2.5 is devoted to the proof of a technical lemma.

2.2 Main result

We set the following assumptions :

$$(H1) \quad \alpha_0, \beta_0 \in H^1(\Omega), \quad 0 < \alpha_0, \beta_0, \alpha_0 + \beta_0 \leq 1, \quad \ln \alpha_0, \ln \beta_0 \in L^\infty(\Omega)$$

$$(H2) \quad \alpha_b, \beta_b \in \mathbb{R}, \quad 0 < \alpha_b, \beta_b, \alpha_b + \beta_b \leq 1.$$

The matrix $A(\alpha, \beta)$ is not positive even if $0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1$, so the problem (2.23)-(2.26) has no classical solution in general. A weak solution is defined as follows

Definition 2.1. *Let (H1) – (H2) be satisfied and let $T > 0$. $u = (\alpha, \beta)$ is said to be a weak solution of problem (2.23)-(2.26) on Q_T if*

1. $u \in L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; (\mathbb{H}^1(\Omega))') \cap \mathbb{L}^\infty(Q_T)$ with $0 \leq \alpha, \beta, \alpha + \beta \leq 1$
2. $u(0, x) = u_0(x)$ a.e. in Ω , $u(t, 0) = u_b$ a.e. in $(0, T)$
3. $\int_0^T \langle u_t, \varphi \rangle dt + \int_{Q_T} A(u) u_x \cdot \varphi_x dx dt = \int_{Q_T} q(u) \cdot \varphi dx dt$, $\forall \varphi \in L^2(0, T; \mathbb{H}_D^1(\Omega))$
where $\langle \cdot, \cdot \rangle$ is the dual product between $(\mathbb{H}^1(\Omega))'$ and $\mathbb{H}^1(\Omega)$.

Our main result is the following

Theorem 2.1. *Assume (H1) – (H2) are satisfied. Then for every $T > 0$, there exists (at least) a weak solution $u = (\alpha, \beta)$ on Q_T to the system (2.23)-(2.26) satisfying the entropy inequality*

$$\int_{\Omega} (G_1(\alpha(t)) + G_2(\beta(t))) dx + \frac{1}{4} \int_0^t \int_{\Omega} (|\alpha_x|^2 + |\beta_x|^2) dx ds \leq \int_{\Omega} (G_1(\alpha_0) + G_2(\beta_0)) dx + C \quad (2.27)$$

where $C > 0$ depends on $T, \alpha_b, \beta_b, k_i, i = 1, \dots, 7$, G_1, G_2 being positive functions defined on \mathbb{R}_+ by

$$G_1(s) = s(\ln s - \ln \alpha_b - 1) + \alpha_b, \quad G_2(s) = s(\ln s - \ln \beta_b - 1) + \beta_b. \quad (2.28)$$

The proof of this existence result is based on the entropy inequality (2.27) which is formally obtained by testing the equation (2.23) with $(\ln \frac{\alpha}{\alpha_b}, \ln \frac{\beta}{\beta_b})$ and integrating by parts (see

section 2.3.3 for details).

This estimate suggests to use the change of unknown $U = \ln(\alpha, \beta)$ which transforms the problem (2.23)-(2.26) into the following one

$$\begin{cases} (e^U)_t - (B(U)U_x)_x = Q(U) & \text{in } Q_T \\ U(t, 0) = U_b(t), U_x(t, 1) = 0 & \text{in } (0, T) \\ U(0, x) = U_0(x) & \text{in } \Omega \end{cases} \quad (2.29)$$

with $U_b = \ln(\alpha_b, \beta_b)$, $U_0 = \ln(\alpha_0, \beta_0)$, $Q(U) = q(e^U)$ and the new diffusion matrix is $B(U) = A(e^U) \text{diag}(e^{U_1}, e^{U_2})$ and takes the form

$$B(r, s) = \begin{pmatrix} e^{2r}(\frac{3}{2} - e^r) & e^{r+s}(\frac{1}{2} - e^s) \\ e^{r+s}(\frac{1}{2} - e^r) & e^{2s}(\frac{3}{2} - e^s) \end{pmatrix}. \quad (2.30)$$

The matrix $B(r, s)$ resulting of this transformation is still not positive definite. Nevertheless, in the case $e^r + e^s \leq 1$ which is under interest, $B(r, s)$ is positive definite. Moreover, this change of variables leads to nonnegative solutions, without using maximum principle, since $\alpha = e^{U_1}$ and $\beta = e^{U_2}$.

2.3 Auxiliary problems

We shall use a time discretization scheme to study (2.23)-(2.26). In order to prove global existence for the resulting stationary problem, it may be useful to introduce an artificial perturbation of the diffusion matrix A of type εI , where $\varepsilon > 0$ and I is the identity matrix (see the proof of Proposition 2.1 below and Lemma 2.3). Nevertheless, the choice of the parameter ε is technical and can not be done independently of the time discretization parameter τ . Here, we take $\varepsilon = \tau$, this choice being dictated by the sake of coherency of the discretization scheme proposed in Section 2.4. Indeed, in the case where ε is independent of τ , this procedure is seriously compromised. More details on this question are given in Remark 2.1, at the end of this section. In summary, we need to solve the following problem

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau}(u - \tilde{u}) - ((A(u) + \tau I)u_x)_x = q(u) & \text{in } \Omega \\ u(0) = u_b, u_x(1) = 0 \end{cases} \quad (2.31)$$

where $\tau > 0$ is a small parameter and $\tilde{u} = \tilde{u}(x)$ is a fixed function. Before giving the existence result for this problem, let us define the solutions we deal with

Definition 2.2. $u = (\alpha, \beta) \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ is said to be a weak solution of problem (2.31) if $u(0) = u_b$, $0 \leq \alpha, \beta$, $\alpha + \beta \leq 1$ in Ω and if for every $\varphi \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$, it holds

$$\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (u - \tilde{u}) \cdot \varphi dx + \int_{\Omega} (A(u) + \tau I)u_x \cdot \varphi_x dx = \int_{\Omega} q(u) \cdot \varphi dx$$

We have

Theorem 2.2. *Let $u_b = (\alpha_b, \beta_b) \in \mathbb{R}^2$ satisfying assumption (H2), $\tilde{u} = (\tilde{\alpha}, \tilde{\beta}) \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$ such that $0 < \tilde{\alpha}, \tilde{\beta}, \tilde{\alpha} + \tilde{\beta} \leq 1$ a. e. in Ω and $\ln \tilde{u} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$. Then for all $0 < \tau < 1$, there exists a weak solution $u_\tau = (\alpha_\tau, \beta_\tau) \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ of the problem (2.31). Moreover $\ln u_\tau \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ and it holds*

$$\int_{\Omega} (G_1(\alpha_\tau) + G_2(\beta_\tau)) dx + \frac{\tau}{4} \int_{\Omega} (|\alpha_{\tau x}|^2 + |\beta_{\tau x}|^2) dx \leq \int_{\Omega} (G_1(\tilde{\alpha}) + G_2(\tilde{\beta})) dx + C\tau \quad (2.32)$$

where G_1 and G_2 are defined by (2.28).

For the proof, according to the change of unknown introduced in Section 2.2, we will consider the following stationary problem

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau}(e^U - e^{\tilde{U}}) - (B^\tau(U)U_x)_x = Q^+(U) & \text{in } \Omega \\ U(0) = U_b, U_x(1) = 0 \end{cases} \quad (2.33)$$

where $\tilde{U} = \ln \tilde{u}$, B^τ is defined by $B^\tau = B^+ + D^\tau$, B^+ being given by

$$B^+(r, s) = \begin{pmatrix} e^{2r} \left(\frac{3}{2} - \min(e^r, 1 - e^s) \right) & e^{r+s} \left(\frac{1}{2} - e^s \right) \\ e^{r+s} \left(\frac{1}{2} - e^r \right) & e^{2s} \left(\frac{3}{2} - \min(e^s, 1 - e^r) \right) \end{pmatrix} \quad (2.34)$$

and D^τ is a diagonal matrix with

$$D_{11}^\tau(r, s) = D_{22}^\tau(s, r) = (e^{2r+s} + 5e^r(e^r + e^s))(e^r + e^s - 1)^+ + \tau e^r. \quad (2.35)$$

The vector field Q^+ is defined by its components

$$\begin{aligned} Q_1^+(r, s) &= k_1 e^r (1 - e^r - e^s)^+ - \min(e^r, 1) \left(k_2 + k_3 \min(e^r + e^s, 1) + k_4 \min(e^s, 1) \right) \\ Q_2^+(r, s) &= \min(e^s, 1) \left(k_5 \min(e^s, (1 - e^r)^+) - k_6 (1 - e^r)^+ - k_7 \min(e^r, 1) \right). \end{aligned} \quad (2.36)$$

Clearly if $e^r + e^s \leq 1$, then $B^+(r, s) = B(r, s)$, $D_{11}^\tau(r, s) = D_{22}^\tau(s, r) = \tau e^r \rightarrow 0$ when $\tau \rightarrow 0$ and $Q^+(r, s) = Q(r, s)$. In addition, we have for $i = 1, 2$

$$|Q_i^+(r_1, r_2)| \leq C, \quad |Q_i^+(r_1, r_2)| \leq C e^{r_i}, \quad \forall (r_1, r_2) \in \mathbb{R}^2 \quad (2.37)$$

where $C > 0$ depends only on $k_i, i = 1, \dots, 7$. We shall prove the following result

Proposition 2.1. *Assume that $\tilde{U} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$ is such that $\tilde{U}_1, \tilde{U}_2 \leq 0$ a.e. in Ω . Then for all $0 < \tau < 1$, there exists a weak solution $U_\tau \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ to problem (2.33).*

The proof of this result relies on the Leray-Schauder fixed point theorem, so we start by studying the linear problems associated with (2.33).

2.3.1 Linear problems associated with (2.33)

In the sequel, we get once for all $0 < \tau < 1$ and $\tilde{U} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$ fixed. Let $\bar{U} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$ be given, we consider the linear problem : find $U \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ satisfying

$$\begin{cases} U(0) = U_b \text{ and } \forall \varphi \in \mathbb{H}_D^1(\Omega), \\ \frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi \, dx + \int_{\Omega} B^\tau(\bar{U}) U_x \cdot \varphi_x \, dx = \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot \varphi \, dx. \end{cases} \quad (2.38)$$

We have

Lemma 2.1. *For every $\bar{U} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$, problem (2.38) has a unique solution $U \in \mathbb{H}^1(\Omega)$.*

Démonstration. We will apply the Lax-Milgram lemma. We set $V = U - U_b$, so (2.38) goes over into the following equivalent problem

$$\begin{cases} V(0) = 0 \text{ and } \forall \varphi \in \mathbb{H}_D^1(\Omega), \\ \int_{\Omega} B^\tau(\bar{U}) V_x \cdot \varphi_x \, dx = -\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi \, dx + \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot \varphi \, dx. \end{cases} \quad (2.39)$$

Next, we define a bilinear form \mathcal{A} on $\mathbb{H}_D^1(\Omega) \times \mathbb{H}_D^1(\Omega)$ and a linear form \mathcal{L} on $\mathbb{H}_D^1(\Omega)$ by setting

$$\mathcal{A}(V, \varphi) = \int_{\Omega} B^\tau(\bar{U}) V_x \cdot \varphi_x \, dx, \quad \mathcal{L}(\varphi) = -\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi \, dx + \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot \varphi \, dx. \quad (2.40)$$

The continuity of \mathcal{A} and \mathcal{L} follows from the boundedness of \bar{U} and \tilde{U} . For the coerciveness of \mathcal{A} , it is sufficient to prove that the matrix D defined by

$$D(r, s) = B^+(r, s) + e^{r+s}(e^r + e^s - 1)^+ \text{diag}(e^r, e^s)$$

is positive definite. Let us compute $D(r, s)\xi \cdot \xi$ for $(r, s) \in \mathbb{R}^2$ and $\xi = (\xi_1, \xi_2) \in \mathbb{R}^2$. We consider first the case where $e^r + e^s \leq 1$ so that

$$D(r, s)\xi \cdot \xi = e^{2r} \left(\frac{3}{2} - e^r\right) \xi_1^2 + e^{2s} \left(\frac{3}{2} - e^s\right) \xi_2^2 - e^{r+s}(e^r + e^s - 1) \xi_1 \xi_2. \quad (2.41)$$

The following elementary inequality

$$1 - a - b \leq \sqrt{\frac{3}{2} - a} \sqrt{\frac{3}{2} - b} \quad \text{if } 0 \leq a, b, a + b \leq 1 \quad (2.42)$$

and Young inequality lead to

$$-e^{r+s}(e^r + e^s - 1) \xi_1 \xi_2 \geq -\frac{1}{2} \left(e^{2r} \left(\frac{3}{2} - e^r\right) \xi_1^2 + e^{2s} \left(\frac{3}{2} - e^s\right) \xi_2^2 \right)$$

so

$$D(r, s)\xi \cdot \xi \geq \frac{1}{2} \left(e^{2r} \left(\frac{3}{2} - e^r\right) \xi_1^2 + e^{2s} \left(\frac{3}{2} - e^s\right) \xi_2^2 \right) \geq \frac{1}{4} \min(e^{2r}, e^{2s}) \|\xi\|^2.$$

In the case $e^r + e^s > 1$, we have

$$D(r, s)\xi \cdot \xi = e^{2r}\left(\frac{1}{2} + e^s(e^r + e^s)\right)\xi_1^2 + e^{2s}\left(\frac{1}{2} + e^r(e^r + e^s)\right)\xi_2^2 - e^{r+s}(e^r + e^s - 1)\xi_1\xi_2. \quad (2.43)$$

From the inequality

$$(1 - e^r - e^s)^2 \leq (e^r + e^s)^2 \leq \frac{9}{4}\left(\frac{1}{2} + e^s(e^r + e^s)\right)\left(\frac{1}{2} + e^r(e^r + e^s)\right) \quad (2.44)$$

we deduce that

$$e^r + e^s - 1 \leq \frac{3}{2}\sqrt{\frac{1}{2} + e^s(e^r + e^s)}\sqrt{\frac{1}{2} + e^r(e^r + e^s)}.$$

So thanks to Young inequality we get

$$D(r, s)\xi \cdot \xi \geq \frac{1}{4}\left(e^{2r}\left(\frac{1}{2} + e^s(e^r + e^s)\right)\xi_1^2 + e^{2s}\left(\frac{1}{2} + e^r(e^r + e^s)\right)\xi_2^2\right) \geq \frac{1}{8}\min(e^{2r}, e^{2s})\|\xi\|^2.$$

Hence, we infer that for all $\xi \in \mathbb{R}^2$, $\bar{U} = (\bar{U}_1, \bar{U}_2) \in \mathbb{L}^\infty(\Omega)$

$$B^r(\bar{U})\xi \cdot \xi \geq D(\bar{U})\xi \cdot \xi \geq \frac{1}{8}\min(e^{-2\|\bar{U}_1\|_{L^\infty(\Omega)}}, e^{-2\|\bar{U}_2\|_{L^\infty(\Omega)}})\|\xi\|^2, \quad (2.45)$$

so Lax-Milgram lemma implies the existence of a unique solution $V \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$ of problem (2.39). Consequently $U = V + U_b$ is the unique solution of (2.38). \square

2.3.2 Proof of Proposition 2.1

Lemma 2.1 and the embedding $H^1(\Omega) \subset L^\infty(\Omega)$ allow us to define the map $\mathcal{S} : \mathbb{L}^\infty(\Omega) \rightarrow \mathbb{L}^\infty(\Omega)$ by setting $\mathcal{S}(\bar{U}) = U$ the solution of (2.38). We will establish, using the theorem of Leray Schauder, that \mathcal{S} has a fixed point U_τ in $\mathbb{L}^\infty(\Omega)$, so $U_\tau \in H^1(\Omega)$ is a solution of the nonlinear problem (2.33).

First, we prove that \mathcal{S} is continuous. Let $(\bar{U}_n)_n$ be a sequence in $\mathbb{L}^\infty(\Omega)$ such that $\bar{U}_n \rightarrow \bar{U}$ strongly in $\mathbb{L}^\infty(\Omega)$ as $n \rightarrow \infty$ and let $\mathcal{S}(\bar{U}_n) = U_n$. We use the test function $\varphi = U_n - U_b \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$ in equation (2.38), estimate (2.45) and Poincaré inequality to get

$$\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\tilde{U}} - e^{\bar{U}_n}) \cdot (U_n - U_b) dx + \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}_n) \cdot (U_n - U_b) dx \geq C\|U_n - U_b\|_{\mathbb{H}^1(\Omega)}^2,$$

where $C > 0$ is independent of n . So taking into account (2.37), we get thanks to Young inequality

$$\|U_n - U_b\|_{\mathbb{H}^1(\Omega)}^2 \leq C(\tau). \quad (2.46)$$

Thus, U_n is bounded in $\mathbb{H}^1(\Omega)$ and from the compactness of the embedding $H^1(\Omega) \hookrightarrow L^\infty(\Omega)$, we deduce that there exists a subsequence of $(U_n)_n$, still denoted by $(U_n)_n$ and a function $U \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ such that

$$U_n \longrightarrow U \text{ strongly in } \mathbb{L}^\infty(\Omega) \quad , \quad U_n \rightharpoonup U \text{ weakly in } \mathbb{H}^1(\Omega).$$

This implies the weak convergence $B^\tau(\bar{U}_n)U_{n_x} \rightharpoonup B^\tau(\bar{U})U_x$ in $\mathbb{L}^2(\Omega)$, hence there exists a subsequence of $(U_n)_n$ which converges towards $\mathcal{S}(\bar{U})$. Moreover thanks to the uniqueness result for the system (2.38), we see that all the sequence $(U_n)_n$ converges to $\mathcal{S}(\bar{U})$ which ends the proof of continuity of \mathcal{S} .

The compactness of \mathcal{S} follows from the compactness of the embedding $H^1(\Omega)$ into $L^\infty(\Omega)$ and (2.46). Finally, let us check that the sets $\Lambda_\delta = \{\bar{U} \in \mathbb{L}^\infty(\Omega) / \bar{U} = \delta\mathcal{S}(\bar{U})\}$ are uniformly bounded with respect to $\delta \in [0, 1]$. Observe that $\Lambda_0 = \{0\}$ and if $\delta \neq 0$ the equation $\bar{U} = \delta\mathcal{S}(\bar{U})$ is equivalent to $\bar{U} \in \mathbb{H}^1(\Omega)$, $\bar{U}(0) = \delta U_b$ and $\forall \varphi \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$

$$\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi \, dx + \frac{1}{\delta} \int_{\Omega} B^\tau(\bar{U}) \bar{U}_x \cdot \varphi_x \, dx = \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot \varphi \, dx. \quad (2.47)$$

The remainder of the proof is a direct consequence of the following lemma

Lemma 2.2. *Under the assumptions of Proposition 2.1, there exists a positive constant $C(\tau)$ independent of δ such that if $\bar{U} \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ satisfies (2.47), then it holds*

$$\|\bar{U}_x\|_{\mathbb{L}^2(\Omega)} \leq C(\tau).$$

For the proof, we need the following technical result which will be checked in appendix (Section 2.5)

Lemma 2.3. *For all $(r, s), (\xi_1, \xi_2) \in \mathbb{R}^2$, we have*

$$\begin{aligned} \mathcal{B}^\tau((r, s), (\xi_1, \xi_2)) &\equiv B_{11}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-r}) \xi_1^2 + B_{22}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-s}) \xi_2^2 + \\ &(B_{12}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-r}) + B_{21}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-s})) \xi_1 \xi_2 \geq \tau^2 (\xi_1^2 + \xi_2^2). \end{aligned} \quad (2.48)$$

Démonstration. (of Lemma 2.2) Testing the equation of (2.47) with $\varphi = \bar{U} - \delta U_b + 2\tau(e^{-\delta U_b} - e^{-\bar{U}}) \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$ leads to

$$\int_{\Omega} \mathcal{B}^\tau(\bar{U}, \bar{U}_x) \, dx = -\frac{\delta}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi \, dx + \delta \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot \varphi \, dx. \quad (2.49)$$

The left hand side is estimated using (2.48). The convexity of e^s leads to

$$\begin{aligned} (e^{\bar{U}_i} - e^{\tilde{U}_i})(\bar{U}_i - \delta U_{bi}) &= \left(e^{\bar{U}_i}(\bar{U}_i - \delta U_{bi} - 1) + e^{\delta U_{bi}} \right) - \left(e^{\tilde{U}_i}(\tilde{U}_i - \delta U_{bi} - 1) + e^{\delta U_{bi}} \right) \\ &+ \left((e^{\bar{U}_i} - e^{\tilde{U}_i}) - e^{\tilde{U}_i}(\bar{U}_i - \tilde{U}_i) \right) \geq f_i(\delta, \bar{U}_i) - f_i(\delta, \tilde{U}_i), \end{aligned} \quad (2.50)$$

where for $i = 1, 2$, $f_i(\delta, s) = e^s(s - \delta U_{bi} - 1) + e^{\delta U_{bi}} \geq 0$, $\forall(\delta, s) \in [0, 1] \times \mathbb{R}$. Using the elementary inequality $e^s \geq 1 + s$ valid for all $s \in \mathbb{R}$, we get

$$\begin{aligned} (e^{\bar{U}_i} - e^{\tilde{U}_i})(e^{-\delta U_{bi}} - e^{-\bar{U}_i}) &= \left(e^{\bar{U}_i - \delta U_{bi}} - \bar{U}_i + \delta U_{bi} \right) - \left(e^{\tilde{U}_i - \delta U_{bi}} - \tilde{U}_i + \delta U_{bi} \right) \\ &+ \left(e^{\bar{U}_i - \bar{U}_i} - (\bar{U}_i - \tilde{U}_i) - 1 \right) \geq g_i(\delta, \bar{U}_i) - g_i(\delta, \tilde{U}_i), \end{aligned} \quad (2.51)$$

with $g_i(\delta, s) = e^{s-\delta U_{bi}} - s + \delta U_{bi} \geq 1$, $\forall(\delta, s) \in [0, 1] \times \mathbb{R}$. Combining (2.50) and (2.51), we find

$$\frac{-\delta}{\tau} \int_{\Omega} (e^{\bar{U}} - e^{\tilde{U}}) \cdot \varphi dx \leq \frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (f_1(\delta, \tilde{U}_1) + f_2(\delta, \tilde{U}_2)) dx + 2 \int_{\Omega} (g_1(\delta, \tilde{U}_1) + g_2(\delta, \tilde{U}_2)) dx. \quad (2.52)$$

We recall that a.e. in Ω , $-\|\tilde{U}_i\|_{\infty} \leq \tilde{U}_i \leq 0$ for $i = 1, 2$ and since the functions f_i, g_i are continuous on $[0, 1] \times [-\|\tilde{U}_i\|_{\infty}, 0]$, we deduce that the right hand side of (2.52) is uniformly bounded with respect to δ . Now we infer from (2.37) and Poincaré inequality that

$$\delta \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot (\bar{U} - U_b) dx \leq C \int_{\Omega} |\bar{U} - U_b| dx \leq \frac{\tau^2}{2} \|\bar{U}_x\|_{\mathbb{L}^2(\Omega)}^2 + C(\tau)$$

and

$$\delta \int_{\Omega} Q^+(\bar{U}) \cdot (e^{-\delta U_b} - e^{-\bar{U}}) dx \leq C.$$

The result follows by combining all these inequalities. \square

2.3.3 End of proof of Theorem 2.2

Let U_{τ} be the solution to (2.33) provided by Proposition 2.1. Recalling that $\tilde{u} = e^{\tilde{U}}$ and $u_b = e^{U_b}$, we see that $u_{\tau} = e^{U_{\tau}}$ satisfies the following problem

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau}(u_{\tau} - \tilde{u}) - (A^{\tau}(u_{\tau})u_{\tau x})_x = Q^+(\ln u_{\tau}) & \text{in } \Omega \\ u_{\tau}(0) = u_b, u_{\tau x}(1) = 0 \end{cases} \quad (2.53)$$

where the matrix A^{τ} is given by $A^{\tau}(r, s) = A^+(r, s) + h^{\tau}(r, s) I$ with

$$A^+(r, s) = \begin{pmatrix} r(\frac{3}{2} - \min(r, 1-s)) & r(\frac{1}{2} - s) \\ s(\frac{1}{2} - r) & s(\frac{3}{2} - \min(s, 1-r)) \end{pmatrix}$$

$$h^{\tau}(r, s) = (r + s - 1)^+(rs + 5(r + s)) + \tau.$$

Note that if $r + s \leq 1$ then $A^+(r, s) = A(r, s)$ and $h^{\tau}(r, s) = \tau$.

We will focus on the \mathbb{L}^{∞} and \mathbb{H}^1 estimates satisfied by the function u_{τ} . We begin with the following L^{∞} bounds

Lemma 2.4. *Let the hypotheses of Theorem 2.2 hold and let $u_{\tau} = (\alpha_{\tau}, \beta_{\tau}) \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ satisfying to problem (2.53). We have*

$$0 < \alpha_{\tau}, \beta_{\tau}, \quad \alpha_{\tau} + \beta_{\tau} \leq 1 \quad \text{in } \Omega.$$

Démonstration. We write the equation satisfied by $\alpha_{\tau} + \beta_{\tau}$ and test it with $\varphi = (\alpha_{\tau} + \beta_{\tau} - 1)^+ \in H_D^1(\Omega)$. We get using (2.22)

$$\int_{\Omega} \frac{\alpha_{\tau} + \beta_{\tau} - (\tilde{\alpha} + \tilde{\beta})}{\tau} \varphi dx + \int_{\Omega} \left(\frac{1}{2}(\alpha_{\tau} + \beta_{\tau}) + h^{\tau}(\alpha_{\tau}, \beta_{\tau}) \right) |\varphi_x|^2 dx \leq 0$$

so $\int_{\Omega} (\alpha_{\tau} + \beta_{\tau} - (\tilde{\alpha} + \tilde{\beta})) \varphi dx \leq 0$. Consequently $\int_{\Omega} \varphi^2 dx \leq \int_{\Omega} (\tilde{\alpha} + \tilde{\beta} - 1) \varphi dx \leq 0$ and hence $\alpha_{\tau} + \beta_{\tau} \leq 1$. \square

As a consequence of Lemma 2.4, we easily see that u_{τ} is a solution to problem (2.31) in the sense of Definition 2.2. Moreover, since $\ln u_{\tau} = U_{\tau} \in \mathbb{H}^1(\Omega)$ then $\ln u_{\tau} \in \mathbb{L}^{\infty}(\Omega)$. In order to check the entropy inequality (2.32), we test the equation (2.31) with $\varphi_{\tau} = \ln u_{\tau} - \ln u_b \in \mathbb{H}_D^1(\Omega)$ to get

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (u_{\tau} - \tilde{u}) \cdot \varphi_{\tau} dx + \int_{\Omega} (1 - \alpha_{\tau} - \beta_{\tau}) \alpha_{\tau x} \beta_{\tau x} dx + \tau \int_{\Omega} \left(\frac{|\alpha_{\tau x}|^2}{\alpha_{\tau}} + \frac{|\beta_{\tau x}|^2}{\beta_{\tau}} \right) dx \\ & + \int_{\Omega} \left(\left(\frac{3}{2} - \alpha_{\tau} \right) |\alpha_{\tau x}|^2 + \left(\frac{3}{2} - \beta_{\tau} \right) |\beta_{\tau x}|^2 \right) dx = \int_{\Omega} q(u_{\tau}) \cdot \varphi_{\tau} dx. \end{aligned} \quad (2.54)$$

Then, from (2.42) and Young inequality, we get

$$- \int_{\Omega} (\alpha_{\tau} + \beta_{\tau} - 1) \alpha_{\tau x} \beta_{\tau x} dx \geq - \frac{1}{2} \int_{\Omega} \left(\left(\frac{3}{2} - \alpha_{\tau} \right) |\alpha_{\tau x}|^2 + \left(\frac{3}{2} - \beta_{\tau} \right) |\beta_{\tau x}|^2 \right) dx \quad (2.55)$$

so, inserting (2.55) into (2.54) and using the fact that $\frac{3}{2} - \alpha_{\tau}, \frac{3}{2} - \beta_{\tau} \geq \frac{1}{2}$, we see that

$$\frac{1}{\tau} \int_{\Omega} (u_{\tau} - \tilde{u}) \cdot \varphi_{\tau} dx + \frac{1}{4} \int_{\Omega} (|\alpha_{\tau x}|^2 + |\beta_{\tau x}|^2) dx \leq \int_{\Omega} q(u_{\tau}) \cdot \varphi_{\tau} dx. \quad (2.56)$$

Using the boundedness of $q(u_{\tau})$ and the fact that the function $s \ln(s)$ is bounded in $[0, 1]$, we obtain $\int_{\Omega} q(u_{\tau}) \cdot \varphi_{\tau} dx \leq C$, then the convexity of the functions G_1 and G_2 leads to

$$\int_{\Omega} (u_{\tau} - \tilde{u}) \cdot \varphi_{\tau} dx \geq \int_{\Omega} (G_1(\alpha_{\tau}) + G_2(\beta_{\tau})) dx - \int_{\Omega} (G_1(\tilde{\alpha}) + G_2(\tilde{\beta})) dx \quad (2.57)$$

which ends the proof.

Remark 2.1. *All the results of this section remain valid if one consider, instead of (2.31), the following problem*

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau} (u - \tilde{u}) - \left((A(u) + \varepsilon I) u_x \right)_x = q(u) & \text{in } \Omega \\ u(0) = u_b, u_x(1) = 0 \end{cases} \quad (2.58)$$

where $\tau > 0$ and $\varepsilon > 0$ is independent of τ . In particular, the solution v_{τ}^{ε} to (2.58) satisfies the L^{∞} bounds and the entropy inequality given in Theorem ??, with the constant $C > 0$ independent of ε (and τ). Thus performing the limit as $\varepsilon \rightarrow 0$ in (2.58), we get a function v_{τ} solving the problem

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau} (u - \tilde{u}) - \left(A(u) u_x \right)_x = q(u) & \text{in } \Omega \\ u(0) = u_b, u_x(1) = 0 \end{cases} \quad (2.59)$$

which corresponds to the "natural" time discretization of our problem (2.23)-(2.26). However, from there, the situation becomes complicated because the obtained solution v_{τ} to problem (2.59) has its components which are only nonnegative and we no longer have $\ln v_{\tau} \in \mathbb{L}^{\infty}(\Omega)$ (in fact, we can not even take the \ln of v_{τ}). Therefore, the time discretization scheme based on (2.59) can not be solved.

2.4 Proof of Theorem 2.1

2.4.1 The time discretization scheme

Let assumptions (H1) - (H2) hold and let $T > 0$. We will use the backward Euler approximation of time derivative $u_t \simeq \frac{1}{\tau}(u(t_k) - u(t_{k-1}))$. We divide the time interval $(0, T)$ into N subintervals $(t_{k-1}, t_k]$ of the same length $\tau = \frac{T}{N}$. Then, we define recursively u_τ^k , $k = 1, \dots, N$, as the weak solution of (2.31) provided by Theorem ?? corresponding to the data $\tilde{u} = u_\tau^{k-1}$ that is

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau}(u_\tau^k - u_\tau^{k-1}) - \left((A(u_\tau^k) + \tau I)u_{\tau x}^k \right)_x = q(u_\tau^k) & \text{in } Q_T \\ u_\tau^k(0) = u_b, u_{\tau x}^k(1) = 0 \end{cases} \quad (2.60)$$

u_τ^0 being the initial condition u_0 of problem (2.23)-(2.26). Let $u^{(\tau)}$, $\bar{u}^{(\tau)}$ be the piecewise constant in time interpolation on $(0, T)$ of $u_\tau^1, u_\tau^2, \dots, u_\tau^N$ and $u_\tau^0, u_\tau^1, \dots, u_\tau^{N-1}$ respectively that is

$$u^{(\tau)}(t, x) = u_\tau^k(x) \quad , \quad \bar{u}^{(\tau)}(t, x) = u_\tau^{k-1}(x) \quad \text{on } (t_{k-1}, t_k] \times \Omega, \quad k = 1, \dots, N, \quad (2.61)$$

and let $\tilde{u}^{(\tau)}$ be the function defined on Q_T by

$$\tilde{u}^{(\tau)}(t, x) = \frac{t - t_{k-1}}{\tau} (u^{(\tau)}(t, x) - \bar{u}^{(\tau)}(t, x)) + \bar{u}^{(\tau)}(t, x) \quad \text{on } (t_{k-1}, t_k] \times \Omega, \quad k = 1, \dots, N. \quad (2.62)$$

With these notations, we can rewrite (2.60) as

$$\begin{cases} \tilde{u}_t^{(\tau)} - \left((A(u^{(\tau)}) + \tau I)u_x^{(\tau)} \right)_x = q(u^{(\tau)}) & \text{in } \Omega \\ u^{(\tau)}(0) = u_b, u_x^{(\tau)}(1) = 0. \end{cases} \quad (2.63)$$

Now, we set for $u_\tau^k = (\alpha_\tau^k, \beta_\tau^k)$

$$\eta_\tau^k = \int_{\Omega} (G_1(\alpha_\tau^k) + G_2(\beta_\tau^k)) dx, \quad k = 0, \dots, N, \quad \eta_0 = \eta_\tau^0$$

and

$$\eta^{(\tau)}(t) = \eta_\tau^k \quad \text{for all } t \in (t_{k-1}, t_k], \quad k = 1, \dots, N.$$

2.4.2 Uniform estimates with respect to τ

Lemma 2.5. *Let $u^{(\tau)} = (\alpha^{(\tau)}, \beta^{(\tau)})$ and $\bar{u}^{(\tau)} = (\bar{\alpha}^{(\tau)}, \bar{\beta}^{(\tau)})$ defined by (2.61). We have*

$$0 < \alpha^{(\tau)}, \beta^{(\tau)}, \alpha^{(\tau)} + \beta^{(\tau)} \leq 1 \quad \text{a.e. in } Q_T \quad (2.64)$$

$$0 < \bar{\alpha}^{(\tau)}, \bar{\beta}^{(\tau)}, \bar{\alpha}^{(\tau)} + \bar{\beta}^{(\tau)} \leq 1 \quad \text{a.e. in } Q_T$$

and there exists a positive constant C independent of τ such that

$$\|\eta^{(\tau)}\|_{L^\infty(0,T)}, \quad \|u^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; \mathbb{H}^1(\Omega))}, \quad \|\bar{u}^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; \mathbb{H}^1(\Omega))} \leq C. \quad (2.65)$$

Démonstration. We apply the results of Theorem ?? so the first part is immediate, then (2.32) leads to

$$\eta_\tau^k - \eta_\tau^{k-1} + \frac{\tau}{4} \int_{\Omega} (|\alpha_{\tau x}^k|^2 + |\beta_{\tau x}^k|^2) dx \leq C\tau, \quad k = 1, \dots, N.$$

Summing these inequalities from $k = 1$ to $k = m$, for $1 \leq m \leq N$, we get

$$\eta_\tau^m - \eta_0 + \frac{\tau}{4} \sum_{k=1}^m \int_{\Omega} (|\alpha_{\tau x}^k|^2 + |\beta_{\tau x}^k|^2) dx \leq Cm\tau. \quad (2.66)$$

Therefore

$$\max_{1 \leq m \leq N} \eta_\tau^m + \frac{1}{4} \sum_{k=1}^N \int_{\Omega} \tau (|\alpha_{\tau x}^k|^2 + |\beta_{\tau x}^k|^2) dx \leq \eta_0 + CT$$

which can be written as

$$\|\eta^{(\tau)}\|_{L^\infty(0,T)} + \frac{1}{4} \int_{\Omega} \sum_{k=1}^N \int_{t_{k-1}}^{t_k} (|\alpha_{\tau x}^k|^2 + |\beta_{\tau x}^k|^2) dt dx \leq \eta_0 + CT.$$

This means that

$$\|\eta^{(\tau)}\|_{L^\infty(0,T)} + \frac{1}{4} \int_{Q_T} (|\alpha_x^{(\tau)}|^2 + |\beta_x^{(\tau)}|^2) dt dx \leq \eta_0 + CT.$$

Coming back to (2.66), we deduce that

$$\sum_{k=1}^{N-1} \int_{\Omega} \tau (|\alpha_{\tau x}^k|^2 + |\beta_{\tau x}^k|^2) dx = \int_{Q_T} |\tilde{u}_x^{(\tau)}|^2 dt dx - \tau \int_{\Omega} |u_{0x}|^2 dx \leq 4(\eta_0 + CT)$$

and we get the result. □

We have also

Lemma 2.6. *There exists a positive constant C independent of τ such that*

$$\|\tilde{u}^{(\tau)}\|_{H^1(0,T; (\mathbb{H}^1(\Omega))')}, \quad \|\tilde{u}^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; \mathbb{H}^1(\Omega))} \leq C \quad (2.67)$$

$$\|\tilde{u}^{(\tau)} - u^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; (\mathbb{H}^1(\Omega))')} \leq C\tau. \quad (2.68)$$

Démonstration. We use (2.63) and the results of Lemma 2.5 to deduce that $\|\tilde{u}_t^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; (\mathbb{H}^1(\Omega))')}$ is uniformly bounded. Now since $\tilde{u}_x^{(\tau)} = \frac{t - t_{k-1}}{\tau} u_x^{(\tau)} + \frac{t_k - t}{\tau} \tilde{u}_x^{(\tau)}$ on $(t_{k-1}, t_k] \times \Omega$ then thanks to Lemma 2.5, we deduce that $\|\tilde{u}^{(\tau)}\|_{L^2(0,T; \mathbb{H}^1(\Omega))}$ is uniformly bounded. Finally, to check (2.68), we have from (2.62) that for $t \in (t_{k-1}, t_k)$, $\|\tilde{u}^{(\tau)} - u^{(\tau)}\|_{(\mathbb{H}^1(\Omega))'} = (t_k - t) \|\tilde{u}_t^{(\tau)}\|_{(\mathbb{H}^1(\Omega))'} \leq \tau \|\tilde{u}_t^{(\tau)}\|_{(\mathbb{H}^1(\Omega))'}$. This leads to the result by using (2.67). □

2.4.3 Passing to the limit as $\tau \rightarrow 0$: End of proof of Theorem 2.1

Using (2.67), we deduce the existence of a function $u \in L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; (\mathbb{H}^1(\Omega))')$ such that, as $\tau \rightarrow 0$, at least for some subsequence

$$\tilde{u}^{(\tau)} \rightharpoonup u \text{ weakly in } L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; (\mathbb{H}^1(\Omega))'). \quad (2.69)$$

Then Aubin compactness lemma and the compactness of the embedding of $H^1(\Omega)$ into L^∞ lead to the strong convergence

$$\tilde{u}^{(\tau)} \longrightarrow u \text{ strongly in } L^2(0, T; \mathbb{L}^\infty(\Omega)). \quad (2.70)$$

Moreover by lemma 2.5, we infer the existence of a function v in $L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega))$ and a subsequence of u^τ such that

$$u^{(\tau)} \rightharpoonup v \text{ weakly in } L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega)) \quad (2.71)$$

and according to (2.68) and (2.69) we derive that $v = u$. Moreover, we have the strong convergence

$$u^{(\tau)} \rightarrow u \text{ strongly in } \mathbb{L}^2(Q_T). \quad (2.72)$$

Indeed

$$\begin{aligned} \|u^{(\tau)} - u\|_{L^2(Q_T)} &\leq \|u^{(\tau)} - \tilde{u}^{(\tau)}\|_{L^2(Q_T)} + \|\tilde{u}^{(\tau)} - u\|_{L^2(Q_T)} \\ &\leq C \|\tilde{u}^{(\tau)} - u^{(\tau)}\|_{L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega))}^{\frac{1}{2}} \|\tilde{u}^{(\tau)} - u^{(\tau)}\|_{L^2(0, T; (\mathbb{H}^1(\Omega))')}^{\frac{1}{2}} + \|\tilde{u}^{(\tau)} - u\|_{L^2(Q_T)} \end{aligned}$$

where $C > 0$ is independent of τ . Using (2.65), (2.67), (2.68) and (2.70), it is straightforward to deduce that $u^{(\tau)} \rightarrow u$ strongly in $\mathbb{L}^2(Q_T)$ and hence a.e. in Q_T . Consequently, $u = (\alpha, \beta)$ satisfies

$$0 \leq \alpha, \quad \beta, \quad \alpha + \beta \leq 1, \quad \text{a.e. in } Q_T.$$

Finally, since $H^1(0, T; (\mathbb{H}^1(\Omega))') \cap L^2(0, T; \mathbb{H}^1(\Omega)) \subset \mathcal{C}^0([0, T]; \mathbb{L}^2(\Omega))$, the initial condition is satisfied and thus u is a weak solution of (2.23)-(2.26) in the sense of Definition 2.1.

Remark 2.2. *The result proved in this work remains valid if we replace the condition $\lambda = \mu = P_0$ by one of these conditions*

$$\frac{8}{7} \max(\lambda, \mu) \leq P_0 \leq \frac{18}{7}(\lambda + \mu) \quad \text{or} \quad \frac{2}{3} \max(\lambda, \mu) \leq P_0 \leq \frac{8}{7} \min(\lambda, \mu).$$

Indeed in these cases, direct calculations show that (2.42) becomes

$$(-2\mu b - 2\lambda a + 2P_0)^2 \leq \frac{9}{4} (2\lambda(1-a) + P_0) (2\mu(1-b) + P_0) \quad \text{if } 0 \leq a, b, a + b \leq 1.$$

2.5 Appendix

In order to pass to the limite as τ tends to zero we used the following lemmas :

Lemma 2.7. *Let $\Omega \subset \mathbb{R}$ be bounded open set and let $(f_n) \subset L^\infty(\Omega)$, $(g_n) \subset L^p(\Omega)$ for some $1 \leq p < \infty$ be sequences such that f_n is bounded in $L^\infty(\Omega)$, $f_n \rightarrow f$ p.p. dans Ω and $g_n \rightarrow g$ in $L^p(\Omega)$; then $f_n g_n \rightarrow fg$ in $L^p(\Omega)$.*

Lemma 2.8. *(Aubin lemma) (see [44]) Let E_1, E_2, E_3 be three Banach spaces with $E_1 \subset E_2 \subset E_3$ and the injection of E_1 into E_2 being compact. If a sequence is bounded in $L^p(0, T; E_1)$ and its derivative with respect to t is bounded in $L^p(0, T; E_3)$ for some $1 < p < \infty$; then the sequence belongs to a compact of $L^p(0, T; E_2)$.*

Proof of Lemma 2.3 (2.48) is equivalent to say that for all $(r, s) \in \mathbb{R}^2$,

$$\begin{aligned} & \left(B_{12}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-r}) + B_{21}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-s}) \right)^2 \leq \\ & 4 \left(B_{11}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-r}) - \tau^2 \right) \left(B_{22}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-s}) - \tau^2 \right). \end{aligned} \quad (2.73)$$

We write

$$\left((B_{12}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-r}) + B_{21}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-s})) \right)^2 = \sum_{i=1}^6 I_i$$

I_i denoting the successive terms of the equality

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^6 I_i &= a^2 b^2 (a + b - 1)^2 + 4\tau^2 a^2 \left(a - \frac{1}{2}\right)^2 + 4\tau^2 b^2 \left(b - \frac{1}{2}\right)^2 + \\ & 8\tau^2 ab \left(a - \frac{1}{2}\right) \left(b - \frac{1}{2}\right) + 4\tau a^2 b \left(a - \frac{1}{2}\right) (a + b - 1) + 4\tau ab^2 \left(b - \frac{1}{2}\right) (a + b - 1) \end{aligned}$$

with $a = e^r$ and $b = r^s$. We split the proof into two cases :

Case 1- We suppose that $a + b \leq 1$ so that

$$\begin{aligned} B_{11}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-r}) - \tau^2 &= a^2 \left(\frac{3}{2} - a\right) + \tau a + 2\tau a \left(\frac{3}{2} - a\right) + \tau^2 = \sum_{i=1}^4 J_i \\ B_{22}^\tau(r, s)(1 + 2\tau e^{-s}) - \tau^2 &= b^2 \left(\frac{3}{2} - b\right) + \tau b + 2\tau b \left(\frac{3}{2} - b\right) + \tau^2 = \sum_{i=1}^4 K_i \end{aligned} \quad (2.74)$$

where J_i and K_i denote respectively the successive terms of the first and second second sums in (2.74). To handle I_1 , we use (2.42) to see that

$$I_1 \leq a^2 b^2 \left(\frac{3}{2} - a\right) \left(\frac{3}{2} - b\right) = J_1 K_1.$$

Next, to estimate the other terms, we use the inequality $0 \leq 1 - a - b \leq 1$ together with $|c - \frac{1}{2}| \leq \frac{1}{2} \leq \left(\frac{3}{2} - c\right)$ valid for $c = a$ and $c = b$. We get successively

$$I_2 \leq 2\tau^2 a^2 \left(\frac{3}{2} - a\right) = 2 J_1 K_4, \quad I_3 \leq 2\tau^2 b^2 \left(\frac{3}{2} - b\right) = 2 J_4 K_1, \quad I_4 \leq 4\tau^2 ab \left(\frac{3}{2} - b\right) = 2 J_2 K_3$$

$$I_5 \leq 4\tau a^2 b \left(\frac{3}{2} - a\right) = 4J_1 K_2, \quad I_6 \leq 4\tau a b^2 \left(\frac{3}{2} - b\right) = 4J_2 K_1$$

which concludes the proof in the first case.

Case 2- We suppose that $a + b > 1$ and set $B_{11}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-r}) - \tau^2 = f(a, b)$ where

$$f(a, b) = \sum_{i=1}^8 L_i = a^2 \left(\frac{1}{2} + b\right) + a^2 b (a + b - 1) + \tau a + 5a(a + b - 1)(a + b) + \\ 2\tau a \left(\frac{1}{2} + b\right) + 2\tau a b (a + b - 1) + 10\tau (a + b - 1)(a + b) + \tau^2.$$

Then, $B_{22}^\tau(r, s) (1 + 2\tau e^{-s}) - \tau^2 = f(b, a)$ and we set $f(b, a) = \sum_{i=1}^8 M_i$. Here again the enumeration respects the ordering of the terms in each sum. First, we get from (2.44) that

$$I_1 \leq \frac{9}{4} a^2 b^2 \left(\frac{1}{2} + b + b(a + b - 1)\right) \left(\frac{1}{2} + a + a(a + b - 1)\right) = \frac{9}{4} (L_1 + L_2)(M_1 + M_2).$$

Next, to estimate I_2 , we distinguish two situations. If $a \leq \frac{1}{2} + \frac{1}{\sqrt{2}}$ then $(a - \frac{1}{2})^2 \leq \frac{1}{2} \leq \frac{1}{2} + b$ and

$$I_2 \leq 4\tau^2 a^2 \left(\frac{1}{2} + b\right) = 4L_1 M_8,$$

otherwise, we have $a - \frac{1}{2} \leq 6(a + b - 1)$ and

$$I_2 \leq 4.36\tau^2 (a + b - 1)^2 (a + b)^2 = \frac{36}{25} L_7 M_7.$$

Notice that I_3 can be estimated in the same way. Now for I_4 , since $(a - \frac{1}{2})(b - \frac{1}{2}) \leq (a + \frac{1}{2})(b + \frac{1}{2})$, we see that

$$I_4 \leq 2L_5 M_5.$$

To estimate I_5 , we consider first the case $a \leq \frac{3}{2}$ so that we have

$$I_5 \leq 4\tau a b (a + b - 1)(a + b) = \frac{4}{5} L_3 M_4,$$

then if $a > \frac{3}{2}$, the inequality $a - \frac{1}{2} < 6(a + b - 1)$ leads to

$$I_5 \leq 24\tau b (a + b)^2 (a + b - 1)^2 \leq \frac{12}{25} L_7 M_4.$$

I_6 can be estimated along the same lines as I_5 and we get the result.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

Dans cette partie, nous avons proposé, en s'appuyant sur les travaux de [10] et [42], un modèle mathématique simplifié de la croissance d'une tumeur vasculaire. Le modèle comprend deux équations paraboliques fortement couplées pouvant dégénérées. Nous nous sommes restreints à l'élaboration du modèle dans le cas unidimensionnel pour ne pas le compliquer par les détails de la morphologie des vaisseaux sanguins, notamment la largeur de ces derniers et la vitesse d'écoulement du sang.

Du point de vue mathématique, nous nous sommes intéressés à des questions d'existence et de positivité des solutions faibles pour un tel modèle. Il ressort principalement de cette étude les conclusions suivantes :

- ⊗ L'écriture d'un modèle complet décrivant l'évolution d'une tumeur est rarement possible et une simplification du modèle s'avère souvent indispensable.
- ⊗ Il n'y a pas de résultats généraux d'existence locale pour des problèmes paraboliques fortement couplés.
- ⊗ Nous avons montré l'existence globale de solutions faible pour notre modèle, malgré que la matrice de diffusion n'est pas positive.
- ⊗ Les résultats mathématiques établis dans cette partie pourraient s'appliquer à d'autres types d'écoulement multiphasiques où des modèles analogues sont utilisés.

Cependant les résultats mis en évidence dans cette partie laissent entrevoir une première perspective qui est l'étude d'un problème à frontière libre. Une deuxième perspective qui s'offre naturellement est d'étendre les preuves faites au deuxième chapitre de cette partie au cas multidimensionnel. Il est également intéressant d'envisager une étude concernant le cas où les cellules se comportent comme un fluide visco-élastique.

Deuxième partie

Transport ionique à travers une membrane biologique

Chapitre 3

Un modèle du transport ionique dans un canal de protéine ouvert

3.1 Introduction

Toute cellule est délimitée par une membrane dite membrane cellulaire ou membrane plasmique. Cette membrane est constituée de deux couches lipidiques (graisses) ; la partie centrale de la bicouche est hydrophobe ; cette hydrophobicité empêche la diffusion des substances polaires à travers la membrane plasmique qui se comporte comme une membrane semi-perméable ou à perméabilité sélective ; elle laisse passer facilement l'eau grâce à la petite taille de ses molécules, mais elle est extrêmement imperméable aux ions ; ceci est dû à la charge et à l'hydratation des ions. La cellule a donc besoin d'un système de transport pour régler la concentration ionique intracellulaire.

De nombreuses protéines membranaires permettent le passage de composés de part et d'autre de la membrane, certaines de ces protéines confèrent à la membrane la propriété de perméabilité sélective, et assurent soit le transport actif des ions soit le transport passif.

i) transport actif : la protéine fait traverser le composé contre son gradient de concentration, cela nécessite un apport d'énergie. Les protéines responsables du transport actif fonctionnent comme des pompes.

ii) transport passif : ce type de transport ne nécessite pas d'énergie, les composés traversent la membrane en suivant leur gradient de concentration (composés non chargés) et en suivant leur gradient électro-chimique (composés chargés). Parmi les protéines responsables du transport passif des ions figurent les protéines canaux qui sont appelées aussi canaux ioniques.

3.2 Généralités sur les canaux ioniques

3.2.1 Définition et fonctionnement des canaux ioniques

Les canaux ioniques présentent une structure tridimensionnelle qui délimite un pore aqueux à travers lequel passent sélectivement certains ions. Les canaux ioniques sont soit fermés soit ouverts. Quand ils sont ouverts, ils sont actifs, fermés ils sont inactifs (voir fig 1). Lors de leur ouverture (contrôlée) les canaux ioniques assurent le passage des ions à travers la membrane. La plupart des canaux ioniques sont propre à un seul ion ; il peut s'agir d'un ion sodium (Na^+), calcium (Ca^{++}), chlore (Cl^-), potassium (K^+)...etc (voir fig 2). Mais, il y a des canaux moins spécifiques, responsables de l'activation musculaire, qui laissent passer tous les ions positifs monovalents.

L'ouverture, c'est à dire le fonctionnement, du canal ionique peut être régulée soit :

- Par un changement du potentiel de membrane (canaux sensibles au voltage) : l'ouverture de certains canaux ioniques dépend de la polarité de la membrane : accumulation de charges électriques, soit positives soit négatives, d'un côté ou de l'autre de la membrane cellulaire. Une dépolarisation ouvre certains canaux ioniques.

On rappelle que le potentiel électrique ϕ représente la quantité de charges portée par les ions positifs et négatifs en un point. La différence de potentiel transmembrane ϕ_m est donnée par la relation

$$\phi_m = \phi_{int} - \phi_{ext}$$

ϕ_{int} , potentiel du milieu interne de la cellule,

ϕ_{ext} , potentiel du milieu externe de la cellule.

Une cellule au repos est caractérisée par un excès de charges négatives à l'intérieure par rapport à l'extérieure. Le potentiel transmembrane est donc négatif, on dit que la cellule est polarisée. Si le potentiel transmembrane devient plus positif la cellule est dépolarisée.

- Par la fixation d'un ligand (récepteurs canaux) : ces canaux s'ouvrent en réponse à la liaison d'un neurotransmetteur ou d'autres molécules signal.

exemple : le récepteur canal de l'acétylcholine qui s'ouvre en réponse au ligand et laisse passer Na^+ et K^+ : pour une cellule musculaire, l'influx de Na^+ dépolarise la cellule et déclenche un potentiel d'action. Ce potentiel déclenche des canaux calciques voltage-dépendants ce qui entraîne une augmentation du Ca^{++} intracellulaire et la réponse est la contraction du muscle.

- Par un stimuli mécanique (canaux mécano-sensibles)

exemple : les vibrations acoustiques génèrent au niveau des stéréocils (situés dans l'oreille) des variations de tension de la membrane qui activent l'ouverture des canaux calciques. Une entrée massive de calcium entraîne une mort cellulaire, et par voie de conséquence une surdité.

3.2.2 Rôles physiologiques des canaux ioniques

Les canaux ioniques remplissent plusieurs fonctions dont :

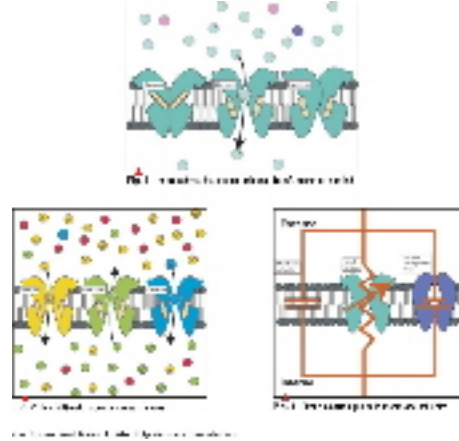
1. En permettant de créer des mouvements d'ions et de dépolariser la membrane les canaux ioniques provoquent la conduction et la transmission de l'influx nerveux.
2. Le calcium intracellulaire venant du milieu extérieur, par l'intermédiaire des canaux calciques, joue un rôle clé lors de la contraction cardiaque, et il contrôle plusieurs fonctions physiologiques telles que la sécrétion, la mémoire, l'apprentissage...etc
3. Plusieurs maladies d'origine génétique, "comme l'ataxie, l'épilepsie, la migraine, la surdité..." sont attribuées à une dysfonction de certains types de canaux potassiques.
4. Les canaux potassiques sont utilisés, entre autres, pour traiter le diabète et pour régulariser le rythme cardiaque et la tension artérielle. Ils sont également utilisés en cas d'insuffisance coronaire (fermeture des vaisseaux du myocarde).

3.3 Un modèle de Poisson-Nernst-Planck incorporant la diffusion, l'électro-migration et la convection

La bicouche lipidique de la membrane plasmique se comporte comme un condensateur électrique capable d'accumuler les charges portées par les ions K^+ , Na^+ , Cl^- ...etc ; et de définir ainsi une différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Les canaux ioniques se comportent comme des résistances permettant le passage des ions. La membrane cellulaire agit donc comme un circuit électrique. Prem  ri  ment, elle agit comme un condensateur qui peut être chargé électriquement de part et d'autre puisqu'elle possède une grande surface et qu'elle est constituée de lipides très imperméables aux charges électriques (un diélectrique isolant). De plus, comme en électronique, la membrane cellulaire obéit à la loi d'Ohm où le voltage = la résistance \times l'intensité du courant électrique (I). La tension, ou voltage, est formée par la différence entre la distribution des charges électriques de part et d'autre de la membrane cellulaire. La source de cette différence de répartition des charges électriques provient des pompes échangeuses d'ions. Les courants électriques et les résistances, sont fournis par des canaux ioniques. Ce sont les principaux acteurs de l'influx nerveux. La membrane plasmique peut donc être représentée par un schéma électrique simple : une capacité et une résistance en circuit parallèle (voir fig 3). On peut alors appliquer la théorie d'électro-diffusion en assimilant les ions à des électrons.

Les ions traversent la membrane selon le gradient électro-chimique, qui est la résultante du flux lié au gradient chimique et du flux lié au gradient électrique. Le flux lié au gradient chimique est appelé courant de diffusion J_{diff} , il est orienté du milieu de forte concentration vers le milieu de faible concentration ; le flux lié au gradient électrique produit un courant de conduction J_{cond} dans le cas où il existe une différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire, c'est à dire si

$$\phi^{ion} = \phi_{int}^{ion} - \phi_{ext}^{ion} \neq 0,$$



ϕ_{int}^{ion} : le potentiel du milieu interne de l'ion,

ϕ_{ext}^{ion} : le potentiel du milieu externe de l'ion.

Le flux global des ions traversant la membrane est donné par :

$$J_{ion} = J_{diff} + J_{cond}$$

Si le gradient électro-chimique de l'ion n'est pas nul, c'est à dire si les gradients chimique et électrique sont différents, il y a un passage d'ions. Si le gradient électro-chimique de l'ion est nul, c'est à dire si les gradients chimique et électrique sont égaux et opposés, on aboutit à un équilibre; dans ce cas le gradient électrique est appelé potentiel d'équilibre de l'ion et le courant ionique est nul. En deçà de ce potentiel, les ions positifs (respectivement : négatifs) diffusent vers l'intérieur (respectivement : l'extérieur) de la cellule (courant entrant (respectivement : courant sortant)). En delà de ce potentiel, les ions positifs (respectivement : négatifs) diffusent vers l'extérieur (respectivement : l'intérieur) de la cellule (courant sortant(respectivement : courant entrant)).

3.3.1 Equations d'électro-diffusion de Nernst et Planck

Dans ce paragraphe, nous introduisons les équations de Poisson-Nernst-Planck (PNP) généralisées, équations sur lesquelles repose le fond de notre travail. Les équations de Nernst-Planck sont les plus utilisées dans la modélisation du transport des solutions chargées à travers des membranes; ces équations, formulées à la fin du 19^{ème} siècle par Nernst et Planck comme modèle de base de l'électro-diffusion des ions dans un électrolyte, ont été utilisées à maintes reprises pour écrire un modèle du transport ionique à travers un canal ionique ouvert (voir par exemple [15], [11], [18] et [36]).

Le flux J_{ion} est décrit par l'équation d'électro-diffusion de Nernst-Planck comme suit

$$J_{ion} = -k_{ion} \left(\nabla [ion] - \frac{F}{RT} H_{ion} [ion] \nabla \Phi \right) \quad (3.1)$$

J_{ion} : la densité de courant de l'ion (A/cm^2),

H_{ion} : la valence de l'ion,

k_{ion} : le coefficient de diffusion de l'ion (cm^2/s),

$[ion]$: la concentration de l'ion,

Φ : le potentiel électrique.

F : constante de faraday ($9.648 \times 10^4 C$).

R : constante des gaz parfaits ($8.31 j.k^{-1}.mole^{-1}$).

T : température absolue ($^{\circ}K = ^{\circ}C + 273.16$).

L'équation de continuité pour une espèce ionique est donnée par :

$$\frac{\partial}{\partial t} [ion] + div (J_{ion}) = 0 \quad (3.2)$$

La distribution du potentiel électrique est donnée par l'équation de Poisson :

$$-div (\epsilon_0 (x) \nabla \Phi) = \sum H_{ion} [ion] + q (x) \quad (3.3)$$

ϵ_0 : la perméabilité électrique,

q : la charge permanente (dans les parois internes du canal).

Dans ce qui va suivre on distinguera deux espèces ioniques : les anions et les cations ; leurs concentrations seront notées respectivement par n et p et leurs flux ioniques par J_n et J_p .

Les équations (3.1)-(3.3) constituent le système de Poisson-Nernst-Planck (PNP) suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} n - k_n div \left(\nabla n - \frac{F}{RT} h_n n \nabla \Phi \right) = 0 \\ \frac{\partial}{\partial t} p - k_p div \left(\nabla p + \frac{F}{RT} h_p p \nabla \Phi \right) = 0 \\ -div (\epsilon_0 (x) \nabla \Phi) = h_p p - h_n n + q (x) \end{cases} \quad (3.4)$$

avec $h_n = H_n$ et $h_p = -H_p$. Le système (3.4) se rencontre aussi dans la modélisation des semi-conducteurs.

Dans le cas où $h_n = h_p$, le système (3.4) devient :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} n - k_n div (\nabla n - n \nabla \phi) = 0 \\ \frac{\partial}{\partial t} p - k_p div (\nabla p + p \nabla \phi) = 0 \\ -div (\epsilon_0 (x) \nabla \phi) = h_p p - h_p n + q (x) \end{cases} \quad (3.5)$$

où $\phi = \frac{F}{RT} h_n \Phi$ et $\varepsilon_0 = \frac{RT}{F h_n} \epsilon_0$

3.3.2 Un modèle incorporant la vitesse du bulk (vitesse globale du liquide)

Bien que les équations de Nernst-Planck soient les plus simples et les plus utilisées pour écrire un modèle de transport ionique à travers une membrane biologique, elles représentent, néanmoins, certaines lacunes, qui sont :

- les équations de Nernst-Planck ne tiennent pas compte de l'eau présente dans toutes les membranes biologiques.
- les équations de Nernst-Planck négligent tout phénomène de convection.

Pour surmonter ces carences, les auteurs de [43] suggèrent de :

- tenir compte de la présence d'eau, et de supposer que : $h_p p + h_n n + w = 1$ où w est la concentration de l'eau.
- compléter le flux J_{ion} dans (3.1) par une troisième composante $J_{conv} = [ion] v$ où v est la vitesse globale du fluide donnée dans [43] par :

$$v = h_n (k_n - k_w) \nabla n + h_p (k_p - k_w) \nabla p + (h_p k_p p - h_n k_n n) \nabla \phi \quad (3.6)$$

où k_w est le coefficient de diffusion de l'eau.

Le système PNP que nous allons étudier devient donc :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t n = \operatorname{div}[(k_n - h_n (k_n - k_w) n) \nabla n - h_p (k_p - k_w) n \nabla p - \\ \quad \quad \quad n(k_n + h_p k_p p - h_n k_n n) \nabla \phi] & \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega_{1\mu} \\ \partial_t p = \operatorname{div}[-h_n (k_n - k_w) p \nabla n + (k_p - h_p (k_p - k_w) p) \nabla p + \\ \quad \quad \quad p(k_p - h_p k_p p + h_n k_n n) \nabla \phi] & \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega_{1\mu} \\ \operatorname{div}(\varepsilon_0(x) \nabla \phi) = (n - p + q(x)) & \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega_{1\mu} \end{array} \right. \quad (3.7)$$

Les conditions aux limites sont données par la propriété d'imperméabilité des parois

$$J_n \cdot \eta = J_p \cdot \eta = \nabla \phi \cdot \eta = 0 \quad \text{sur } \Gamma_1$$

ce qui implique que :

$$\frac{\partial n}{\partial \eta} = \frac{\partial p}{\partial \eta} = \frac{\partial \phi}{\partial \eta} = 0 \quad \text{sur } \Gamma_1$$

et

$$n = \alpha(x); \quad p = \beta(x) \quad \text{et} \quad \phi = \phi_L(x) \quad \text{sur} \quad \Gamma_2$$

où les données géométriques sont :

$$\Omega_{1\mu} = \{X = (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 / -1 < x_1 < 1; x_2^2 + x_3^2 \leq A^2(x_1, \mu)\}$$

c'est à dire on suppose que la géométrie du canal est celle d'un cône de révolution fini

$$\Gamma_1 = \{X = (x_1, x_2, x_3) \in \partial\Omega_{1\mu} / x_2^2 + x_3^2 = A^2(x_1, \mu)\}$$

$$\Gamma_2 = \{X = (x_1, x_2, x_3) \in \partial\Omega_{1\mu} / x_1 = 1 \text{ ou } x_1 = -1\}$$

et les données fonctionnelles sont :

μ paramètre mesurant le rayon maximum des sections de coupes le long du canal.

$$A(x_1, 0) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial A}{\partial \mu}(x_1, 0) = g(x_1) > 0$$

On ne peut pas mesurer n , p et ϕ sur Γ_2 , mais on sait qu'à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, loin des extrémités du canal, il y a une électroneutralité; d'où l'idée de prolonger le domaine $\Omega_{1\mu}$ à Ω_μ ; c'est à dire le problème (3.7) sera considéré dans un domaine qui contient le canal et son voisinage (les réservoirs), mais le diamètre du canal est de l'ordre du nanomètre et la longueur des réservoirs est de l'ordre du millimètre; le modèle inclut donc un paramètre microscopique dans un modèle macroscopique. Pour surmonter cette difficulté on suppose que la condition d'électroneutralité est vérifiée quand $x \rightarrow \infty$. Autrement dit, le problème sera posé dans le cône infini :

$$\Omega_\mu = \{X = (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 / x_2^2 + x_3^2 \leq A^2(x_1, \mu)\}$$

Changement de variables

Pour se ramener à un domaine fixe Ω on introduit, comme dans [15] et [36] (*technique des domaines minces*), la transformation suivante :

$$x = x_1 \quad ; \quad y = \frac{x_2}{A^2(x_1, \mu)} \quad \text{et} \quad z = \frac{x_3}{A^2(x_1, \mu)} \quad (3.8)$$

$$\Omega = \{\chi = (x, y, z) \in \mathbb{R}^3 / y^2 + z^2 \leq 1\}.$$

Le paramètre μ apparaît alors dans les équations transformées.

La matrice Jacobienne du changement de variables est la suivante

$$J(\chi) = \frac{1}{A^2(x, \mu)} \begin{pmatrix} A^2(x, \mu) & 0 & 0 \\ -A(x, \mu) A_x(x, \mu) y & A(x, \mu) & 0 \\ -A(x, \mu) A_x(x, \mu) z & 0 & A(x, \mu) \end{pmatrix}$$

pour simplifier on écrit $A^2(x, \mu) = A^2$ et $J(\chi) = J$.

$\det(J) = \frac{1}{A^2}$ et

$$JJ^T = \frac{1}{A^4} \begin{pmatrix} A^4 & -A^3 A_x y & -A^3 A_x z \\ -A^3 A_x y & A^2 + A^2 A_x^2 y^2 & A^2 A_x^2 y z \\ -A^3 A_x z & A^2 A_x^2 y z & A^2 + A^2 A_x^2 z^2 \end{pmatrix}$$

Cherchons maintenant ce que devient le système (3.7) avec le changement de variable (3.8) ; pour cela, le résultat suivant est indispensable :

Proposition 3.1. (voir [36]) *Pour toute fonction régulière $\alpha : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ telle que $\alpha(X) = \beta(\chi)$ on a*

$$\nabla_X \alpha(X) = J^T \nabla_\chi \beta(\chi)$$

De plus, pour toute fonction régulière $F : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ telle que $F(X) = f(\chi)$ et pour toute fonction $\gamma : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ vérifiant les trois relations suivantes

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial x} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial x}{\partial x_1} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial y}{\partial x_1} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial z}{\partial x_1} \right) = 0 \\ \frac{\partial}{\partial x} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial x}{\partial x_2} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial y}{\partial x_2} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial z}{\partial x_2} \right) = 0 \\ \frac{\partial}{\partial x} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial x}{\partial x_3} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial y}{\partial x_3} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\gamma(\chi) \frac{\partial z}{\partial x_3} \right) = 0 \end{cases}$$

on a

$$\gamma(\chi) \nabla_X \cdot F(X) = \nabla_\chi \cdot (\gamma(\chi) J f(\chi))$$

Pour $\gamma = A^2$, on obtient :

$$A^2 \nabla_X \cdot F(X) = \nabla_\chi \cdot (A^2 J f(\chi)).$$

Par conséquent :

$$\Delta_X \alpha(X) = \frac{1}{A^2} \nabla_\chi \cdot (A^2 J J^T \beta(\chi))$$

dans ce qui va suivre nous écrivons $\nabla_{X^*} = \nabla$. et $\nabla_\chi = \nabla$.

Le système transformé de (3.7), par le changement de variables (3.8), est alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{1}{A^2} \operatorname{div}(A^2(x, \mu) J J^\tau [(k_n - h_n(k_n - k_w) n) \nabla n - h_p(k_p - k_w) n \nabla p \\ \quad - n(k_n + h_p k_p p - h_n k_n n) \nabla \phi]) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega \\ \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{1}{A^2} \operatorname{div}(A^2(x, \mu) J J^\tau [-h_n(k_n - k_w) p \nabla n + (k_p - h_p(k_p - k_w) p) \nabla p \\ \quad + p(k_p - h_p k_p p + h_n k_n n) \nabla \phi]) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega \\ \frac{1}{A^2} \operatorname{div}(A^2(x, \mu) J J^\tau \nabla \phi) = n - p + q(x) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \Omega \end{array} \right. \quad (3.9)$$

En faisant tendre μ vers 0, on perd deux dimensions de l'espace, et on obtient le problème unidimensionnel :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{1}{g^2} \partial_x(g^2(x) [(k_n - h_n(k_n - k_w) n) \partial_x n - h_p(k_p - k_w) n \partial_x p \\ \quad - n(k_n + h_p k_p p - h_n k_n n) \partial_x \phi]) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \\ \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{1}{g^2} \partial_x(g^2(x) [(-h_n(k_n - k_w) p \partial_x n + (k_p - h_p(k_p - k_w) p) \partial_x p \\ \quad + p(k_p - h_p k_p p + h_n k_n n) \partial_x \phi)]) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \\ \frac{1}{g^2} \partial_x(g^2(x) \partial_x \phi) = (n - p + q(x)) \quad \text{dans } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \end{array} \right. \quad (3.10)$$

Dans la suite, on choisit comme dans [15] et [36], $g(x) = 1 + x^2$ mais les résultats de cette partie restent valables dans le cas où g est telle que $\lim_{x \rightarrow +\infty} g(x) = +\infty$.

Chapitre 4

Solutions to a nonlinear Poisson-Nernst-Planck system in an ionic channel

Le contenu de ce chapitre, réalisé en collaboration avec **K. Hamdache** et **D. Hamroun**, a donné lieu à une publication. Il est paru dans *Mathematical Methods in the Applied Sciences* journal en Février 2010, vol 33, n^o15, *PP*1794 – 1806.

Abstract A limiting one-dimensional Poisson-Nernst-Planck (PNP) equations is considered, when the three-dimensional domain shrinks to a line segment, to describe the flows of positively and negatively charged ions through open ion channel. The new model comprises the usual drift diffusion terms and takes into account for each phase, the bulk velocity defined by (4.4) including the water bath for ions (see [43]). The existence of global weak solution to this problem is shown. The proof relies on the use of certain embedding theorem of weighted sobolev spaces together with Hardy inequality.

4.1 Introduction

Ion channels are proteins embedded in the cell membranes that surround all living cells ; one of the interesting properties of ionic channels is their selectivity to different ions, they conduct ions of one type much better than ions of another type, this ionic movement allows to conduct electrical signals down nerves. Ion channels control many important biological processes that involve rapid changes in cells such as the coordination of muscle' *scontractionincludingcardiacmuscle*.

In this paper, we analyze a nonlinear electro-diffusion model for flows of two types of ions through open ion channel of biological membrane and in surrounding electrolyte bath. The unknowns are the electric potential $\phi = \phi(t, x)$, the concentration of positively charged ions $p = p(t, x)$ and the concentration of negatively charged ions $n = n(t, x)$. Since the bath and

channel in practice always include water characterized by the concentration $w = w(t, x)$, if we suppose that the channel is saturated, we take

$$h_n n + h_p p + w = 1 \quad (4.1)$$

where $-h_n$ is the valence of negatively charged ions and h_p is the valence of positively charged ions.

To make the paper reasonably self-contained, we present briefly the derivation of the model following the PNP (Poisson-Nernst-Planck) theory as has been used many times in the literature (e.g; [15], [11], [18], [36]). More precisely, we adopt the model proposed by Giles Richardson in [43].

We suppose that the electric potential is governed by the Poisson's equation with a source term equal to the charge generated by the ions including the permanent charge along the interior wall of the channel $q = q(x)$

$$\nabla_X \cdot (\varepsilon_0(X) \nabla_X \phi(t, X)) = h_n n(t, X) - h_p p(t, X) + q(X) \quad (4.2)$$

with electrical permittivity ε_0 . Nernst-Planck equations are used to describe the migration and diffusion of ions which will be treated as a continuous charge distribution. The continuity equations for the two types of ions are

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla_X \cdot J_n = 0 \quad \text{and} \quad \frac{\partial p}{\partial t} + \nabla_X \cdot J_p = 0. \quad (4.3)$$

The movement of ions depends on the electrical potential across the membrane, then the flux densities J_n and J_p are given by the following relations

$$J_n = k_n (\nabla_X n - n \nabla_X \phi) - n v, \quad J_p = k_p (\nabla_X p + p \nabla_X \phi) - p v$$

where k_n and k_p are the diffusion coefficients of the respective ions and v is the bulk velocity given by

$$v = h_n (k_n - k_w) \nabla_X n + h_p (k_p - k_w) \nabla_X p + (h_p k_p p - h_n k_n n) \nabla_X \phi \quad (4.4)$$

where k_w is the diffusion coefficient of the water.

The problem (4.2)-(4.3) will be considered in $\mathbb{R}^+ \times \Omega$, where Ω is the domain occupied by the channel. We suppose that the channel can be modelled by

$$\Omega = \{(X = (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 \text{ such that } 0 < x_1 < 1 \text{ and } x_2^2 + x_3^2 < A^2(x_1, \mu)\}$$

where A is a smooth function satisfying $A(x_1, 0) = 0$ and $\frac{\partial A}{\partial \mu}(x_1, 0) = g(x_1)$ and the parameter μ measures the maximal radius of the cross-section of the ionic channel. We follow the idea of [15] and [36] to derive a one dimensional approximation of (4.2)-(4.3). We set the following change of coordinates

$$x = x_1, \quad y = \frac{x_2}{A(x_1, \mu)}, \quad z = \frac{x_3}{A(x_1, \mu)}$$

when the radius of the cross-section μ approaches zero, the open channel form a nearly one dimensional path for electro-diffusion even if the electric field is not. To solve the problem

we have to prescribe the boundary conditions at the ends of the channel but unfortunately the values of the electric potential and concentrations are unknowns there; they are only known at a macroscopic distance away from the channel, then we take into consideration the ionic transport in the surrounding electrolyte bath. Therefore we suppose that the following PDEs are considered in the whole real line

$$\left\{ \begin{array}{l} g^2 \partial_t n = \partial_x [g^2 ((k_n - h_n(k_n - k_w))n) \partial_x n - h_p(k_p - k_w)n \partial_x p \\ \quad - k_n n (1 + h_p k_p p - h_n k_n n) \partial_x \phi] \\ g^2 \partial_t p = \partial_x [g^2 (-h_n(k_n - k_w)p \partial_x n + (k_p - h_p(k_p - k_w))p) \partial_x p \\ \quad - k_p p (1 - h_p k_p p + h_n k_n n) \partial_x \phi] \end{array} \right.$$

where ϕ satisfies (4.2). At the ends of the baths we impose the conditions

$$\lim_{x \rightarrow \pm\infty} n(t, x) = n_{\pm} \in \mathbb{R}^+, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} p(t, x) = p_{\pm} \in \mathbb{R}^+, \quad t \in \mathbb{R}^+$$

$$\lim_{x \rightarrow \pm\infty} \phi(t, x) = \phi_{\pm} \in \mathbb{R}, \quad t \in \mathbb{R}^+$$

and we prescribe initial conditions (n_0, p_0) for (n, p) . We suppose without loss of generality that $h_n = h_p = 1$, else we perform the change of unknowns $n_1 = h_n n$ and $p_1 = h_p p$. For simplicity, we suppose also that $\varepsilon_0(x) = 1$, $k_n = k_p = k$ and we set $k' = k - k_w$. A remark is given at the end of the paper about the general case $k_n \neq k_p$. The function $g(x)$ grows indefinitely with x into the baths, we take as in [15] and [36]

$$g(x) = 1 + x^2.$$

In summary our model equations reads

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2 \partial_t n = \partial_x [g^2 ((k - k'n) \partial_x n - k'n \partial_x p - kn(1 + p - n) \partial_x \phi)] & \text{in } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \\ g^2 \partial_t p = \partial_x [g^2 (-k'p \partial_x n + (k - k'p) \partial_x p + kp(1 - p + n) \partial_x \phi)] & \text{in } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \\ \partial_x (g^2 \partial_x \phi) = g^2 (n - p + q(x)) & \text{in } \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R} \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} n(t, x) = n_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} p(t, x) = p_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \phi(t, x) = \phi_{\pm} & \text{in } \mathbb{R}^+ \\ n(0, x) = n_0(x), \quad p(0, x) = p_0(x) & \text{in } \mathbb{R}. \end{array} \right. \quad (4.5)$$

The two first equations in (4.5) can be rewritten in the compact form as

$$g^2 \partial_t (n, p) = \partial_x (g^2 [A(n, p) \partial_x (n, p) + \partial_x \phi B(n, p)]) \quad (4.6)$$

where the diffusion matrix is given by

$$A(n, p) = \begin{pmatrix} k - k'n & -k'n \\ -k'p & k - k'p \end{pmatrix}$$

and the vector field B by

$$B(n, p) = (-kn(1 + p - n), kp(1 - p + n)).$$

In view of (4.1) we will look for solutions satisfying $n, p \geq 0$, $n + p \leq 1$. Note that in this case $A(n, p)$ is positive definite, that is

$$A(n, p)\xi \cdot \xi \geq \alpha \|\xi\|^2, \quad \forall \xi \in \mathbb{R}^2 \quad (4.7)$$

for some $\alpha > 0$.

In the last few years, Poisson-drift-diffusion models have been drawing great attention, but up to now, only partial results are available in the literature concerning the well-posedness of such problems. For example in [21], [22] and [23] Poisson-drift-diffusion model for semiconductors with linear diffusion was treated in a bounded domain of \mathbb{R}^n for $n \leq 3$, there the diffusion matrix is constant and diagonal. In [17] the solvability and uniqueness of solution were established for a degenerate Poisson-drift-diffusion problem with a non linear diffusion describing semiconductors device, there the problem is considered in a bounded domain of \mathbb{R}^n , $n \leq 3$ and the diffusion matrix is diagonal. In [14] the existence of weak solution was shown, for a non linear degenerate drift-diffusion problem with full diffusion matrix, also there the problem is considered in a bounded domain of \mathbb{R}^n for $n \leq 3$. The case at hand differs from the preceding models in the fact that our problem will be solved in the unbounded domain \mathbb{R} , then the situation becomes more complicated. Moreover the diffusion matrix A is not diagonal and there are values for n, p for which the diffusion matrix is not positive.

The rest of the paper is organized as follows. In section 4.2, we precise the functional frame of our work together with the assumptions and we give an a priori estimate which is the key of the existence proof of a solution. In section 4.3, we define our notion of weak solution and give the main result of this paper, that is the existence theorem of a weak solution to the PNP problem. The proof is based on an approximating method via an introduction of a small parameter $\varepsilon > 0$ and a regularization of the diffusion matrix, we set the approximated problems in section 4.4 solve them and give a maximum principle satisfied by the approximated solutions. This allows to obtain a solution of our problem by letting $\varepsilon \rightarrow 0$ in section 4.5.

4.2 Assumptions and preliminary results

We begin with the notations that we will use throughout this paper. For any $T > 0$, we set $Q_T = (0, T) \times \mathbb{R}$. We define the positive and negative parts of a real number s by $s^+ := \max\{s, 0\}$, $s^- := \max\{-s, 0\}$ respectively. The symbol C will denote positive constants and sometimes we will write $C(a_1, a_2, \dots, a_m)$ to precise the arguments on which depend C . The norm in a Banach space E will be denoted by $\|\cdot\|_E$ if $E = L^2(\mathbb{R})$ and $\|\cdot\|_E$ otherwise. The Banach space $F = L^2(0, T; E)$ will be endowed with the norm $\|u\|_F^2 = \int_0^T \|u(t)\|_E^2 dt$.

To take into account the behavior of the solutions in the baths $x \rightarrow \pm\infty$ we introduce the

functions $\theta(x), \vartheta(x)$ satisfying the stationary equations

$$\begin{cases} \frac{d}{dx}(g^2 \frac{d\theta}{dx}) = \frac{d}{dx}(g^2 \frac{d\vartheta}{dx}) = 0 & \text{in } \mathbb{R} \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \theta(x) = n_{\pm}, \quad \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \vartheta(x) = \phi_{\pm} \end{cases} \quad (4.8)$$

where n_{\pm}, ϕ_{\pm} are real numbers satisfying assumption (H1) below, we easily verify the following

Lemma 4.1. (θ, ϑ) , are given by

$$\theta(x) = n_- + \frac{a}{2}(\arctan x + \frac{x}{1+x^2} + \frac{\pi}{2}) \quad , \quad \vartheta(x) = \phi_- + \frac{b}{2}(\arctan x + \frac{x}{1+x^2} + \frac{\pi}{2})$$

with $a = \frac{2}{\pi}(n_+ - n_-)$, $b = \frac{2}{\pi}(\phi_+ - \phi_-)$ and satisfy $g \frac{d\theta}{dx}, g \frac{d\vartheta}{dx} \in L^2(\mathbb{R})$ together with

$$\min(n_+, n_-) \leq \theta(x) \leq \max(n_+, n_-), \quad \forall x \in \mathbb{R}.$$

Note that θ and ϑ belong to $L^\infty(\mathbb{R})$ but not to $L^2(\mathbb{R})$.

Hypotheses : We will make use of the following hypotheses

$$(H1) \quad n_{\pm} = p_{\pm} \in \mathbb{R}^+, \quad n_{\pm} \leq 1/2 \quad , \quad \phi_{\pm} \in \mathbb{R}$$

$$(H2) \quad (3 - 2\sqrt{2})k < k_w < (3 + 2\sqrt{2})k \quad , \quad k > 0$$

$$(H3) \quad g(n_0 - \theta), g(p_0 - \theta) \in L^2(\mathbb{R})$$

$$(H4) \quad n_0 - p_0 + q = 0 \text{ on } \mathbb{R} \text{ and } n_0, p_0 \geq 0, \quad n_0 + p_0 \leq 1.$$

In particular, hypotheses (H3) and (H4) imply that $q \in L^2_g(\mathbb{R})$. Note that in the PNP theory, we usually take q of compact support, but in this work, we do not need to make this assumption.

The main result of this paper is the global solvability of our problem in certain weighted spaces. The key of the proof is the observation that the system (4.5) possesses an energy functional which is uniformly bounded if $n, p \geq 0$ and $n + p \leq 1$. Indeed, multiplying the first equation of (4.5) by $n - \theta$ and the second one by $p - \theta$ and adding the resulting equations lead to the following formal equality

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2) dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 A(n, p) \partial_x (n - \theta, p - \theta) \cdot \partial_x (n - \theta, p - \theta) dx = - \sum_{i=1}^3 I_i$$

where

$$\begin{cases} I_1 = \int_{\mathbb{R}} g^2 (A_{11}(n, p) + A_{12}(n, p)) \partial_x \theta \partial_x (n - \theta) dx \\ I_2 = \int_{\mathbb{R}} g^2 (A_{21}(n, p) + A_{22}(n, p)) \partial_x \theta \partial_x (p - \theta) dx \\ I_3 = \int_{\mathbb{R}} g^2 (B_1(n, p) \partial_x (n - \theta) + B_2(n, p) \partial_x (p - \theta)) \partial_x \phi dx. \end{cases}$$

(4.7) with the help of Young inequality, implies that

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2) dx + \alpha \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx \leq C + C \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx$$

In the other hand, deriving Poisson equation with respect to t leads to

$$\partial_x (g^2 \partial_{x,t}^2 \phi) = g^2 (\partial_t p - \partial_t n)$$

thus multiplying this relation by ϕ , using the equations of n and p , we obtain thanks to Young inequality

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx \leq \frac{\alpha}{2} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx + C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \phi|^2 dx + C(\alpha)$$

therefore Gronwall inequality provides the energy estimate

$$\int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2 + |\partial_x \phi|^2) dx + \alpha \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx ds \leq C. \quad (4.9)$$

In order to make energy estimate rigorous, we have to prove that $n, p \geq 0$ and $n + p \leq 1$ (see section 4.3). Observe that unfortunately, (4.9) does not provide an $L^2(0, T; H^1(\mathbb{R}))$ estimate for ϕ since Poincaré inequality is not valid in the unbounded domain \mathbb{R} . We overcome this difficulty by using functions which decrease towards 0 at infinity so we introduce the following weighted Sobolev spaces. For $m = 0, 1, 2$ and positive functions $\sigma_i, i = 0, 1, 2$, we set

$$H_{\sigma_0, \dots, \sigma_m}^m(\mathbb{R}) = \left\{ \text{functions } u : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}; \sigma_i \frac{d^i u}{dx^i} \in L^2(\mathbb{R}), i = 0, \dots, m \right\}$$

endowed with the norm

$$\|u\|_{H_{\sigma_0, \dots, \sigma_m}^m}^2 = \sum_{i=0}^m \left\| \sigma_i \frac{d^i u}{dx^i} \right\|_2^2.$$

If all the weight functions are equal to σ , we will denote the corresponding space by $H_{\sigma}^m(\mathbb{R})$ if $m \geq 1$ and by $L_{\sigma}^2(\mathbb{R})$ if $m = 0$. Note that $u \in H_g^1(\mathbb{R})$ if and only if $gu \in H^1(\mathbb{R})$ with $C_1 \|gu\|_{H^1} \leq \|u\|_{H_g^1} \leq C_2 \|gu\|_{H^1}$, (C_1, C_2 positive constants) and it holds

Lemma 4.2. (i) *The dual space $(H_g^1(\mathbb{R}))'$ of $H_g^1(\mathbb{R})$ is characterized by $\Psi \in (H_g^1(\mathbb{R}))'$ iff $g^{-1}\Psi \in H^{-1}(\mathbb{R})$ and*

$$C_2^{-1} \|g^{-1}\Psi\|_{H^{-1}} \leq \|\Psi\|_{(H_g^1)'} \leq C_1 \|g^{-1}\Psi\|_{H^{-1}}$$

(ii) $H_g^1(\mathbb{R})$ is continuously and compactly embedded in $L^2(\mathbb{R})$

(iii) (Hardy inequality) *There exists a constant $C > 0$ such that for every $u \in H_{1,g}^1(\mathbb{R})$*

$$\|u\|_2 \leq C \left\| \frac{du}{dx} \right\|_{L_g^2}.$$

Démonstration. The first point is a consequence of the precedent remark. For the second one, the continuity of the embedding is obvious while the compactness is a direct consequence of [40], theorem 2.1 when choosing the different data $p = q = 2$, $b_0(x) = 1$, $b_1(x) = (1 + g(x))^2$, $w(x) = 1$, $v_0(x) = v_1(x) = g^2(x)$ and $r(x) = 1$. See also [31] (theorems 18.12 and 20.5). For the last point, we refer the reader to [31] (theorem 21.8) or [40] (theorem 2.3 and example 2.4). \square

4.3 The main result

First let us specify our notion of weak solution

Definition 4.1. *Under hypotheses (H1)-(H4), (n, p, ϕ) is a weak solution of (4.5) in Q_T if the following properties hold*

- (i) $n - \theta, p - \theta \in L^\infty(0, T; L_g^2(\mathbb{R})) \cap L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$, $g^2 \partial_t n, g^2 \partial_t p \in L^2(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')$
 $\phi - \vartheta \in L^\infty(0, T; H_{1,g}^2(\mathbb{R}))$, $0 \leq n, p, n + p \leq 1$ a.e. in Q_T
- (ii) $n(0, x) = n_0(x)$, $p(0, x) = p_0(x)$ a.e. in \mathbb{R} .
- (iii)
$$\int_0^T \langle g^2 \partial_t(n, p), (\xi, \zeta) \rangle dt + \int_{Q_T} g^2 A(n, p) \partial_x(n - \theta, p - \theta) \cdot \partial_x(\xi, \zeta) dx dt$$

$$+ \int_{Q_T} g^2 B(n, p) \partial_x(\phi - \vartheta) \cdot \partial_x(\xi, \zeta) dx dt = 0$$

for all $\xi, \zeta \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$ where $\langle \cdot, \cdot \rangle$ is the dual product between $(H_g^1(\mathbb{R}))' \times (H_g^1(\mathbb{R}))'$ and $H_g^1(\mathbb{R}) \times H_g^1(\mathbb{R})$ and for all $\eta \in L^1(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$

$$\int_{Q_T} g^2 \partial_x \phi \partial_x \eta dx dt + \int_{Q_T} g^2 (n - p + q) \eta dx dt = 0$$

The main result of the paper can be stated as follows

Theorem 4.1. *Let $T > 0$, under the assumptions (H1)- (H4), there exists (at least) a weak solution (n, p, ϕ) to the system (4.5) in Q_T . Moreover the following energy estimate holds for $t \in (0, T)$*

$$\int_{\mathbb{R}} g^2 (|n - \theta|^2 + |p - \theta|^2 + |\partial_x(\phi - \vartheta)|^2) dx + \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x(n - \theta)|^2 + |\partial_x(p - \theta)|^2) dx ds \leq C$$

The proof will be done in several steps. We consider an approximation of problem (4.5) involving the additional term $\varepsilon g^4 \phi$ in the equation of ϕ and we prove the existence of weak solution of the approximate problem using decoupling mapping and Leray Schauder's fixed point theorem. Finally, uniform bounds with respect to ε are obtained and the limit $\varepsilon \rightarrow 0$ can be performed.

4.4 The approximated problems

First, we set the change of unknowns $N = n - \theta$, $P = p - \theta$, $\Phi = \phi - \vartheta$ which transforms (4.5) into

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x [g^2(\tilde{A}(N, P) \partial_x(N + \theta, P + \theta) + \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}(N, P))] & \text{in } Q_T \\ \partial_x(g^2 \partial_x \Phi) = g^2(N - P + q(x)) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} N(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} P(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{in } (0, T) \\ N(0, x) = n_0(x) - \theta(x), \quad P(0, x) = p_0(x) - \theta(x) & \text{in } \mathbb{R} \end{array} \right. \quad (4.10)$$

where the matrix \tilde{A} is defined by $\tilde{A}(N, P) = A(N + \theta, P + \theta)$ and the vector \tilde{B} by $\tilde{B}(N, P) = B(N + \theta, P + \theta)$. To solve the first equation, we need a definite positive matrix diffusion and bounded coefficients, therefore we replace the diffusion matrix \tilde{A} by \tilde{A}^+ and the vector field \tilde{B} by \tilde{B}^+ where $\tilde{A}^+(N, P) = A^+(N + \theta, P + \theta)$, $\tilde{B}^+(N, P) = B^+(N + \theta, P + \theta)$ and

$$\left\{ \begin{array}{l} A_{11}^+(r, s) = A_{22}^+(s, r) = \frac{k - k' \min(r^+, 1 - s^+) + k_w(r^+ + s^+ - 1)^+}{D^+(r, s)} \\ A_{12}^+(r, s) = A_{21}^+(s, r) = -\frac{k' s^+}{D^+(r, s)} \\ B_1^+(r, s) = -B_2^+(s, r) = -\frac{kr^+ [\max(r^+ + s^+, 1) + s^+ - r^+]}{D^+(r, s)} \\ D^+(r, s) = 1 + (r^+ + s^+ - 1)^+. \end{array} \right.$$

Then we define the approximate problem

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x [g^2(\tilde{A}^+(N, P) \partial_x(N + \theta, P + \theta) + \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}^+(N, P))] & \text{in } Q_T \\ \partial_x(g^2 \partial_x \Phi) - \varepsilon g^4 \Phi = g^2(N - P + q(x)) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} N(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} P(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{in } (0, T) \\ N(0, x) = n_0(x) - \theta(x), \quad P(0, x) = p_0(x) - \theta(x) & \text{in } \mathbb{R} \end{array} \right. \quad (4.11)$$

where $\varepsilon > 0$ is a small parameter. We uncouple the problem (4.11) and consider two linear problems. First, we solve for given $(\bar{N}, \bar{P}) \in L^2(Q_T) \times L^2(Q_T)$ the problem

$$\left\{ \begin{array}{ll} -\partial_x(g^2 \partial_x \Phi) + \varepsilon g^4 \Phi = -g^2(\bar{N} - \bar{P} + q) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi(t, x) = 0 & \text{in } (0, T) \end{array} \right. \quad (4.12)$$

then, we solve the linear problem

$$\left\{ \begin{array}{ll} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x [g^2(\tilde{A}^+(\bar{N}, \bar{P}) \partial_x(N + \theta, P + \theta) + \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}^+(\bar{N}, \bar{P}))] & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} (N, P) = (0, 0) & \text{in } (0, T) \\ (N, P)(0) = (n_0 - \theta, p_0 - \theta) & \text{in } \mathbb{R} \end{array} \right. \quad (4.13)$$

where Φ is the solution of (4.12). Note that for the fixed point procedure, we need to solve the Poisson equation for (\bar{N}, \bar{P}) in $(L^2(Q_T))^2$ not in $(L^2(0, T; L^2_g(\mathbb{R})))^2$. For this reason, we have introduced the regularization term $\varepsilon g^4 \Phi$ in equation (4.12).

4.4.1 Solving problem (4.12)

We have

Lemma 4.3. *Let $(\bar{N}, \bar{P}) \in (L^2(Q_T))^2$ be given, for all $\varepsilon > 0$ the problem (4.12) has a unique solution $\Phi \in L^2(0, T; H^2_{g^2, g, 1}(\mathbb{R}))$ and it holds for $t \in (0, T)$*

$$\|\Phi(t)\|_{H^2_{g^2, g, 1}} \leq C(\varepsilon) \|\bar{N}(t) - \bar{P}(t) + q\|_2. \quad (4.14)$$

Démonstration. We use the variational method so we set

$$b(\Phi, \Psi) = \int_{Q_T} g^2 \partial_x \Phi \partial_x \Psi \, dx dt + \varepsilon \int_{Q_T} g^4 \Phi \Psi \, dx dt, \quad \Phi, \Psi \in L^2(0, T; H^1_{g^2, g}(\mathbb{R}))$$

$$l(\Psi) = - \int_{Q_T} g^2 (\bar{N} - \bar{P} + q) \Psi \, dx dt, \quad \Psi \in L^2(0, T; H^1_{g^2, g}).$$

Applying Lax-Milgram theorem, we get a unique $\Phi \in L^2(0, T; H^1_{g^2, g})$ such that

$$b(\Phi, \Psi) = l(\Psi) \text{ for all } \Psi \in L^2(0, T; H^1_{g^2, g}). \quad (4.15)$$

Taking $\Psi = \Phi$ in (4.15), we obtain

$$\int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi(t, x)|^2 \, dx + \frac{\varepsilon}{2} \int_{\mathbb{R}} g^4 |\Phi(t, x)|^2 \, dx \leq C(\varepsilon) \int_{\mathbb{R}} |\bar{N}(t, x) - \bar{P}(t, x) + q(x)|^2 \, dx. \quad (4.16)$$

As usual, the regularity of $\partial_x^2 \Phi$ comes from the equation since $\partial_x^2 \Phi = -2 \frac{g'}{g^2} g \partial_x \Phi + \varepsilon g^2 \Phi + (\bar{N} - \bar{P} + q)$ and we get its L^2 estimate using (4.16). \square

Moreover, the estimate (4.16) leads to

Lemma 4.4. *The operator $\mathcal{P} : (L^2(Q_T))^2 \longrightarrow L^2(0, T; H^2_{g^2, g, 1}(\mathbb{R}))$ defined by $\mathcal{P}(\bar{N}, \bar{P}) = \Phi$ where Φ is the solution of (4.12) is continuous.*

Démonstration. Indeed let $(N_1, P_1), (N_2, P_2) \in (L^2(Q_T))^2$, $\Phi_i = \mathcal{P}(N_i, P_i)$, $i = 1, 2$, we set $N = N_1 - N_2$, $P = P_1 - P_2$ and $\Phi = \Phi_1 - \Phi_2$. Since $-\partial_x(g^2 \partial_x \Phi) + \varepsilon g^4 \Phi = -g^2(N - P)$, we get using (4.14)

$$\int_0^T \|\Phi(t)\|_{H^1_{g^2, g}}^2 \, dt \leq C(\varepsilon) \int_0^T \|N(t) - P(t)\|_2^2 \, dt.$$

\square

4.4.2 Solving problem (4.13)

In order to solve problem (4.13), we need

Lemma 4.5. *The matrix A^+ is positive definite, that is there exists $\alpha > 0$ such that $A^+(u, v) \xi \cdot \xi \geq \alpha \|\xi\|^2$ for all $(u, v) \in \mathbb{R}^2$ and $\xi \in \mathbb{R}^2$. The same holds for \tilde{A}^+ .*

The proof is technical and will be given in appendix at the end of the paper. This result leads to

Lemma 4.6. *Let $\varepsilon > 0$, $(\bar{N}, \bar{P}) \in (L^2(Q_T))^2$ be given and $\Phi = \mathcal{P}(\bar{N}, \bar{P})$. The problem (4.13) possesses a unique solution (N, P) such that $N, P \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$ and it holds*

$$\begin{aligned} & \|N(t)\|_{L_g^2}^2 + \|P(t)\|_{L_g^2}^2 + \alpha \int_0^t (\|\partial_x N(s)\|_{L_g^2}^2 + \|\partial_x P(s)\|_{L_g^2}^2) ds \leq \\ & C(\alpha, T) + \|n_0 - \theta\|_{L_g^2}^2 + \|p_0 - \theta\|_{L_g^2}^2 + C(\alpha, \varepsilon) \int_0^t \|\bar{N}(s) - \bar{P}(s) + q\|_2^2 ds. \end{aligned} \quad (4.17)$$

Moreover $g\partial_t N, g\partial_t P \in L^2(0, T; H^{-1}(\mathbb{R}))$ and satisfy

$$\|g\partial_t N\|_{L^2(0, T; H^{-1}(\mathbb{R}))}^2, \|g\partial_t P\|_{L^2(0, T; H^{-1}(\mathbb{R}))}^2 \leq C(\alpha, \varepsilon, T) + C(\alpha, \varepsilon) \int_0^T \|\bar{N}(s) - \bar{P}(s) + q\|_2^2 ds. \quad (4.18)$$

Démonstration. We apply theorem of Lions for parabolic equations (see for example [35]) to get existence and uniqueness of a solution. The solution (N, P) satisfies

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2(|N|^2 + |P|^2) dx + \frac{\alpha}{2} \int_{\mathbb{R}} g^2(|\partial_x N|^2 + |\partial_x P|^2) dx \leq C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2(|\theta'|^2 + |\vartheta'|^2 + |\partial_x \Phi|^2) dx.$$

So for all $t \in (0, T)$,

$$\begin{aligned} & \int_{\mathbb{R}} g^2(|N|^2 + |P|^2) dx + \alpha \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2(|\partial_x N|^2 + |\partial_x P|^2) dx ds \leq \\ & \int_{\mathbb{R}} g^2(|n_0 - \theta|^2 + |p_0 - \theta|^2) dx + tC(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2(|\theta'|^2 + |\vartheta'|^2) dx + C(\alpha) \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2|\partial_x \Phi|^2 dx ds \end{aligned} \quad (4.19)$$

which leads to (4.17) using (4.16) while (4.18) is a consequence of (4.17). \square

The solution of problem (4.13) satisfies the following dependance with respect to the datum (\bar{N}, \bar{P})

Lemma 4.7. *The mapping $\mathcal{S} : L^2(Q_T) \times L^2(Q_T) \longrightarrow L^2(Q_T) \times L^2(Q_T)$ defined by $\mathcal{S}(\bar{N}, \bar{P}) = (N, P)$ where (N, P) is the solution of (4.13) provided by lemma 4.6, is continuous and compact.*

Démonstration. Consider a sequence (\bar{N}_m, \bar{P}_m) in $(L^2(Q_T))^2$ such that $(\bar{N}_m, \bar{P}_m) \rightarrow (\bar{N}, \bar{P})$ strongly in $(L^2(Q_T))^2$ and set $\mathcal{P}(\bar{N}_m, \bar{P}_m) = \Phi_m$, $\mathcal{S}(\bar{N}_m, \bar{P}_m) = (N_m, P_m)$. (4.17), (4.18), lemma 4.2 and Aubin lemma yield to the existence of a subsequence (not relabelled) and $N, P \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R})) \cap H^1(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')$ such that

$$\begin{aligned} (N_m, P_m) &\rightharpoonup (N, P) \quad \text{weakly in } \left(L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R})) \cap H^1(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))') \right)^2 \\ (N_m, P_m) &\rightarrow (N, P) \quad \text{strongly in } (L^2(Q_T))^2 \end{aligned}$$

and from lemma 4.4, we infer that

$$\Phi_m \rightarrow \mathcal{P}(\bar{N}, \bar{P}) = \Phi \text{ strongly in } L^2(0, T; H_{g^2, g}^1(\mathbb{R})).$$

Since the coefficients of the matrices \tilde{A}^+ and \tilde{B}^+ are bounded, we easily pass to the limit in the equation satisfied by (N_m, P_m) (at least in the sense of distributions) then we conclude as in proof of lemma 4.6 that $(N, P) = \mathcal{S}(\bar{N}, \bar{P})$ thus \mathcal{S} is continuous. The compactness is a direct consequence of (4.17), (4.18), lemma 4.2 and Aubin lemma. \square

4.4.3 Solving the full problem (4.11)

Now we are ready to solve the coupling problem (4.11). We have

Theorem 4.2. *Assume (H1)-(H4), then for all $\varepsilon > 0$ the approximated problem (4.11) admits at least one solution $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon) \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}) \times H_g^1(\mathbb{R}) \times H_{g^2, g, 1}^2(\mathbb{R}))$.*

Démonstration. We use the previous results to perform a fixed point procedure. We have proved in lemma 4.7 that the mapping \mathcal{S} is continuous and compact. Let us prove that the sets $\Lambda_\delta = \left\{ (N, P) \in (L^2(Q_T))^2; (N, P) = \delta \mathcal{S}(N, P) \right\}$ are uniformly bounded with respect to $\delta \in [0, 1]$. The set $\Lambda_0 = \{(0, 0)\}$; let $\delta \neq 0$, the equation $(N, P) = \delta \mathcal{S}(N, P)$ is equivalent to

$$\begin{cases} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x(g^2[\tilde{A}^+(N, P) \partial_x(N + \delta\theta, P + \delta\theta) + \delta\tilde{B}^+(N, P) \partial_x(\Phi + \vartheta)]) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} (N, P) = (0, 0) & \text{in } (0, T) \\ (N, P)(0) = \delta(n_0 - \theta, p_0 - \theta) & \text{in } \mathbb{R} \end{cases} \quad (4.20)$$

Testing the equation of (4.20) with (N, P) , we get

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (N^2 + P^2) dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 \tilde{A}^+(N, P) \partial_x(N, P) \cdot \partial_x(N, P) dx = -(I_1 + I_2)$$

with

$$\begin{cases} I_1 = \delta \int_{\mathbb{R}} g^2 \tilde{A}^+(N, P) \partial_x(N, P) \cdot \partial_x(\theta, \theta) dx \\ I_2 = \delta \int_{\mathbb{R}} g^2 \partial_x(\Phi + \vartheta) \tilde{B}(N, P) \cdot \partial_x(N, P) dx. \end{cases}$$

We have the following inequalities

$$|I_1| \leq C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2 |\theta'|^2 dx + \frac{\alpha}{4} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N|^2 + |\partial_x P|^2) dx$$

$$|I_2| \leq C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi|^2 dx + C(\alpha) \int_{\mathbb{R}} g^2 |\vartheta'|^2 dx + \frac{\alpha}{4} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N|^2 + |\partial_x P|^2) dx.$$

Using (4.16) and inserting these inequalities in (4.21), we obtain

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (N^2 + P^2) dx + \frac{\alpha}{2} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N|^2 + |\partial_x P|^2) dx \leq C(\alpha, \varepsilon) + C(\alpha, \varepsilon) \int_{\mathbb{R}} g^2 (N^2 + P^2) dx$$

then Gronwal's lemma implies the claim.

We deduce from the theorem of Leray-Schauder that \mathcal{S} has a fixed point $(N_\varepsilon, P_\varepsilon)$ in $(L^2(Q_T))^2$. Thus $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon)$ (with $\Phi_\varepsilon = \mathcal{P}(N_\varepsilon, P_\varepsilon)$) is a weak solution of problem (4.11) in Q_T . \square

In fact, we get more regularity for $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon)$. We have

Lemma 4.8. *The solutions $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon)$ of problem (4.11) provided by theorem 4.2 are such that*

$$g\partial_t N_\varepsilon, g\partial_t P_\varepsilon \in L^2(0, T; H^{-1}(\mathbb{R})) \quad , \quad \partial_t \Phi_\varepsilon \in L^2(0, T; H_{g^2, g}^1(\mathbb{R})).$$

Démonstration. The regularity of $\partial_t N_\varepsilon, \partial_t P_\varepsilon$ is a consequence of lemma 4.6 then the same proof as for lemma 4.3 lead to the existence and uniqueness of a solution $\Psi_\varepsilon \in L^2(0, T; H_{g^2, g}^1(\mathbb{R}))$ to the equation

$$\begin{cases} -\partial_x (g^2 \partial_x \Psi_\varepsilon) + \varepsilon g^4 \Psi_\varepsilon = -g^2 (\partial_t N_\varepsilon - \partial_t P_\varepsilon) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Psi_\varepsilon(t, x) = 0 & \text{in } (0, T) \end{cases} \quad (4.21)$$

But since $\partial_t \Phi_\varepsilon$ solves this problem, we get the result. \square

These solutions satisfy the following maximum principle

Lemma 4.9. *The solutions $(N_\varepsilon, P_\varepsilon)$ of (4.11) provided by theorem 4.2 satisfy*

$$N_\varepsilon + \theta, P_\varepsilon + \theta \geq 0, \quad N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta \leq 1 \quad \text{a.e. in } Q_T.$$

Démonstration. First, let us show that $(N_\varepsilon + \theta)^-, (P_\varepsilon + \theta)^-, (N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta - 1)^+ \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$. We have

$$\int_{Q_T} g^2 |(N_\varepsilon + \theta)^-|^2 dx dt = \int_{N_\varepsilon \leq -\theta} g^2 (N_\varepsilon^2 + 2N_\varepsilon \theta + \theta^2) dx dt \leq \int_{N_\varepsilon + \theta \leq 0} g^2 N_\varepsilon^2 dx dt < \infty.$$

Moreover

$$\int_{Q_T} g^2 |\partial_x (N_\varepsilon + \theta)^-|^2 dx dt = \int_{N_\varepsilon + \theta \leq 0} g^2 |\partial_x (N_\varepsilon + \theta)|^2 dx dt < \infty$$

because $g\theta' \in L^2(\mathbb{R})$. Thus $(N_\varepsilon + \theta)^- \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$ and the same arguments lead to $(P_\varepsilon + \theta)^- \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$. Next let $v = (N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta - 1)^+$, we write

$$\begin{aligned} \int_{Q_T} g^2 v^2 dx dt &= \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon \geq 1 - 2\theta} g^2 (N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta - 1)^2 dx dt = \\ &= \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon \geq 1 - 2\theta} g^2 ((N_\varepsilon + P_\varepsilon)^2 - 2(N_\varepsilon + P_\varepsilon)(1 - 2\theta) + (1 - 2\theta)^2) dx dt. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Using the fact that $\theta \leq \frac{1}{2}$, we get

$$\int_{Q_T} g^2 v^2 dx dt \leq \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon \geq 1 - 2\theta} g^2 (N_\varepsilon + P_\varepsilon)^2 dx dt < \infty.$$

Moreover

$$\int_{Q_T} g^2 |\partial_x v|^2 dx dt = \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon \geq 1 - 2\theta} g^2 |\partial_x (N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta)|^2 dx dt < \infty$$

so $v \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R}))$. Now, multiplying the first equation of (4.11) by $((N_\varepsilon + \theta)^-, (P_\varepsilon + \theta)^-)$ and integrating by parts, we get

$$\begin{aligned} &-\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|(N_\varepsilon + \theta)^-|^2 + |(P_\varepsilon + \theta)^-|^2) dx = \\ &\int_{\mathbb{R}} g^2 (\tilde{A}_{11}^+(N_\varepsilon, P_\varepsilon) |\partial_x ((N_\varepsilon + \theta)^-)|^2 + \tilde{A}_{22}^+(N_\varepsilon, P_\varepsilon) |\partial_x ((P_\varepsilon + \theta)^-)|^2) dx \geq 0 \end{aligned} \quad (4.23)$$

Then since $n_0^- = p_0^- = 0$ we get $(N_\varepsilon + \theta)^- = (P_\varepsilon + \theta)^- = 0$. Similarly, adding the equations of N_ε and P_ε and testing the resulting equation with $v = (N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta - 1)^+$, we obtain

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 v^2 dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 [(\tilde{A}_{11}^+ + \tilde{A}_{21}^+)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x N_\varepsilon + (\tilde{A}_{12}^+ + \tilde{A}_{22}^+)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x P_\varepsilon] \partial_x v dx = -L \quad (4.24)$$

where $L = \int_{\mathbb{R}} g^2 ((\tilde{B}_1^+ + \tilde{B}_2^+)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (\Phi_\varepsilon + \vartheta)) \partial_x v dx = 0$. Since

$$\begin{aligned} &\int_{\mathbb{R}} g^2 [(\tilde{A}_{11}^+ + \tilde{A}_{21}^+)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (N_\varepsilon + \theta) + (\tilde{A}_{12}^+ + \tilde{A}_{22}^+)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (P_\varepsilon + \theta)] \partial_x v dx = \\ &k_w \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta \geq 1} g^2 (N_\varepsilon + P_\varepsilon) \partial_x (N_\varepsilon + P_\varepsilon) \partial_x v dx = \\ &k_w \int_{N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta \geq 1} g^2 (N_\varepsilon + P_\varepsilon) |\partial_x v|^2 dx \geq 0 \end{aligned}$$

we deduce that $\frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 v^2 dx \leq 0$ then $v = 0$ because $v(0, x) = (n_0 + p_0 - 1)^+ = 0$. Therefore $N_\varepsilon + P_\varepsilon + 2\theta \leq 1$. \square

Thus $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon)$ also solves

$$\begin{cases} g^2 \partial_t (N_\varepsilon, P_\varepsilon) = \partial_x [g^2 (\tilde{A} (N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (N_\varepsilon + \theta, P_\varepsilon + \theta) + \tilde{B} (N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (\Phi_\varepsilon + \vartheta))] & \text{in } Q_T \\ -\partial_x (g^2 \partial_x \Phi_\varepsilon) + \varepsilon g^4 \Phi_\varepsilon = -g^2 (N_\varepsilon - P_\varepsilon + q(x)) & \text{in } Q_T \\ \lim_{x \rightarrow \pm\infty} N_\varepsilon(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} P_\varepsilon(t, x) = \lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi_\varepsilon(t, x) = 0 & \text{in } (0, T) \\ N_\varepsilon(0, x) = n_0(x) - \theta(x), P_\varepsilon(0, x) = p_0(x) - \theta(x) & \text{in } \mathbb{R} \end{cases} \quad (4.25)$$

In order to pass to the limit in problem (4.25) when ε approaches 0, we need uniform estimates on $(N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon)$. Let us prove the following

Lemma 4.10. *There exists a constant $C(T) > 0$ independent of ε such that for $t \in [0, T]$*

$$\|N_\varepsilon(t)\|_{L_g^2}^2 + \|P_\varepsilon(t)\|_{L_g^2}^2 + \|\partial_x \Phi_\varepsilon(t)\|_{L_g^2}^2 + \|\Phi_\varepsilon(t)\|_2^2 + \int_0^t (\|\partial_x N_\varepsilon(s)\|_{L_g^2}^2 + \|\partial_x P_\varepsilon(s)\|_{L_g^2}^2) ds \leq C(T) \quad (4.26)$$

$$\|g^2 \partial_t N_\varepsilon\|_{L^2(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')} + \|g^2 \partial_t P_\varepsilon\|_{L^2(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')} \leq C(T). \quad (4.27)$$

Démonstration. We take back the formal calculus which have led to (4.9) and we use the regularity of the solutions given in theorem 4.2 and lemma 4.8. First since $(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \in \Lambda_1$, we get as in the proof of Theorem 2

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\mathbb{R}} g^2 (N_\varepsilon^2 + P_\varepsilon^2) dx + \alpha \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx \leq \\ & \eta \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx + C_\eta \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\theta'|^2 + |\vartheta'|^2) dx + C_\eta \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2 dx \end{aligned}$$

where η is any positive constant. In the other hand, as $\partial_t \Phi_\varepsilon$ satisfies the equation (4.21) then testing it by Φ_ε , using the equations satisfied by N_ε and P_ε and integrating over \mathbb{R} , we get

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left(\varepsilon \int_{\mathbb{R}} g^4 \Phi_\varepsilon^2 dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2 dx \right) = J_1 + J_2$$

with

$$\begin{cases} J_1 = \int_{\mathbb{R}} g^2 ((\tilde{A}_{11} - \tilde{A}_{21})(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (N_\varepsilon + \theta) + (\tilde{A}_{12} - \tilde{A}_{22})(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (P_\varepsilon + \theta)) \partial_x \Phi_\varepsilon dx \\ J_2 = \int_{\mathbb{R}} g^2 (\tilde{B}_1 - \tilde{B}_2)(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \partial_x (\Phi_\varepsilon + \vartheta) \cdot \partial_x \Phi_\varepsilon dx. \end{cases}$$

Using Young inequality, we obtain

$$\begin{aligned} |J_1| & \leq \eta \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx + C_\eta \int_{\mathbb{R}} g^2 |\theta'|^2 dx + C_\eta \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2 dx \\ |J_2| & \leq \eta \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2 dx + C_\eta \int_{\mathbb{R}} g^2 |\vartheta'|^2 dx. \end{aligned}$$

Gathering all these inequalities and choosing judiciously η , we obtain

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left(\varepsilon \int_{\mathbb{R}} g^4 \Phi_\varepsilon^2 dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 (N_\varepsilon^2 + P_\varepsilon^2 + |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2) dx \right) + \frac{\alpha}{2} \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx \leq \\ C_1 \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\theta'|^2 + |\vartheta'|^2) dx + C_2 \int_{\mathbb{R}} g^2 |\partial_x \Phi_\varepsilon|^2 dx \end{aligned} \quad (4.28)$$

with $C_i > 0$ independent of ε . Integrating between 0 and t , we get using Gronwall inequality, for all $t \in (0, T)$

$$\begin{aligned} & \varepsilon \int_{\mathbb{R}} g^4 \Phi_\varepsilon^2(t) dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 (N_\varepsilon^2(t) + P_\varepsilon^2(t) + |\partial_x \Phi_\varepsilon(t)|^2) dx + \\ & \quad \frac{\alpha}{2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx ds \leq \quad (4.29) \\ & C_1 \exp(C_2 t) \int_{\mathbb{R}} g^2 [|n_0 - \theta|^2 + |p_0 - \theta|^2 + |\partial_x \Phi_\varepsilon(0)|^2 + \varepsilon g^4 |\Phi_\varepsilon(0)|^2] dx. \end{aligned}$$

From hypothesis (H4), we see that $\Phi_\varepsilon(0)$ solves the equation $-\partial_x (g^2 \partial_x \Phi_\varepsilon(0)) + \varepsilon g^4 (\partial_x \Phi_\varepsilon(0)) = 0$ with $\lim_{x \rightarrow \pm\infty} \Phi_\varepsilon(0, x) = 0$ so $\Phi_\varepsilon(0) = 0$ and we infer that

$$\varepsilon \int_{\mathbb{R}} g^4 \Phi_\varepsilon^2(t) dx + \int_{\mathbb{R}} g^2 (N_\varepsilon^2(t) + P_\varepsilon^2(t) + |\partial_x \Phi_\varepsilon(t)|^2) dx + \frac{\alpha}{2} \int_0^t \int_{\mathbb{R}} g^2 (|\partial_x N_\varepsilon|^2 + |\partial_x P_\varepsilon|^2) dx dt \leq C(T)$$

for all $t \in [0, T]$. To obtain a uniform bound of Φ_ε in L^2 , we use lemma 4.2 so we get for $t \in [0, T]$

$$\int_{\mathbb{R}} |\Phi_\varepsilon(t)|^2 dx \leq C(T).$$

Now we set $V_\varepsilon = (N_\varepsilon, P_\varepsilon)$, $\Theta = (\theta, \theta)$ and $U_\varepsilon = g(\tilde{A}(V_\varepsilon) \partial_x (V_\varepsilon + \Theta) + \tilde{B}(U_\varepsilon) \partial_x (\Phi_\varepsilon + \theta_1))$. We have $g^2 \partial_t V_\varepsilon = g' U_\varepsilon + g \partial_x U_\varepsilon$ so $g \partial_t V_\varepsilon = g' g^{-1} U_\varepsilon + \partial_x U_\varepsilon$. Therefore $\|g \partial_t V_\varepsilon\|_{L^2(0, T; H^{-1}(\mathbb{R}))} \leq C \|U_\varepsilon\|_{L^2(Q_T)} \leq C(T) + C(\|\partial_x V_\varepsilon\|_{L_g^2} + \|\partial_x \Phi_\varepsilon\|_{L_g^2})$. The result follows using (4.26) and lemma 4.2. \square

4.5 Passing to the limit

Thanks to (4.26) and (4.27) there exists subsequences (not relabeled) of $N_\varepsilon, P_\varepsilon, \Phi_\varepsilon$ and three functions $N, P \in L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R})) \cap H^1(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')$, $\Phi \in L^\infty(0, T; H_{1,g}^1(\mathbb{R}))$ such that as $\varepsilon \rightarrow 0$

$$N_\varepsilon \rightharpoonup N \text{ weakly in } L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R})) \cap H^1(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))') \quad (4.30)$$

$$P_\varepsilon \rightharpoonup P \text{ weakly in } L^2(0, T; H_g^1(\mathbb{R})) \cap H^1(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))') \quad (4.31)$$

$$\Phi_\varepsilon \rightharpoonup \Phi \text{ weakly-* in } L^\infty(0, T; H_{1,g}^1(\mathbb{R})). \quad (4.32)$$

In order to pass to the limit in the nonlinear terms we need some strong convergence result. The compactness of the embedding $H_g^1(\mathbb{R}) \hookrightarrow L^2(\mathbb{R})$ and Aubin lemma imply that

$$N_\varepsilon \rightarrow N, P_\varepsilon \rightarrow P \text{ strongly in } L^2(0, T; L^2(\mathbb{R})) \text{ and a.e. in } Q_T$$

then thanks to lemma 4.9,

$$N + \theta, P + \theta \geq 0, N + P + 2\theta \leq 1 \text{ a.e. in } Q_T.$$

Moreover since the operators \tilde{A} and \tilde{B} are lipschitz continuous, we get

$$\tilde{A}(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \rightarrow \tilde{A}(N, P), \tilde{B}(N_\varepsilon, P_\varepsilon) \rightarrow \tilde{B}(N, P) \text{ strongly in } L^2(Q_T).$$

Therefore (N, P, Φ) satisfy in the sense of distributions the equations

$$\begin{cases} g^2 \partial_t(N, P) = \partial_x [g^2 (\tilde{A}(N, P) \partial_x (N + \theta, P + \theta) + \tilde{B}(N, P) \partial_x (\Phi + \theta))] & \text{in } Q_T \\ -\partial_x (g^2 \partial_x \Phi) = -g^2 (N - P + q(x)) & \text{in } Q_T \end{cases} \quad (4.33)$$

and we have the regularity $N, P \in L^\infty(0, T; L_g^2(\mathbb{R}))$, $g^2 \partial_t N, g^2 \partial_t P \in L^2(0, T; (H_g^1(\mathbb{R}))')$, $g \partial_x^2 \Phi \in L^\infty(0, T; L^2(\mathbb{R}))$ which lead to a weak solution of our problem according to definition 4.1.

Remark 4.1. *The result of this work remains valid in the case where $k_n \neq k_p$ and assumption (H2) replaced by one of the following assumptions*

$$k_n \geq k_w, \quad k_p \geq k_w, \quad k_n + k_p < 4k_w$$

$$k_n \leq k_w, \quad k_p \leq k_w, \quad k_n > \max\left(\frac{4k_w - k_p}{5}, 4k_w - 5k_p\right)$$

$$k_n \geq k_w, \quad k_p \leq k_w, \quad k_p > \max\left(k_n - 2k_w, \frac{2k_w + k_n}{5}\right)$$

$$k_n \leq k_w, \quad k_p \geq k_w, \quad k_n > \max\left(k_p - 2k_w, \frac{2k_w + k_p}{5}\right).$$

Indeed in these cases, one has

$$4(k_n - (k_n - k_w)n)(k_p - (k_p - k_w)p) > ((k_n - k_w)p + (k_p - k_w)n)^2$$

so that the diffusion matrix $A(n, p)$ is positive definite if $0 \leq n, p, n + p \leq 1$.

Remark 4.2. *In the case where $k' = 0$, the diffusion matrix A is diagonal and constant so the solution of the problem is more regular and unique. In the general case, these questions cannot be solved easily. With the dependence of the diffusion matrix on (n, p) , we can not obtain more regularity on the solution. Indeed, we can see it without any difficulty by taking the derivatives of the equations with respect to the space variable. And for lack of regularity, we can not obtain uniqueness of the solution.*

4.6 Appendix

Theorem 4.3. (*Theorem of Lions*) (see [35]) Let H be a Hilbert space provided with the norm $|\cdot|$ and the inner product (\cdot, \cdot) and let V be a subspace provided with the norm $\|\cdot\|$ such that the injection of V into H is continuous. We consider the bilinear form B on $H \times V$ satisfying

1. For every $\varphi \in V$, $B(\cdot, \varphi)$ is continuous on H .

2. $\exists \alpha > 0; \forall \varphi \in V, B(\varphi, \varphi) \geq \alpha \|\varphi\|_V^2$.

Then, for every continuous form L on V , there exists u belonging to H such that

$$B(u, \varphi) = L(\varphi) \quad \forall \varphi \in V.$$

Proof of lemma 4.5 Let $\xi = (\xi_1, \xi_2) \in \mathbb{R}^2$, we distinguish two cases

1/ If $u^+ + v^+ \leq 1$ we have

$$A^+(u, v)\xi \cdot \xi = (k - k'u^+) \xi_1^2 + (k - k'v^+) \xi_2^2 - k'(u^+ + v^+) \xi_1 \xi_2.$$

We use the elementary inequality

$$ax^2 + by^2 + cxy \geq \min \left(\frac{4ab - c^2}{8b}, \frac{b(4ab - c^2)}{4ab + c^2} \right) (x^2 + y^2) \quad \text{for all } a, b > 0 \quad (4.34)$$

to obtain

$$A^+(u, v)\xi \cdot \xi \geq \min \left(\frac{F_1(u, v)}{8(k - k'v^+)}, \frac{(k - k'v^+) F_1(u, v)}{G_1(u, v)} \right) (\xi_1^2 + \xi_2^2)$$

where

$$\begin{cases} F_1(u, v) = 4(k - k'u^+)(k - k'v^+) - k'^2(u^+ + v^+)^2 \\ G_1(u, v) = 4(k - k'u^+)(k - k'v^+) + k'^2(u^+ + v^+)^2. \end{cases}$$

We are proving that $F_1(u, v) \geq \alpha_0 > 0$, for this we consider two cases. In the case $k' \geq 0$, this inequality is equivalent to say that $4k^2 - k'^2 - 4kk' > 0$ which is satisfied thanks to **(H2)**. Similarly, if $k' < 0$ therefore **(H2)** implies that $k'^2 < 4k^2 - 4kk'$ then $k'^2(u^+ + v^+) < 4k^2(u^+ + v^+) - 4kk'(u^+ + v^+)$ which gives

$$k'^2(u^+ + v^+)^2 < 4k^2 + 4k'^2 u^+ v^+ - 4kk'(u^+ + v^+)$$

2/ If $u^+ + v^+ \geq 1$ we have

$$A^+(u, v)\xi \cdot \xi = \frac{1}{u^+ + v^+} ((kv^+ + k_w u^+) \xi_1^2 + (ku^+ + k_w v^+) \xi_2^2 - (k - k_w)(u^+ + v^+) \xi_1 \xi_2).$$

Once again applying the elementary inequality (4.34), we find

$$A^+(u, v)\xi \cdot \xi \geq \frac{1}{u^+ + v^+} \min \left(\frac{F_2(u, v)}{8(ku^+ + k_w v^+)}, \frac{(ku^+ + k_w v^+) F_2(u, v)}{G_2(u, v)} \right) (\xi_1^2 + \xi_2^2)$$

where

$$\begin{cases} F_2(u, v) = 4(kv^+ + k_w u^+)(ku^+ + k_w v^+) - (k - k_w)^2 (u^+ + v^+)^2 \\ G_2(u, v) = 4(kv^+ + k_w u^+)(ku^+ + k_w v^+) + (k - k_w)^2 (u^+ + v^+)^2. \end{cases}$$

We see that

$$\begin{aligned} F_2(u, v) &= u^+ v^+ [4(k^2 + k_w^2) - ((u^+)^2 + (v^+)^2)(k^2 + k_w^2 - 6kk_w)] \geq \\ &\quad -((u^+)^2 + (v^+)^2)(k^2 + k_w^2 - 6kk_w) \geq C((u^+)^2 + (v^+)^2) \end{aligned}$$

that is

$$\frac{F_2(u, v)}{(u^+ + v^+)(ku^+ + k_w v^+)} \geq \alpha \text{ and } \frac{(ku^+ + k_w v^+) F_2(u, v)}{(u^+ + v^+) G_2(u, v)} \geq \alpha \text{ if } u^+ + v^+ \geq 1$$

then matrix A^+ is definite positive.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

Les équations de Poisson-Nernst-Planck (PNP) constituent un modèle pour la description des propriétés macroscopique d'un système électro-chimique, sans ou avec flux de courant dans la théorie des semi-conducteurs ; ces équations ont été également utilisées avec succès pour la description des flux ioniques à travers un canal dans une membrane biologique. Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié un modèle d'électro-diffusion, pour le transport ionique à travers une membrane biologique, proposé par Richardson et King dans [43] où des équations PNP généralisées ont été utilisées pour décrire la distribution du potentiel électrique et les flux ioniques. Le modèle proposé tient compte d'un terme de convection provenant de la vitesse globale de la solution, et il est complété par la relation $h_n n + h_p p + w = 1$.

Le modèle que nous avons étudié dans ce travail est un système PNP non linéaire fortement couplé posé dans \mathbb{R} . Nous nous sommes intéressés à des questions d'existence et de positivité de solutions faibles pour un tel modèle. Il ressort principalement de cette étude les conclusions suivantes :

- ⊗ En raison du domaine non borné \mathbb{R} , des propriétés de compacité et des inégalités utiles (Poincaré et Hardy) ne sont pas assurées a priori. Cette situation défavorable a conduit à l'utilisation des espaces de Sobolev avec poids.
- ⊗ Les résultats mathématiques établis dans cette partie pourraient s'appliquer à d'autres types de solutions chargées où des modèles analogues sont utilisés.

La première perspective, qui ressort de cette partie, serait d'envisager une étude concernant le cas multidimensionnel. Une seconde perspective est d'étendre les résultats établis au cas où v est la vitesse du fluide, donnée par une équation de Navier Stokes dans le cas incompressible : $\nabla \cdot v = 0$ et

$$\mu \nabla^2 v - \nabla P - (h_n n - h_p p) \nabla \phi = 0$$

où P est la pression du fluide, tout en tenant compte de la diffusion, l'électro-migration et la convection.

Bibliographie

- [1] J.A. Adam, *A mathematical model of tumor growth II. Effects of geometry and spatial uniformity on stability*, Math biosci. 86 (1987), 183-211.
- [2] D. Ambrosi and L. Preziosi, *On the closure of mass balance models for tumor*, Math. Model. Method. Appl. Scie. 12 (2002), 737-754.
- [3] N. Bellomo, E.D. Angelis and L. Preziosi, *Multiscale modeling and mathematical problems related to tumor evolution and medical therapy*, J.Theo. Med. vol 5(2)(1999), 111-136.
- [4] C. J. W. Breward, H. M. Byrne and C. E. Lewis, *The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth*, J. math. Biol. 45 (2002), 125-152.
- [5] C. J. W. Breward, H. M. Byrne and C. E. Lewis, *A multiphase model describing vascular tumour growth*, Bull. Math. Biol. 65 (2003) 609-640.
- [6] C.J.W. Breward, H. M. Byrne, *Effect of fibrinogen E-fragment on tumour growth*. Report, University of Nottingham(2005).
- [7] B. Burke, N. Tang, K.P. Croke, D.Tazyman, K. Ameri, m. Wells and C.E. Lewis, *Expression of HIF- I_{α} by human macrophages in hypoxia-regulated cancer gene therapy*. J Pathol 196 (2002) ; 204-212.
- [8] H.M. Byrne and M.A.J. Chaplain, *Free boundary value problem associated with the growth and development of multicellular spheroids*, Eur . J.Appl. Math. 8 (1997), 639-658.
- [9] H. M. Byrne, J. R. King, D. L. S. McElwain and L. Preziosi, *A Two-phase Model of Solid Tumour Growth*, Appl. Math. Lett. 16 (2003) 567-573.
- [10] H. M. Byrne and L. Preziosi, *Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures*, math. Med. Biol. 20 (2003) 341-366.
- [11] J. Chapman, J. Norbury, C. Please, G. Richardson, *Ions in solutions and protein channels*, Seminar CMMGS, march (2006).
- [12] L. Chen and A. Jüngel, *Analysis of a multi-dimentional parabolic population model with strong croos-diffusion*, SIAM J. Math. Anal. 36 (2004), 301-322.
- [13] L. Chen and A. Jüngel, *Analysis of a parabolic croos-diffusion population model without self-diffusion*, J. Diff. Eqs, 224 (2006) 39-59.
- [14] L. Chen, A. Jüngel, *Analysis of a parabolic croos-diffusion semi-conductor model with electro-hole scattering*, Communication in PDE, Vol 32, 1 (2007) 127-148.
- [15] D. Chen, J. Lear, B. Eisenberg, *Permeation through an open channel : Poisson-Nernst-Planck theory of a synthetic ionic channel*, Biophysical Journal, Vol 36 (1997) 97-116.

- [16] M. Crowther, N. J. Brown, E. T. Bishop and C. E. Lewis, *Microenvironmental influence on macrophages regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors*, J. Leukoc. Biol. 70 (2001) 478-498.
- [17] J.I. Diaz, G. Galiano, A. Jüngel, *On a quasilinear degenerate system arising in a semiconductor theory. Part I : Existence and uniqueness of solutions*, Nonlinear Analysis. Real World Appl. 3 (2002), no. 4, 487-502.
- [18] B. Eisenberg, W. Liu, *Poisson-Nernst-Planck systems for ion channels with permanent charges*, SIAM J. Math. Anal. 38, 6 (2007) 1932-1966.
- [19] A. Farina, and L. Preziosi, *On Darcy's law for growing porous media*, Int. J. Nonlinear Mech. 37 (2001) 485-491.
- [20] W. Frang and K. Ito, *Solutions to a nonlinear drift-diffusion model for semiconductors*, Electronic Journal of Diff Equa, vol. 1999, No 15 (1999), 1-38.
- [21] J. Frehse, J. Naumann, *On a weak solution to a nonstationary Van Roosbroek's system with discontinuous permittivities*, J. Math. Phys. 35 (4) (1994), 1622-1633.
- [22] H. Gajewski, *On existence, uniqueness and asymptotic behavior of solutions of the basic equations for carrier transport in semiconductors*, ZAMM Z. angew. math. Mech. 65, 2 (1985), 101-108.
- [23] H. Gajewski, K. Gröger *On the basic equations for carrier transport in semiconductors*, J. Math. Anal. Appl. 67, 8 (1987) 345-355.
- [24] G. Galiano, M.L. Garzon and A. Jüngel, *Semi-discretization and numerical convergence of a nonlinear cross-diffusion population model*, Numer. Math. 93 (2003), 655-673.
- [25] G. Galiano, A. Jüngel and J. Velasco, *A parabolic cross-diffusion for granular materials*, SIAM J. Math. Anal. 35 (2003) 561-578.
- [26] R.A. Gatenby and E.T. Gawlinski, *A reaction diffusion model of cancer invasion*, Cancer Research. 56 (1996), 5745-5753.
- [27] H.P. Greenspan, *Models for the growth of solid tumor diffusion*, Stud. Appl. Math. 52 (1972), 317-340.
- [28] H.P. Greenspan, *On the growth and stability of cell cultures and solid tumors*, J. Theor. Biol. 56 (1976), 229-242.
- [29] B. Hanouzet, *Espaces de sobolev avec poids. Application au probleme de Dirichlet dans un demi espace*, Rendiconto del seminario matematico della università dipadova. 46, (1971), 227-272.
- [30] B. Hille, *Ion channels of excitable membranes*, Sinauer associates, Sunderland, MA (2001).
- [31] A. Kufner, B. Opic *Hardy-type inequalities*, Pitman Res. Notes. Math. 219, Longman, Harlow, (1990).
- [32] K. Landman and C.P. Please, *Tumor dynamics and necrosis : surface tension and stability*, IMAJ. Math. Appli. Med. biol. 18 (2001), 131-158.
- [33] P. Laurençot, D. Wrzosek, *A chemotaxis model with threshold density and degenerate diffusion*, Nonlinear Elliptic and Parabolic Problems : Prog. Nonlinear Diff. Equations Appl. 64, Birkhäuser, Boston (2005) 273-290.
- [34] D. Le, *Cross-diffusion systems on n spatial dimensional domains*, Electr. J. Diff. Eqs, Conf. 10 (2003) 193-210.

- [35] J. L. Lions, *Equations différentielles opérationnelles et problèmes aux limites*, Springer Verlag, 1961.
- [36] W. Liu, B. Wang, *Poisson-Nernst-Planck systems for Narrow tubular-like membrane channels*, Preprint.
- [37] D.L.S. McElwain and L.E. Morris, *Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth*, Math biosci. 39 (1978), 147-157.
- [38] C. Murdoch, A. Giannoudis, and C. E. Lewis, *Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into Hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues*, Blood V 104, N 8, (2004) 2224-2234.
- [39] M.R. Owen and J.A. Sherratt, *Pattern formation and spatiotemporal irregularity in a model for macrophage-tumor interactions*, J. Theor. Biol. 189 (1997), 63-80.
- [40] K. Pfluger, *Semilinear elliptic problems in unbounded domains : Solutions in weighted sobolev spaces*, 7 118 (1961).
- [41] C.P. Please, G. Pettet and D.L.S. McElwain, *A new approach to modelling the formation of necrotic regions in tumors*, Appl. Math. lett 11 (1998), 89-94.
- [42] L. Preziosi, *Cancer modelling and simulation*, Chapman and Hall/CRC Press, London/Boca, Raton FL (2003).
- [43] G. Richardson, J.R. King, *On a model of Poisson Nernst Planck*, (personal communication).
- [44] J. Simon, *Compact sets in the space $L^p(0, T; B)$* , Ann. Math. Pura Appl., 146 :65-96 (1987).
- [45] L.J. Trachette and H.M. Byrne, *A mathematical model of tumor encapsulation and transcapsular spread*, Math. Biosc. 180 (2002), 307-328.
- [46] J.P. Ward and J.R. King, *Mathematical modelling of avascular-tumor growth*, IMAJ.. Math. Appli. Med. biol. 14 (1997), 39-69.
- [47] J.P. Ward and J.R. King, *Mathematical modelling of avascular-tumor growth II : modelling growth saturation*, IMAJ.. Math. Appli. Med. biol. 15 (1998), 1-42.
- [48] J.P. Ward and J.R. King, *Mathematical modelling of the effects of mitotic inhibitors on avascular-tumor growth*, J.Theo. Med. 1 (1999), 171-211.
- [49] B. Wu, *Global existence and extinction of weak solutions to a class of semiconductor equations with fast diffusion terms*, Journal of inequalities and applications (2008), 101-108.