

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

UNIVERSITÉ MOULOU D MAMMERI, TIZI OUZOU



Faculté des Sciences

Département de Mathématiques

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

en

Mathématiques

Option

Analyse Mathématique et Applications

Thème

**Analyse mathématique d'un modèle de la croissance
des tumeurs sans inhibiteur.**

Présenté par

Melle DAHMOUH Kamilia

Dirigé par

Mme TALEB Lynda

Devant le jury

Mme HANNACHI Leila	Professeur	U.M.M.T.O	Présidente
Mme TALEB Lynda	MCB	U.M.M.T.O	Rapporteur
M.MENGUELTi Ali	MAA	U.M.M.T.O	Examineur

Promotion : 2019/2020.

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu qui m'a donné la force, le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Ma plus grande gratitude va à mon encadreur M^{me} TALEB Lynda, pour sa disponibilité, l'autonomie et la confiance qu'elle m'a accordée. J'aimerais aussi la remercier pour ses précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

J'aimerais aussi remercier M^{me} Ibeghouchene Aldjia pour ses précieux conseils.

Mes sincères remerciements vont aussi aux membres du jury d'examen pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.

Pour finir mes derniers mots de remerciements vont tout naturellement à ma famille, en particulier mes parents, à mes ami(e)s, et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Résumé

Dans ce mémoire, nous avons étudiés un modèle mathématique qui décrit la croissance des tumeurs vasculaires non nécrotique sans inhibiteur qui est formulé comme un problème de frontière libre. Tout au long de ce travail, on s'est concentré sur le cas où à la frontière de la tumeur le taux de natalité des cellules dépasse le taux de mortalité. Et on a montré l'existence d'une solution stationnaire non triviale et unique où le processus de mitose et d'apoptose sont en équilibre. Puis on a également étudié le comportement de la frontière tumorale, on a donné un résultat sur la stabilité de la solution stationnaire.

Mots clés

Tumeurs, équations paraboliques , problèmes de frontières libres, solution stationnaire, existence globale et comportement asymptotique.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

à mon cher père El Mouloud,

à ma chère mère Malika,

à mes soeurs Dyhia, Samia et fadila,

à mon cher frère Yahia,

et à une personne très chère à moi M.Ch.

Table des matières

Introduction	1
Préliminaires	4
0.1 Équation de Laplace en dimension N	4
0.2 Formule d'intégration par parties	5
0.3 Equations de réaction-diffusion	6
0.4 Principe du maximum	6
0.5 Problème de frontière libre	7
0.6 Problème de Stefan	7
1 Description mathématique du modèle	9
1.1 Présentation du modèle	9
1.2 Interprétation du modèle	12
2 Etude qualitative du problème	13
2.1 Existence d'une solution stationnaire	13
2.1.1 Position du problème	13
2.1.2 Résultat d'existence	13
2.2 Existence d'une unique solution globale	19
2.2.1 Existence globale	19
2.3 Comportement de la frontière	22
2.3.1 $\lim_{t \rightarrow \infty} \inf s(t) > 0$	22
2.3.2 Bornétude de $s(t)$ pour C petit	29
2.3.3 Non bornétude de $s(t)$ pour C non petit	33
2.4 Stabilité de la solution stationnaire pour C petits	35

Conclusion	42
Bibliographie	44

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la vie de ce dernier est menacée. En se multipliant de manière anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis en détruisant les organes qui les entourent.

Le déroulement d'un cancer est complexe et peut-être divisé en plusieurs étapes. Sous l'action de facteurs chimiques ou de rayonnement, certaines mutations touchent la régulation du cycle cellulaire et la régulation de la mort cellulaire. Lorsque le cycle cellulaire est dérégulé, les cellules peuvent se mettre à se multiplier anarchiquement et sans aucun contrôle. C'est l'étape des mutations génétiques, elle constitue une des premières étapes d'un cancer.

Les cellules tumorales sont alors repérées par le système immunitaire qui va tenter de les éliminer. Les interactions entre ces deux combattants sont beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît. De nombreuses tumeurs sont éliminées à ce stade, mais pas toutes. C'est l'étape de la lutte contre le système immunitaire.

Ces cellules se multiplient pour former une tumeur approximativement sphérique, commence alors l'étape de la croissance tumorale. A ce stade, la tumeur ne possède pas encore son propre réseau sanguin, elle est dite *avasculaire*. Elle est donc nourrie par diffusion de nutriments depuis les tissus sains qui l'entourent. Plus la tumeur croît et moins les cellules de son centre reçoivent des nutriments, ces dernières finissent donc par mourir de faim. Une tumeur ne peut donc pas croître indéfiniment de la sorte. La tumeur peut rester dans cet état fort longtemps, elle est dite *dormante*.

Pour continuer à croître les cellules cancéreuses émettent alors des signaux chimiques qui attirent les vaisseaux sanguins vers elles. La tumeur devient ainsi *vasculaire* *i.e* irriguée de

sang par les vaisseaux nouvellement formés. Les nutriments arrivent alors en grand quantité aux cellules tumorales, qui peuvent ainsi se multiplier rapidement. C'est l'étape de la vascularisation. Son déroulement est le suivant :

- La tumeur secrète un facteur angiogénique tumoral (TAF en anglais) qui diffuse dans les tissus environnants.
- En présence du TAF, les cellules endothéliales, qui tapissent les vaisseaux sanguins, dégradent les parois des vaisseaux et migrent vers la tumeur.
- Ces cellules forment tout un réseau de capillaires qui s'approchent de la tumeur pour finalement la rejoindre et l'irriguer.
- Les nutriments sont alors transportés par le flot sanguin jusqu'à la tumeur qui peut continuer à croître.
- Le système vasculaire se remodèle en permanence.

La prise en compte de cette étape est importante pour plusieurs raisons, en effet, une fois vascularisée, la tumeur peut atteindre des tailles plus significatives que dans les étapes précédentes et peut alors être visible en imagerie.

L'objectif de ce mémoire est de décrire et d'analyser mathématiquement le modèle introduit dans [5] par Byrne et Chaplain en 1995 pour la croissance radiale des tumeurs vasculaires non-nécrotiques en l'absence d'inhibiteurs. Le modèle est présenté sous la forme d'un problème de frontière libre par lequel la tumeur grandit (ou rétrécit) en raison de la prolifération (ou de la mort cellulaire) en fonction de la concentration des nutriments. On suppose que la tumeur est sphérique et que son bord est une fonction inconnue du temps $r = s(t)$. On suppose aussi qu'à la surface de la tumeur, le taux de natalités des cellules cancéreuses est plus grand que le taux de mortalités, une condition nécessaire pour l'existence d'une unique solution stationnaire avec un rayon $r = R_s$ (qui dépend des différents paramètres du problème étudié.

Dans ce travail, on développe l'article[2], où l'on s'intéresse à l'étude d'un système de réaction-diffusion non linéaire, modélisant la croissance radiale des tumeurs vasculaires, il s'agit de montrer l'existence d'une unique solution stationnaire, et de montrer que la frontière $s(t)$ est monotone croissante ceci implique que $\sigma(r, t)$ converge exponentiellement vers la solution stationnaire non triviale quelles que soient les conditions initiales. D'autre part, et de donner un résultat sur la stabilité de la solution stationnaire.

Ce mémoire est organisé selon l'ordre suivant, on commence par donner une introduction du problème, viennent ensuite les préliminaires où l'on rappelle les différents outils et résultats classiques utilisés pour montrer les résultats établis dans [2].

Dans le premier chapitre, on présentera le modèle étudié et on donnera sa description suivie d'une interprétation.

Dans le second chapitre, on s'intéressera à l'étude qualitative du problème. On commencera par développer un résultat d'existence d'une unique solution stationnaire, puis on s'intéressera à l'étude du problème d'évolution. Pour terminer ce travail, nous étudierons la stabilité de la solution stationnaire.

Préliminaires

0.1 Équation de Laplace en dimension N

Soit $x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_N)$ les coordonnées cartésiennes dans \mathbb{R}^N , $N \geq 2$ et soit

$$r = |x| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 + \dots + x_N^2}.$$

Pour une fonction $u \in C^2(\mathbb{R}^N)$, nous notons par $\frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}$ les dérivées secondes par rapport à x_i . Le Laplacien de u est donné par :

$$\Delta u = \sum_{i=1}^N \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}. \quad (1)$$

et l'équation de Laplace dans \mathbb{R}^N est la suivante :

$$\Delta u(x) = 0, \quad x \in \mathbb{R}^N. \quad (2)$$

Les fonctions u vérifiant (2) sont dites harmoniques. À cause de la nature symétrique du Laplacien, nous nous intéressons aux solutions symétriques dites "radiales". Plus précisément, nous cherchons une fonction harmonique v de \mathbb{R}^N telle que

$$u(x) = v(|x|).$$

Remarquons que la solution radiale permet de réduire l'équation de Laplace à une équation différentielle ordinaire.

Posons :

$$u(x) = v(r).$$

alors on a :

$$\frac{\partial u}{\partial x_i} = \frac{\partial v}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial x_i} = \frac{x_i}{r} \frac{\partial v}{\partial r}, \quad (3)$$

où

$$\frac{\partial r}{\partial x_i} = \frac{x_i}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2 + \dots x_N^2}}.$$

ainsi

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} &= \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial u}{\partial x_i} \right) \\ &= \frac{x_i}{r} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial v}{r} \right) + \frac{\partial \left(\frac{x_i}{r} \right)}{\partial x_i} \frac{\partial v}{\partial r}. \end{aligned}$$

alors

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} = \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} \frac{x_i^2}{r^2} + \left(\frac{1}{r} - \frac{x_i^2}{r^3} \right) \frac{\partial v}{\partial r}.$$

ainsi, on obtient

$$\begin{aligned} \Delta u &= \sum_{i=1}^N \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} = \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} \left(\sum_{i=1}^N \frac{x_i^2}{r^2} \right) - \frac{\partial v}{\partial x_i} \sum_{i=1}^N \left(\frac{x_i^2}{r^3} - \frac{1}{r} \right) \\ &= \frac{\partial^2 v}{\partial x_i^2} + \frac{N-1}{r} \frac{\partial v}{\partial x_i} \\ &= \left[r^{N-1} \frac{\partial^2 v}{\partial x_i^2} + r^{N-2} (N-1) \frac{\partial v}{\partial x_i} \right] \frac{1}{r^{N-1}} \\ &= \frac{1}{r^{N-1}} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^{N-1} \frac{\partial v}{\partial r} \right). \end{aligned}$$

Dans ce mémoire , nous restreignons notre travail à $N = 3$, le laplacien s'écrit alors

$$\Delta u = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right). \quad (4)$$

0.2 Formule d'intégration par parties

Proposition 0.1. *Soit Ω un ouvert régulier de classe C^1 . Soient u, v deux fonctions de $C^1(\bar{\Omega})$ à support bornée dans le fermé $\bar{\Omega}$. Alors elle vérifient la formule d'intégration par*

partie :

$$\int_{\Omega} v(x) \frac{\partial u}{\partial x_i}(x) dx = - \int_{\Omega} u(x) \frac{\partial v}{\partial x_i}(x) dx + \int_{\partial\Omega} u(x)v(x)n_i(x) ds.$$

0.3 Equations de réaction-diffusion

Les équations de réaction-diffusion sont des équations aux dérivées partielles de type parabolique qui se présentent sous la forme :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u + f(u)$$

où

$u(x, t)$ est la fonction inconnue qui représente en général la concentration d'une seule substance dans une seule dimension de l'espace.

D est le coefficient de diffusion de la substance u

et $f(x, t, u)$ est la réaction qui est généralement une fonction non linéaire.

0.4 Principe du maximum

Il s'agit d'un résultat qui relie le signe des solutions à celle des données, et permet d'en déduire des résultats d'unicité. Bien entendu, ce résultat ne peut être valable que sur des équations spécifiques, beaucoup d'équations ne le vérifiant pas. Nous allons commencer par l'illustrer sur ce problème :

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u & \text{sur } \Omega \times [0, +\infty[\\ u = 0 & \text{sur } \partial\Omega \times [0, +\infty[\\ u(x, 0) = u_0(x) & \text{sur } \Omega \end{cases} \quad (5)$$

Théorème 0.1. Soit $u_0 \in L^\infty(\Omega)$ et soit u la solution du problème (5), alors on a :

$$\text{Min} \left\{ 0, \inf_{\Omega} u_0 \right\} \leq u(x, t) \leq \text{Max} \left\{ 0, \sup_{\Omega} u_0 \right\} \quad \forall (x, t) \in \Omega * [0, +\infty[$$

.

Démonstration : voire H.Bresis [1]

0.5 Problème de frontière libre

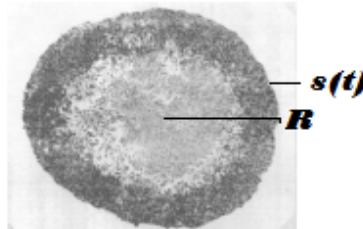
Un problème à frontières libres peut être défini comme étant une équation (aux dérivées partielles) dont les inconnues sont :

- La fonction, solution proprement dite de l'équation. généralement cette fonction représente une grandeur physique : Déplacement, Pression, Concentration, Température... Cette fonction est définie sur un domaine bien connu.

- La partie du domaine dans laquelle la fonction est inconnue vérifie une contrainte supplémentaire. Cette région est déterminée par sa frontière.

(La partie de) la frontière qui est inconnue est appelée frontière libre.

Le problème modèle est celui de l'évolution d'une tumeur approximativement sphérique de symétrie radiale à l'instant $t > 0$ de rayon $r = R$, le modèle se présente sous la forme d'un problème de frontière libre par lequel la tumeur croît ou rétrécit en raison de la prolifération ou de la nécrose des cellules en fonction du niveau de concentration de nutriments diffusants et sa frontière est une fonction inconnue $r = s(t)$.



0.6 Problème de Stefan

Un problème de Stefan est un cas particulier de problème aux limites pour un système d'équations différentielles partielles, dans lequel la frontière entre les phases peut se déplacer avec le temps. Le problème d'évolution d'une tumeur sphérique se présente sous la forme d'un problème de Stefan qui vise à décrire la distribution des nutriments $\sigma(r, t)$ dans la tumeur ceci est réalisé en résolvant l'équation de réaction-diffusion régissant la distribution

des nutriments dans la tumeur, la frontière de la tumeur désignée par $s(t)$, est une fonction inconnue du temps, la solution du problème de Stefan consiste à trouver σ et s tel que :

$$c \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - \lambda \sigma \quad \text{si } r < s(t), t > 0. \quad \text{1L'équation de réaction diffusion.}$$

$$\sigma(s(t), t) = \bar{\sigma} \quad r = s(t) \quad \text{La condition au limite.}$$

$$\frac{1}{3} s^2(t) \frac{ds(t)}{dt} = \int_0^{s(t)} (\sigma - \bar{\sigma}) r^2 dr. \quad \text{La dynamique de la frontière.}$$

$$\sigma(x, 0) = \sigma_0(r) \quad \text{si } 0 < r < s(0), \quad \frac{\partial \sigma_0}{\partial r}(0, 0) = 0. \quad \text{les nutriments à } t = 0.$$

Chapitre 1

Description mathématique du modèle

Depuis quelques décennies, le cancer fait l'objet de plusieurs études et de modélisations mathématiques qui commencent à apporter des éléments de réponses sur les différents mécanismes de la croissance des cellules cancéreuses.

Dans ce paragraphe, on donnera une description du modèle de la croissance radiale des tumeurs vasculaires non nécrotiques en l'absence d'inhibiteurs, introduit par Byrne et Chaplain en 1995 dans [5].

Le modèle est représenté sous la forme d'un problème de frontière libre par lequel est décrite la tumeur qui grandit (ou rétrécit) en raison de la prolifération ou de la mort cellulaire en fonction du niveau de la concentration des nutriments notée par $\sigma(r, t)$. Sa frontière $r = s(t)$ est une fonction inconnue du temps t .

1.1 Présentation du modèle

Dans cette section on présente un modèle mathématique qui modélise la croissance radiale d'une tumeur vasculaire. En 1995, Byrne et Chaplain ont introduit le modèle de croissance des tumeurs vasculaires non nécrotiques en l'absence d'inhibiteur afin d'étudier le rôle des nutriments de croissance arrivant jusqu'à la tumeur par des mécanismes de diffusion et de transfert sang-tissu via le réseau vasculaire intratumoral. Le modèle comprend une équation de réaction-diffusion et une équation intégro-différentielle.

Notons par $\Omega(t)$ la région de \mathbb{R}^3 occupée par la tumeur de bord $s(t)$ avec $t \in [0, +\infty[$. Supposons que la tumeur est sphérique de rayon r de sorte que la région $\Omega(t)$ soit définie

par

$$\{r < s(t) \text{ avec } r = |x|, x = (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3\}$$

à chaque instant t .

La première étape consiste à décrire la diffusion des nutriments.

La tumeur, possédant son propre réseau vasculaire, attire les nutriments, essentiels à sa survie, qui arrivent à travers son propre réseau capillaire avec un taux

$$\Gamma(\sigma_B - \sigma)$$

où σ , qui dépend de (r, t) , représente la concentration en nutriments dans la tumeur, σ_B est une constante désignant la concentration en nutriments dans le système vasculaire, Γ est une constante désignant le taux de transfert sang-tissu par unité de longueur, ainsi, à chaque fois qu'il y a un déséquilibre dans la concentration en nutriments entre la tumeur et son système vasculaire, ce mécanisme de transfert agit pour le rétablir. Remarquer que dans le cas avasculaire nous avons $\Gamma = 0$.

Les nutriments diffusent dans toute la tumeur avec un coefficient de diffusion C .

En l'absence des inhibiteurs, les nutriments sont consommés avec un taux $\lambda_0\sigma$ où λ_0 est le coefficient de consommation des nutriments.

Ainsi, la concentration $\sigma(r, t)$ des nutriments qui diffusent dans $\Omega(t)$, satisfait l'équation de réaction-diffusion à une dimension d'espace r suivante :

$$c \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda_0 \sigma \quad \text{si } r < s(t), t > 0. \quad (1.1)$$

La tumeur $\Omega(t)$ étant sphérique de rayon r variable en fonction du temps t alors sa frontière est une fonction inconnue $r = s(t)$ déterminée par l'équation intégral-différentielle suivante :

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi s^3(t) \right) = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^{s(t)} S(\sigma) r^2 \sin \vartheta dr d\vartheta d\varphi. \quad (1.2)$$

où

$S(\sigma)$ représentant le taux de la prolifération cellulaire dans la tumeur, est exprimée ici par

$$S(\sigma) = \mu(\sigma - \tilde{\sigma}). \quad (1.3)$$

avec

- ▷ μ et $\tilde{\sigma}$: représentent des constantes positives.
- ▷ $\mu\sigma$: représente le taux de natalité cellulaire.
- ▷ $\mu\tilde{\sigma}$: représente le taux de mortalité cellulaire (dite *apoptose*).

Comme mentionné plus haut, en incluant dans (1.1) le terme $\Gamma(\sigma - \sigma_B)$, décrivant le transfert des nutriments entre le sang et les tissus, ceci distingue notre modèle des modèles déjà existants. Nous supposons que la concentration externe des nutriments est constante, on la note $\bar{\sigma}$, et on impose la condition sur σ suivante

$$\sigma = \bar{\sigma} \text{ sur } r = s(t). \quad (1.4)$$

Dans la suite, nous supposons que

$$\bar{\sigma} > \tilde{\sigma} > \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}. \quad (1.5)$$

Au lieu de travailler avec σ on introduit la nouvelle inconnue

$$\sigma - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}. \quad (1.6)$$

et on pose

$$\tilde{\sigma} = \tilde{\sigma} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}. \quad (1.7)$$

et

$$\bar{\sigma} = \bar{\sigma} - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0}, \quad \lambda = \Gamma + \lambda_0.$$

Pour simplifier le problème (1.1) on travaille avec la nouvelle variable (1.6) on aura

$$\begin{aligned} c \frac{\partial \sigma}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \Gamma\sigma_B - (\Gamma + \lambda_0)\sigma \\ c \frac{\partial \sigma}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - (\Gamma + \lambda_0) \left(\frac{\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0} - \sigma \right) \\ c \frac{\partial \sigma}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \lambda \left(\frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0} - \sigma \right) \\ c \frac{\partial \sigma}{\partial t} &= \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - \lambda \left(\sigma - \frac{\Gamma\sigma_B}{\Gamma + \lambda_0} \right). \end{aligned}$$

et pour simplifier l'équation (1.2) on pose $\mu = 3$ et on travaille avec la variable(1.7). on obtien le le problème simplifier suivant :

$$c \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - \lambda \sigma \quad \text{si } r < s(t), t > 0. \quad (1.8)$$

$$\frac{1}{3} s^2(t) \frac{ds(t)}{dt} = \int_0^{s(t)} (\sigma - \tilde{\sigma}) r^2 dr. \quad (1.9)$$

sous les conditions aux limites et initiales suivantes :

$$\sigma = \bar{\sigma} \quad \text{ou} \quad r = s(t). \quad (1.10)$$

$$\bar{\sigma} > \tilde{\sigma} > \lambda. \quad (1.11)$$

$$\sigma(r \cdot 0) = \sigma_0(r) \quad \text{si} \quad 0 < r < s(0), \quad \frac{\partial \sigma_0}{\partial r}(0, 0) = 0. \quad (1.12)$$

avec $s(0)$ est donnée.

1.2 Interprétation du modèle

Le problème posé ci-dessus modélise la croissance d'une tumeur vasculaire qui est approximativement sphérique. afin d'étudier le rôle des nutriments de croissance arrivant jusqu'à la tumeur par des mécanismes de diffusion et de transfert sang-tissu via le réseau vasculaire intratumoral avec un taux qui est donné par $\Gamma(\sigma_B - \sigma)$ dont la présence découle de l'angiogenèse les nutriments diffusants dans la tumeur sont consommés avec un taux de $\lambda_0 \sigma$. Le domaine $\Omega(t)$ appartient à \mathbb{R}^3 est la région occupée par la tumeur, son bord $s(t)$ est une frontière libre puisque l'étendue de la tumeur est a priori inconnue. Cette étude permet de décrire le rayon de la tumeur en fonction du niveau de concentration des nutriments. Plus précisément, l'augmentation du rayon correspond à la prolifération des cellules cancéreuses limitées par la quantité de nutriments diffusants dans ces tissus. Les cellules qui ne recevaient pas assez de nutriments entre en nécrose (mort de la cellule).

Chapitre 2

Etude qualitative du problème

2.1 Existence d'une solution stationnaire

2.1.1 Position du problème

Dans cette section on montre que le problème stationnaire admet une unique solution. A l'état stationnaire le processus de mitose (natalité des cellules $\mu\sigma$) et d'apoptose (mortalité des cellules $\mu\tilde{\sigma}$) sont en équilibre, i.e., l'existence d'une tumeur non nécrotique dormante . L'étude de la solution stationnaire revient à résoudre le problème stationnaire aux limites suivant :

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma_s}{\partial r} \right) - \lambda \sigma_s = 0 \quad \text{si } r \leq R_s. \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial \sigma_s}{\partial r}(0) = 0, \quad \sigma_s(s(t), t) = \bar{\sigma}. \quad (2.2)$$

2.1.2 Résultat d'existence

Pour montrer l'existence d'une unique solution stationnaire on a besoin de théorème suivant :

Théorème 2.1. *Le problème (2.1)-(2.2) admet une unique solution stationnaire.*

Où la solution est donnée par :

$$\sigma_s = \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_0} \frac{\sinh \sqrt{\lambda} r}{r}. \quad (2.3)$$

Comme le rayon de la tumeur dépend de la valeur de la frontière libre alors l'équation (1.9) montre que le rayon de la tumeur est gouverné par l'équation suivant :

$$\begin{aligned}\frac{1}{3}R_s^2 \frac{dR_s}{dt} &= \int_0^{R_s} (\sigma - \tilde{\sigma})r^2 dr \\ \frac{dR_s}{dt} &= \frac{3}{R_s^2} \int_0^{R_s} (\sigma - \tilde{\sigma})r^2 dr.\end{aligned}$$

et pour étudier le rayon de la tumeur à l'état stationnaire, nous posons $\frac{dR_s}{dt} = 0$ on aura :

$$\begin{aligned}0 &= \frac{3}{R_s^2} \int_0^{R_s} (\sigma - \tilde{\sigma})r^2 dr \\ &= \frac{3}{R_s^2} \int_0^{R_s} \sigma_s r^2 dr - \frac{3}{R_s^2} \tilde{\sigma} \int_0^{R_s} r^2 dr \\ &= \frac{3}{R_s^2} \int_0^{R_s} \sigma_s r^2 dr - \frac{3}{R_s^2} \tilde{\sigma} \left[\frac{r^3}{3} \right]_0^{R_s} \\ &= \frac{3}{R_s^2} \int_0^{R_s} \sigma_s r^2 dr - \tilde{\sigma} R_s.\end{aligned}$$

$$\frac{1}{3} \tilde{\sigma} R_s^3 = \int_0^{R_s} \sigma_s(r) r^2 dr. \quad (2.4)$$

Pour avoir la solution de problème (2.1)-(2.2) notée par $\sigma_s(r)$ on doit chercher le rayon de la tumeur stationnaire R_s pour cela on introduit le problème auxiliaire suivant :

Remplaçant $\sigma_s(r)$ dans l'équation (2.4) et une intégration par partie nous donne :

$$\begin{aligned}\frac{1}{3} \tilde{\sigma} R_s^3 &= \int_0^{R_s} \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \frac{\sinh \sqrt{\lambda} r}{r} r^2 dr \\ &= \int_0^{R_s} r^2 \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \frac{\sinh \sqrt{\lambda} r}{r} dr \\ &= \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \int_0^{R_s} r \sinh \sqrt{\lambda} r dr. \\ &= \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \left[\left[r \frac{\cosh(\sqrt{\lambda} r)}{\sqrt{\lambda}} \right]_0^{R_s} - \int_0^{R_s} \frac{\cosh(\sqrt{\lambda} r)}{\sqrt{\lambda}} dr \right]\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \left[R_s \frac{\cosh(\sqrt{\lambda} R_s)}{\sqrt{\lambda}} - \left[\frac{\sinh \sqrt{\lambda} r}{\lambda} \right]_0^{R_s} \right] \\
&= \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh \sqrt{\lambda} R_s} \left[R_s \frac{\cosh(\sqrt{\lambda} R_s)}{\sqrt{\lambda}} - \frac{\sinh \sqrt{\lambda} R_s}{\lambda} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{3} \frac{\tilde{\sigma}}{\bar{\sigma}} &= \left[\frac{\cosh(\sqrt{\lambda} R_s)}{\sqrt{\lambda} R_s \sinh(\sqrt{\lambda} R_s)} - \frac{\sinh(\sqrt{\lambda} R_s)}{R_s^2 \lambda \sinh(\sqrt{\lambda} R_s)} \right] \\
\frac{1}{3} \frac{\tilde{\sigma}}{\bar{\sigma}} &= \frac{1}{\sqrt{\lambda} R_s \tanh \sqrt{\lambda} R_s} - \frac{1}{(\sqrt{\lambda} R_s)^2}
\end{aligned}$$

d'où, on obtient

$$\tanh \sqrt{\lambda} R_s = \frac{(\sqrt{\lambda} R_s)}{1 + \frac{1}{3} \frac{\tilde{\sigma}}{\bar{\sigma}} (\sqrt{\lambda} R_s)^2}.$$

Par souci de simplification on pose $\eta = \sqrt{\lambda} R_s$ on aura :

$$\tanh \eta = \frac{\eta}{1 + \Lambda \eta^2}. \quad (2.5)$$

où

$$\Lambda = \frac{1}{3} \frac{\tilde{\sigma}}{\bar{\sigma}}. \quad (2.6)$$

puisque on a

$$\bar{\sigma} > \tilde{\sigma} > \lambda.$$

donc

$$0 < \Lambda < \frac{1}{3}. \quad (2.7)$$

Donc la démonstration de théorème 2.1 qui assure l'existence et l'unique de la solution stationnaire revient à montrer lemme suivant :

Lemme 2.1. *Il existe une unique solution stationnaire, i.e., il existe une unique solution η de (2.5).*

Démonstration de lemme :

On a

$$\begin{aligned}\tanh \eta &= \frac{\eta}{1 + \Lambda \eta^2} \\ \frac{1}{\coth \eta} &= \frac{\eta}{1 + \Lambda \eta^2} \\ &= 1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta.\end{aligned}$$

poson la fonction

$$g(\eta) = 1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta \quad (0 < \Lambda < \frac{1}{3}). \quad (2.8)$$

on applique le théorème de Rolle généralisé pour montrer que la fonction $g(\eta)$ à un unique zéro $\eta, \eta > 0$ nous calculons

$$\begin{aligned}\lim_{\eta \rightarrow 0} \frac{1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta}{\eta^2} \\ &= \lim_{\eta \rightarrow 0} \frac{\Lambda \eta^2}{\eta^2} + \frac{1 - \eta \coth \eta}{\eta^2} \\ &= \lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \frac{1 - \eta \coth \eta}{\eta^2}.\end{aligned}$$

c'est indéterminé car pour le numérateur la limite :

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} (1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta) = 0.$$

et pour le dénominateur la limite :

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} \eta^2 = 0.$$

On applique la règle de L'Hôpital deux fois on trouve :

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \frac{-\eta \coth \eta + 1}{\eta^2}$$

$$\begin{aligned}
&= \lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \left(\frac{\frac{d}{d\eta}(-\eta \coth \eta + 1)}{\frac{d}{d\eta}(\eta^2)} \right) \\
&= \lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \left(\frac{\frac{\eta}{\sinh^2(\eta)} - \coth(\eta)}{2\eta} \right) \\
&= \lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \left(\frac{\frac{d}{d\eta} \left(\frac{\eta}{\sinh^2(\eta)} - \coth(\eta) \right)}{\frac{d}{d\eta}(2\eta)} \right) \\
&= \lim_{\eta \rightarrow 0} \Lambda + \frac{-\eta \cosh(\eta)}{\sinh^3(\eta)} + \frac{1}{\sinh^2(\eta)} \\
&= \Lambda - \frac{1}{3}.
\end{aligned}$$

et

$$\lim_{\eta \rightarrow \infty} \frac{g(\eta)}{\eta^2} = \lim_{\eta \rightarrow \infty} \frac{1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta}{\eta^2} = \Lambda.$$

Posons la fonction

$$h(\eta) = \frac{g(\eta)}{\eta^2} = \frac{1 + \Lambda \eta^2 - \eta \coth \eta}{\eta^2}.$$

et montrons que $h(\eta)$ est strictement monotone croissante, pour cela on doit calculer la dérivée de h on trouve :

$$\begin{aligned}
h'(\eta) &= \frac{(2\Lambda\eta - (\coth \eta - \frac{\eta}{\sinh^2})) \eta^2 - 2\eta(1 + \Lambda\eta^2 - \eta \coth \eta)}{\eta^4} \\
&= \frac{(2\Lambda\eta - (\coth \eta - \frac{\eta}{\sinh^2})) \eta - 2(1 + \Lambda\eta^2 - \eta \coth \eta)}{\eta^3} \\
&= \frac{\eta \coth \eta + \frac{\eta^2}{\sinh^2 \eta} - 2}{\eta^3} \\
&= \frac{\frac{\eta \cosh \eta \cdot \sinh \eta + \eta^2 - 2(\sinh \eta)}{\sinh^2 \eta}}{\eta^3}.
\end{aligned}$$

$$h'(\eta) = \frac{\eta \cosh \eta \cdot \sinh \eta - 2(\sinh \eta)^2 + \eta^2}{\eta^3(\sinh \eta)^2}$$

Notons le numérateur par $k(\eta)$, et montrons que $k(\eta) > 0$ donc il suffit de montrer que

$k'(\eta) > 0$ et $k^{(4)}(\eta) > 0$. Calculons les dérivés de $k(\eta)$ jusqu'à l'ordre 4 et montrons que $k^{(j)}(0) = 0$ pour $0 \leq j \leq 3$.

$$\begin{aligned} k' &= (\cosh \eta + \eta \sinh \eta) \sinh \eta + \eta(\cosh \eta)^2 - 4 \cosh \eta \sinh \eta + 2\eta \\ &= \eta(\sinh \eta)^2 + \eta(\cosh \eta)^2 - 3 \cosh \eta \sinh \eta + 2\eta. \end{aligned}$$

Et $k'(0) = 0$.

$$\begin{aligned} k'' &= (2 \sinh \eta + \eta \cosh \eta) \sinh \eta + (\cosh \eta + \eta \sinh \eta) \cosh \eta \\ &\quad - 3(\cosh \eta)^2 + 2\eta \sinh \eta \cosh \eta - 4(\sinh \eta)^2 + 2 \\ &= 2(-(\sinh \eta)^2 - (\cosh \eta)^2) + 4\eta \cosh \eta \sinh \eta + 2. \end{aligned}$$

Et $k''(0) = 0$.

$$\begin{aligned} k^{(3)} &= (3 \cosh \eta + \eta \sinh \eta) \sinh \eta + 2(2 \sinh \eta + \eta \cosh \eta) \cosh \eta + (\cosh \eta + \eta \sinh \eta) \sinh \eta \\ &\quad - 14 \sinh \eta \cosh \eta + (2 \sinh \eta + 2\eta \cosh \eta) \cosh \eta + 2\eta(\sinh \eta)^2 \\ &= 3 \cosh \eta \sinh \eta + \eta(\sinh \eta)^2 + 4 \sinh \eta \cosh \eta + 2\eta(\cosh \eta)^2 + \cosh \eta \sinh \eta + \eta(\sinh \eta)^2 \\ &\quad - 14 \sinh \eta \cosh \eta + 2 \sinh \eta \cosh \eta + 2\eta(\cosh \eta)^2 + 2\eta(\cosh \eta)^2 + 2\eta(\sinh \eta)^2 \\ &= 4\eta(\sinh \eta)^2 + 4\eta(\cosh \eta)^2 - 4 \cosh \eta \sinh \eta. \end{aligned}$$

Et $k^{(3)}(0) = 0$.

$$\begin{aligned}
k^{(4)} &= (4 \sinh \eta + \eta \cosh \eta) \sinh \eta + (3 \cosh \eta + \eta \sinh \eta) \cosh \eta \\
&+ 2(3 \cosh \eta + \eta \sinh \eta) \cosh \eta + 2(2 \sinh \eta + \eta \cosh \eta) \sinh \eta \\
&+ (2 \sinh \eta + \eta \cosh \eta) \sinh \eta + (\cosh \eta + \eta \sinh \eta) \cosh \eta - 14(\cosh \eta)^2 - 12(\sinh \eta)^2 \\
&+ (4 \cosh \eta + 2\eta \sinh \eta) \cosh \eta + (2 \sinh \eta + 2\eta \cosh \eta) \sinh \eta + 4\eta \cosh \eta \sinh \eta \\
&= 4(\sinh \eta)^2 + 4(\sinh \eta)^2 + 2(\sinh \eta)^2 - 12(\sinh \eta)^2 + 2(\sinh \eta)^2 + 3(\cosh \eta)^2 \\
&+ 6(\cosh \eta)^2 + (\cosh \eta)^2 - 14(\cosh \eta)^2 + 4(\cosh \eta)^2 + (\eta \cosh \eta \sinh \eta) \\
&+ (\eta \sinh \eta \cosh \eta) + (2\eta \sinh \eta \cosh \eta) + (2\eta \cosh \eta \sinh \eta) + (\eta \cosh \eta \sinh \eta) \\
&+ (\eta \sinh \eta \cosh \eta) + (2\eta \sinh \eta \cosh \eta) + (2\eta \cosh \eta \sinh \eta) + (4\eta \cosh \eta \sinh \eta). \\
&= 16\eta \cosh \eta \sinh \eta
\end{aligned}$$

Puisque $k^{(j)}(0) = 0$ pour $0 \leq j \leq 3$ donc $k(\eta)$ est une fonction positive.

2.2 Existence d'une unique solution globale

Dans cette section, afin de montrer que le problème (1.8)-(1.12) admet une unique solution globale, on suppose d'abord qu'il admet une unique solution locale dans l'intervalle de temps $[t_0, t]$.

2.2.1 Existence globale

Tout au long de ce travail, on suppose que :

$$0 \leq \sigma_0(r) < \bar{\sigma} \quad \text{pour} \quad 0 \leq r < s(0) \quad \text{et} \quad \sigma_0(r) \text{ est une fonction continue.} \quad (2.9)$$

Théorème 2.2. *Le système (1.8)-(1.12) a une solution unique $(\sigma(r, t), s(t))$, et*

$$0 < \sigma(r, t) < \bar{\sigma} \quad \text{si} \quad 0 < r < s(t), t > 0. \quad (2.10)$$

$$s(0)e^{-\tilde{\sigma}t} \leq s(t) \leq s(0)e^{(\bar{\sigma}-\tilde{\sigma})t} \text{ si } t > 0. \quad (2.11)$$

$$-\tilde{\sigma}s(t) \leq \dot{s}(t) \leq (\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})s(t) \text{ si } t > 0. \quad (2.12)$$

Démonstration : Par le principe de maximum on dérive les estimation(2.10)-(2.12) sort que $\sigma(r, t) > 0$ si $0 < r < s(t)$ nous pouvons pas prendre un minimum negatif dans l'ensemble $r < s(t)$ de même ne peut pas prendre un maximum positif supérieur ou égal à $\bar{\sigma}$ dans l'ensemble $r < s(t)$ donc on obtien :

$$s(0) \exp t[\min(\bar{\sigma}, 0) - \tilde{\sigma}] \leq s(t) \leq s(0) \exp [\max(\bar{\sigma}, 0) - \tilde{\sigma}]t.$$

$$s(t)[\min(\bar{\sigma}, 0) - \tilde{\sigma}] \leq \dot{s}(t) \leq s(t)[\max(\bar{\sigma}, 0) - \tilde{\sigma}].$$

Par

$$\frac{1}{3}s^2(t)\frac{ds(t)}{dt} = \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr.$$

et

$$0 < \sigma(r, t) < \bar{\sigma}.$$

On a

$$\begin{aligned} \frac{d s(t)}{dt} &= \frac{3}{s^2(t)} \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr \\ &= \frac{3}{s^2(t)} \int_0^{s(t)} \sigma(r, t)r^2 dr - \frac{3}{s^2(t)} \int_0^{s(t)} \tilde{\sigma}r^2 dr \\ &= \frac{3}{s^2(t)} \sigma(r, t) \left[\frac{1}{3}r^3 \right]_0^{s(t)} - \frac{3}{s^2(t)} \tilde{\sigma} \left[\frac{1}{3}r^3 \right]_0^{s(t)} \\ &= \frac{3}{s^2(t)} \sigma(r, t) \left(\frac{s^3(t)}{3} \right) - \frac{3}{s^2(t)} \tilde{\sigma} \left(\frac{s^3(t)}{3} \right) \\ &= \frac{3\sigma(r, t)s^3(t)}{3s^2(t)} - \frac{3\tilde{\sigma}s^3(t)}{3s^2(t)} \\ &= \sigma(r, t)s(t) - \tilde{\sigma}s(t) \\ &= s(t)(\sigma(r, t) - \tilde{\sigma}). \end{aligned}$$

D'après (2.10) on a :

$$0 < \sigma(r, t) < \bar{\sigma}.$$

alors

$$0 - \tilde{\sigma} < \sigma(r, t) - \tilde{\sigma} < \bar{\sigma} - \tilde{\sigma}.$$

$\forall 0 < r < s(t), t > 0$ on aura :

$$-\tilde{\sigma}s(t) \leq \dot{s}(t) \leq (\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})s(t) \quad t > 0.$$

d'où

$$s(0)e^{-\tilde{\sigma}t} \leq s(t) \leq s(0)e^{(\bar{\sigma}-\tilde{\sigma})t} \quad t > 0.$$

Puis on dérivons une équation integrale pour $s(t)$ et nous multiplions (1.8) par r^2 et intégrons dans (r, t) on trouve :

$$\begin{aligned} c \int_{r < s(t)} \sigma(r, t)r^2 dr - c \int_0^t s(t)^2 \bar{\sigma} \dot{s}(t) dt - c \int_0^{s(0)} \sigma_0(r)r^2 dr. \\ = \int_0^t s^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}(s(t), t) dt - \lambda \int_0^t dt \int_0^{s(t)} \sigma(r, t)r^2 dr. \end{aligned}$$

Utilisant la relation qui découle de ce calcul : On a

$$\begin{aligned} \frac{1}{3}s^2(t)\dot{s}(t) &= \int_0^{s(t)} (\sigma - \tilde{\sigma})r^2 dr \\ &= \int_0^{s(t)} \sigma(r, t)r^2 dr - \int_0^{s(t)} \tilde{\sigma}r^2 dr. \end{aligned}$$

d'où

$$\begin{aligned} \int_0^{s(t)} \sigma(r, t)r^2 dr &= \frac{1}{3}s^2(t)\dot{s}(t) + \int_0^{s(t)} \tilde{\sigma}r^2 dr \\ &= \frac{1}{3}s^2(t)\dot{s}(t) + \left[\frac{1}{3}r^3 \tilde{\sigma} \right]_0^{s(t)} \\ &= \frac{1}{3}s^2(t)\dot{s}(t) + \frac{1}{3}\tilde{\sigma}s^3(t). \end{aligned}$$

on obtient

$$\int_0^{s(t)} \sigma(r, t) r^2 dr = \frac{1}{3} s(t)^2 \dot{s}(t) + \frac{1}{3} \tilde{\sigma} s(t)^3.$$

et

$$B = c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma}) - \frac{1}{3} \lambda. \quad (2.13)$$

$$f(t) = \frac{1}{3} s(t)^3. \quad (2.14)$$

On affirme que

$$\frac{1}{3} c f'(t) = \int_0^t s^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}(s(t), t) dt + B f(t) - \lambda \tilde{\sigma} \int_0^t f(t) dt - \gamma. \quad (2.15)$$

où

$$\gamma = (c\bar{\sigma} - \frac{1}{3}\lambda) f(0) - c \int_0^{s(0)} \sigma_0(r) r^2 dr. \quad (2.16)$$

Noter que, selon le principe de maximum

$$\sigma_r(s(t), t) > 0 \text{ pour } t > 0.$$

2.3 Comportement de la frontière

2.3.1 $\lim_{t \rightarrow \infty} \inf s(t) > 0$

Théorème 2.3. *Il existe une constante δ_*, T_0 telle que :*

$$s(t) \geq \delta_* \text{ si } t \geq T_0. \quad (2.17)$$

Démonstration : La Démonstration est donnée en deux étapes

Etape 1 :

supposons que

$$s(t) \leq \delta_0 \text{ si } t \geq T_1. \quad (2.18)$$

Montrons que si δ_0 est suffisamment petit pour certains $T_1 > 0$ alors on obtient une contradiction. Soit la fonction

$$v(r, t) = \bar{\sigma} \frac{s(t)}{r} \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t)} \quad t \geq T_1. \quad (2.19)$$

où $M^2 = \lambda + 2 + N$ et N est un nombre positif si δ_0 est assez petit. On applique le développement limité de la fonction \sinh on obtient :

$$\begin{aligned} v &= \bar{\sigma} \frac{M + \frac{M^3 r^2}{6} + o(r^4)}{M + \frac{M^3 s^2}{6} + o(s^4)} \\ &= \bar{\sigma} (1 + o(s^2)) \\ \frac{d}{dt} \left(\frac{s(t)}{\sinh Ms(t)} \right) &= \frac{d}{dt} \frac{1}{M + \frac{M^3 s^2}{6} + o(s^4)} \\ &= \frac{d}{dt} \frac{1}{M \left(1 + \frac{M^2 s^2}{6} + o(s^4) \right)} \\ &= \frac{1}{M} \frac{d}{dt} \left(1 - \frac{M^2 s^2}{6} + o(s^4) \right) \\ &= \frac{1}{M} \left(-\frac{2M^2 s \dot{s}}{6} + o(s^2) \right) \\ &= -\frac{Ms \dot{s}}{3} (1 + o(s^2)). \end{aligned}$$

d'après l'équation (2.12) de théorème précédant on auras :

$$\begin{aligned} -\frac{Ms \dot{s}}{3} (1 + o(s^2)) &\leq \frac{M}{3} \tilde{\sigma} s^2 (1 + o(s^2)) \\ \text{et } v_t &\leq \bar{\sigma} \frac{\sinh Mr}{r} \frac{M}{3} \tilde{\sigma} s^2 (1 + o(s^2)) \\ &\leq \frac{\bar{\sigma} \tilde{\sigma} M^2}{3} s^2 (1 + o(s^2)) \\ cv_t - \Delta v + \lambda v &= cv_t - (M^2 - \lambda)v = cv_t - 2v - Nv \\ &\leq \frac{c\bar{\sigma} \tilde{\sigma} M^2}{3} s^2 (1 + o(s^2)) - 2\bar{\sigma} (1 + o(s^2)). \end{aligned}$$

on va prendre un δ_0 assez petit pour que :

$$|o(s^2)| \leq \frac{1}{4} \text{ si } s \leq \delta_0 \text{ et } c \frac{\tilde{\sigma} M^2}{3} \delta_0^2 < 1.$$

on conclut que :

$$cv_t - \Delta v + \lambda v < 0 \text{ si } t < s(t), t > T_1. \quad (2.20)$$

Posons la fonction suivante :

$$w = \sigma - v + z$$

où

$$z = \bar{\sigma} e^{-\lambda(t-T_1)/c}.$$

Il satisfait

$$cw - \Delta w + \lambda w \geq 0 \text{ si } r < s(t), t > T_1.$$

et c'est positif sur $\{r = s(t), t > T_1\}$ et sur $\{t = T_1, r < s(T_1)\}$.

Par le principe de maximum $w > 0$ si $t > T_1$ c.a.d :

$$\sigma(r, t) \geq v(r, t) - z(t). \quad (2.21)$$

Pour estimer $\dot{s}(t)$ en utilisant cette inégalité :

$$\begin{aligned} \frac{1}{3}s(t)^2 \dot{s}(t) &= \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma}) r^2 dr \\ &\geq \int_0^{s(t)} (v(r, t) - z(t) - \tilde{\sigma}) r^2 dr \\ &\geq \int_0^{s(t)} (v(r, t) - \tilde{\sigma}) r^2 dr - \int_0^{s(t)} z(t) r^2 dr \\ &\geq \int_0^{s(t)} (v(r, t) r^2 dr - \int_0^{s(t)} \tilde{\sigma} r^2 dr - z(t) \int_0^{s(t)} r^2 dr \\ &\geq \frac{1}{3}s^3(t)\bar{\sigma} - \frac{1}{3}s^3(t)\tilde{\sigma} - \bar{\sigma} e^{-\lambda(t-T_1)/c} \frac{1}{3}s^3(t) \\ &\geq \frac{1}{3}(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})s^3 + o(s^5) - \frac{1}{3}\bar{\sigma} e^{-\lambda(t-T_1)/c} s^3. \end{aligned}$$

où

$|o(s^5)| \leq \frac{1}{6}(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})s^3$ si δ_0 est assez petit. Donc pour un $T_2 > T_1$.

$$\dot{s}(t) > 0 \text{ si } t > t_2.$$

Donc $s(t)$ est monotone croissante. ceci implique que $\sigma(r, t)$ converge vers la solution stationnaire. Par le théorème 2.1 on montre que $\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = R_s$, ce qui est contradictoire si on prend d'abord $\delta_0 < R_s$.

Étape 2 :

On choisit $0 < \delta_1 < \delta_2 < \delta_0$ et $\delta_2 = \vartheta \delta_0$, $\delta_1 = \vartheta^2 \delta_0$, $0 < \vartheta < 1$, δ_0 comme dans l'étape.1. sans perte de généralité on suppose que pour tout $t > 0$ $s(t)$ n'est pas $\geq \delta_0$. Dans la première étape on a l'existence d'un $t = t_1$ tel que $s(t_1) = \delta_0$. Pour établir le théorème il faut montré que :

$$s(t) \geq \delta_1 \quad \forall t > t_1. \quad (2.22)$$

supposons que (2.22) n'est pas vrai. Alors $\exists t_1 < t_2 < t_3$ tel que $s(t_3) = \delta_3$, $s(t_2) = \delta_2$. et

$$\delta_1 < s(t) < \delta_2 \quad \text{si } t_2 < t < t_3. \quad (2.23)$$

$$\dot{s}(t_3) \leq 0. \quad (2.24)$$

afin de dériver une contradiction, on doit construire une sous-solution à σ et pour cela on doit d'abord obtenir une borne inférieure sur $\sigma(r, t_2)$. Depuis $\frac{\dot{s}(t)}{s(t)} \geq -\tilde{\sigma}$; On a

$$t_2 - t_1 \geq \frac{1}{\tilde{\sigma}} \log \frac{\delta_0}{\delta_1} \equiv \gamma_1.$$

et, de même

$$t_3 - t_2 \geq \frac{1}{\tilde{\sigma}} \log \frac{\delta_2}{\delta_1} \equiv \gamma_2.$$

Soit le domaine

$$D_1 = \left\{ (r, t); r < \tilde{\delta}_2 \equiv \delta_2(1 + e^{\tilde{\sigma}\gamma_1}), t_2 - \gamma_1 < t < t_2 \right\}$$

contient le domaine $D_0 = \{r < s(t), t_2 - \gamma_1 < t < t_2\}$. On introduit la solution W de

$$cW = \Delta W - \lambda W \quad \text{dans } D_1$$

$$W(\tilde{\delta}_2, t) = \bar{\sigma}, \quad t_2 - \gamma_1 < t < t_2, \quad W(r, t_2 - \gamma_1) = 0, \quad r < \tilde{\delta}_2.$$

On peut représenter $W = e^{\lambda t/c}W$ par la fonction de Green pour l'équation de la chaleur $cW_t = \Delta W$

$$W(r, t) = \int_{t_2-\gamma_1}^{t_2} \int_{r=\tilde{\delta}_2} W \frac{\partial G}{\partial r}$$

(qui peut être obtenue Par comparaison avec la fonction de Green pour un domaine rectangulaire construit par une série de réflexions [2; page.35]), on constate que :

$$\left| \frac{\partial G(x, \zeta, t)}{\partial r} \right| \leq \frac{C}{t^{3/2}} e^{-\alpha(|x-\zeta|^2/t)}.$$

(C, α c'est des constantes positifs)

Puis on trouve que :

$$W(r, t_2) \geq \epsilon_0 > 0. \quad (2.25)$$

où ϵ_0 ne dépend que $\gamma_1, \tilde{\delta}_2$ et λ c.a.d sulement sur $\delta_0, \delta_2, \tilde{\sigma}, c, \lambda$

Par le principe de maximum $\sigma \geq W$ dans D_0 et donc en particulier

$$\sigma(r, t_2) \geq \epsilon_0 \quad r < s(t_2). \quad (2.26)$$

ensuite, on introduit le domaine

$$D_2 = \{r < s(t), t_2 < t < t_3\}.$$

et une fonction de comparaison en D_2

$$v(r, t) = \bar{\sigma} \frac{s(t)}{r} \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t)}. \quad (2.27)$$

où

$$\bar{\sigma}(t) = e^{N(t-t_2)} \epsilon_0, \quad t_2 < t < t_3, \quad N = \frac{1}{t_3 - t_2} \log \frac{\bar{\sigma}}{\epsilon_0}. \quad (2.28)$$

pour que $\bar{\sigma}(t_3) = \bar{\sigma}$. de la même manière que dans la première étape on conclut :

$$\begin{aligned} cv_t - \Delta v + \lambda v &= c \frac{\dot{\bar{\sigma}}(t)}{\bar{\sigma}(t)} v + \bar{\sigma}(t) \left(c \frac{\partial}{\partial t} - \Delta + \lambda \right) \left(\frac{v}{\bar{\sigma}(t)} \right). \\ &\leq -c \frac{\dot{\bar{\sigma}}(t)}{\bar{\sigma}(t)} v - (M^2 - \lambda - 1)v + o(s^2) \leq 0. \end{aligned} \quad (2.29)$$

si $M^2 = \lambda + 2 + N$. Donc v est une sous solution (on doit noter ici que si on prend

$\delta_2 = \vartheta\delta_0$, $\delta_1 = \vartheta^2\delta_0$ avec ϑ fixé, $0 < \vartheta < 1$, alors γ_1, γ_2 ils sont uniformément bornés par le haut et ϵ_0 est uniformément bornés par le bas. Par conséquent, N est uniformément borné par le haut et il en va de même pour M par conséquent le terme $o(s^2)$ dans (2.29) est négligable si δ_0 est assez petit compte tenu de (2.26) et de la définition de $\bar{\sigma}(t)$, $\sigma > v$ sur $t = t_2$ et sur $r = s(t)$. Par conséquent, par le principe de maximum, $\sigma > v$ dans D_2 et, en particulier

$$\sigma(r, t_3) > v(r, t_3) = \bar{\sigma} \frac{s(t_3)}{r} \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t_3)}.$$

Utilisant $v(r, t_3)$ dans l'équation (1.8) on déduit que $\dot{s}(t) > 0$ ce qui est contradictoire avec (2.24)

Remarque 2.1. *Le théorème (2.3) ne donne pas la limite nette sur δ_* . Pour obtenir une telle limite on a besoin de lemme suivant :*

Lemme 2.2. *Soit $\delta > 0$ définie par :*

$$\frac{1}{\delta^2} = \frac{1}{R_0^2} + c\tilde{\sigma}\Lambda. \quad (2.30)$$

Alors l'inégalité

$$s(t) < \delta. \quad (2.31)$$

Ne peut pas tenir pour tout t suffisamment grand

Démonstration On suppose que $s(t) < \delta$ est valable $\forall t > T_1$ et dérive d'une contradiction, pour simplifier on prend $T_1 = 0$. Soit v une fonction telle que :

$$v(r, t) = \bar{\sigma} \frac{s(t)}{r} \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t)} \quad t \geq T_1.$$

on veut montrer que

$$cv_t - \Delta v + \lambda v < 0. \quad (2.32)$$

et

$$\int_0^s vr^2 dr > \tilde{\sigma} \frac{s^3}{3}. \quad (2.33)$$

à condition que (2.30) soit valable, cela conduira à une contradiction comme à l'étape 1.

on a

$$\begin{aligned} v(r, t)r^2 &= \left(\bar{\sigma} \frac{s(t)}{r} \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t)} \right) r^2 \quad t \geq T_1. \\ &= \bar{\sigma} s(t) r \frac{\sinh Mr}{\sinh Ms(t)}. \end{aligned}$$

d'où

$$\int_0^s vr^2 = \frac{\bar{\sigma} s}{\sinh Ms} \int_0^s r \sinh Mr dr.$$

une intégration par partie implique que

$$\begin{aligned} &= \frac{\bar{\sigma} s}{\sinh Ms} \left[\left[r \frac{\cosh(Mr)}{M} \right]_0^s - \int_0^s \frac{\cosh(Mr)}{M} dr \right] \\ &= \frac{\bar{\sigma} s}{\sinh Ms} \left[s \frac{\cosh(Ms)}{M} - \left[\frac{\sinh(Mr)}{M^2} \right]_0^s \right] \\ &= \frac{\bar{\sigma} s}{\sinh Ms} \left[s \frac{\cosh(Ms)}{M} - \frac{\sinh(Ms)}{M^2} \right] \end{aligned}$$

On prend $\bar{\sigma} s^3$ en facteur

$$= \bar{\sigma} s^3 \left[\frac{\cosh(Ms)}{Ms \sinh(Ms)} - \frac{1}{(Ms)^2} \right].$$

$\int_0^s vr^2 dr > \tilde{\sigma} \frac{s^3}{3}$ est satisfait si seulement si

$$\frac{\cosh Ms}{Ms \sinh Ms} - \frac{1}{(Ms)^2} > \frac{\tilde{\sigma}}{3\bar{\sigma}} = \Lambda. \quad (2.34)$$

mais puisque le côté gauche est strictement monotone décroissant (comparer $h(\eta) = \frac{\eta}{\eta^2}$) en s et

$$\tanh \eta = \frac{\eta}{1 + \Lambda \eta^2}, \text{ ou } \frac{\cosh \eta}{\eta \sinh \eta} - \frac{1}{\eta^2} = \Lambda.$$

(2.34) est valable si seulement si

$$Ms < \eta = \sqrt{\lambda R_0} \quad (2.35)$$

noter que la fonction

$$f(x) = \frac{x \cosh x}{\sinh x} - 1.$$

$$f'(x) = \frac{\cosh x \sinh x + x \sinh^2 x - x \cosh^2 x}{\sinh^2 x}.$$

satisfait $f(0) = 0$, $f'(x) > 0$ depuis aussi $\dot{s} \geq -\tilde{\sigma}s$, et $M s < \eta$,

$$cv_t = c\dot{s}v \left[\frac{\sinh Ms - Ms \cosh Ms}{s \sinh Ms} \right] < c\tilde{\sigma}v \left[\frac{\eta \cosh \eta}{\sinh \eta} - 1 \right],$$

et

$$c\tilde{\sigma}v \left[\frac{\eta \cosh \eta}{\sinh \eta} - 1 \right] = c\tilde{\sigma}v \Lambda \eta^2.$$

car on a

$$\frac{\cosh \eta}{\eta \sinh \eta} - \frac{1}{\eta^2} = \Lambda.$$

on multiplie par η^2 on aura

$$\eta^2 \left(\frac{\cosh \eta}{\eta \sinh \eta} - \frac{1}{\eta^2} \right) = \Lambda \eta^2.$$

il s'ensuit que :

$$cv_t - \Delta v + \lambda v < (\lambda + c\tilde{\sigma}\Lambda\eta^2 - M^2)v < 0$$

à condition de

$$\lambda + c\tilde{\sigma}\Lambda\eta^2 < M^2 \tag{2.36}$$

donc il faut choisir un M qui satisfait à la fois (2.35) et (2.36) puisque $s < \delta$, c'est possible si

$$\lambda + c\tilde{\sigma}\Lambda\eta^2 = \frac{\eta^2}{\delta^2}.$$

qui est précisément la relation (2.30).

2.3.2 Bornétude de $s(t)$ pour C petit

Théorème 2.4. *si*

$$3C\bar{\sigma} + 3Ce^{-\lambda/C} < \lambda. \tag{2.37}$$

alors il existe une constante C_0 telle que :

$$s(t) \leq c_0 \quad \forall t > 0 \tag{2.38}$$

Nous avons d'abord besoin d'un lemme qui estime $\sigma_r(s(t), t)$ compte tenu du théorème 2.3, nous pouvons supposer que $s(t) \geq \delta_* > 0 \forall t > 0$. Prenons $\bar{t} > 1$ et fixons $k = s(\bar{t})$. Depuis $\dot{s}/s \geq -\tilde{\sigma}$, nous avons pour tout $\vartheta \geq 0$,

$$s(t) < K + \alpha K(\bar{t} - t) \text{ et } \bar{t} - 1 < t < \bar{t}.$$

où $\alpha = (1 + \vartheta)\tilde{\sigma}$, plus tard nous devons prendre $\vartheta > 0$

Lemme 2.3. Pour tout $0 < \vartheta < 1$ il existe une constante C_1 telle que :

$$0 \leq \sigma_r(s(\bar{t}), \bar{t}) \leq C(1 + \vartheta)\tilde{\sigma}(\bar{\sigma} + e^{-\lambda/C})s(\bar{t}) + C_1. \quad (2.39)$$

Démonstration Soit les fonction W, V telle que :

$$cW_t \leq \Delta W - \lambda V.$$

$$cV_t = \Delta V - \lambda V.$$

dans

$$D = \{r < K + (\bar{t} - t)\alpha K, \bar{t} - 1 < t < \bar{t}\}$$

et

$$W = \bar{\sigma}, V = 0 \text{ ou } r = K + (\bar{t} - t)\alpha K,$$

$$(W + V)(r, \bar{t} - 1) \leq \begin{cases} \sigma(r, \bar{t} - 1) & \text{if } r < s(\bar{t} - 1) \\ \bar{\sigma} & \text{si } r > s(\bar{t} - 1) \end{cases}$$

$$V(r, \bar{t} - 1) \leq 0 \text{ si } r < s(\bar{t} - 1).$$

Ensuite par le principe du maximum on aura

$$\sigma \geq W + V \text{ dans } D_0\{r < s(t), \bar{t} - 1 < t < \bar{t}\}.$$

et puisque $\sigma = \bar{\sigma} = W + V$ à $(s(\bar{t}), \bar{t})$.

$$\sigma_r(s(\bar{t}), \bar{t}) \leq (W_r + V_r)(s(\bar{t}), \bar{t}). \quad (2.40)$$

on prend W sous la forme suivante :

$$W = \bar{\sigma} e^{N(r+(t-\bar{t})\alpha K - K)}.$$

où

$$c\alpha KN = N^2 - \lambda.$$

ou

$$N = \frac{c\alpha K}{2} + \left[\left(\frac{c\alpha K}{2} \right)^2 + \lambda \right]^{1/2}. \quad (2.41)$$

Soit

$$v(x_1, t) = \bar{\sigma} \frac{s(t)}{x_1} \frac{\sinh Mx_1}{\sinh Ms(t)}$$

on compare V avec la solution $v(x_1, t)$ à

$$cv_t = \frac{\partial^2 v}{\partial x_1^2} - \lambda v \quad \text{dans } \{0 < x_1 < K + (\bar{T} - t)\alpha K, \bar{t} - 1 < t < \bar{t}\},$$

$$v = 0 \quad \text{si } x_1 = K + ((\bar{T} - t)\alpha K),$$

$$v \leq V \quad \text{si } t = \bar{t} - 1 \quad \text{et } v(x_1, \bar{t} - 1) = 0 \quad \text{si } x_1 > s(\bar{t} - 1).$$

et $v_{x_1}(0, t) = 0$ alors $v \leq V$ dans D et, puisque $v = V$ à $(s(\bar{t}), \bar{t})$.

$$V_r(s(\bar{t}), \bar{t}) \leq v_{x_1}(s(\bar{t}), \bar{t}). \quad (2.42)$$

Pour estimer $v_{x_1}(s(\bar{t}), \bar{t})$ on introduit une fonction z ,

$$z(\xi, t) = v(x_1, t) e^{\lambda(t-\bar{t}+1)/c}, \quad \xi = \sqrt{c}x_1.$$

d'où

$$x_1 = \frac{\xi}{\sqrt{c}}.$$

Et

$$z(\xi, t) = \bar{\sigma} \frac{\sqrt{cs}(t)}{\xi} \frac{\sinh M\xi/\sqrt{c}}{\sinh Ms(t)} e^{\lambda(t-\bar{t}+1)/c}.$$

alors

$$z_t - z_{\xi\xi} = 0 \quad \text{si } \xi > b(\bar{t} - t) + K\sqrt{c},$$

$$z(\xi, \bar{t} - 1) \leq V \text{ et } z(\xi, \bar{t} - 1) = 0 \text{ si } \xi > s(\bar{t} - 1)\sqrt{c}.$$

où $b = \alpha K\sqrt{c}$. Par le lemme 12 de [9]

$$| z_t(\sqrt{cs}(\bar{t}, \bar{t})) | \leq (b^2 + c_1) \sup | (\cdot, \bar{t} - 1) |. \quad (2.43)$$

Pour montré ce lemme il est nécessaire de supposé que la distance entre le support de $z(\xi, \bar{t} - 1)$ et $(b + K\sqrt{c}, \bar{t} - 1)$ est iniformement bornée par le bas, c'est à dire :

$$\vartheta \tilde{\sigma} K\sqrt{c} \geq \text{constante.} = c_1 > 0. \quad (2.44)$$

Donc on doit choisir $\vartheta > 0$.

de la même manière, on montre que :

$$| z_\xi(\sqrt{cs}(\bar{t}, \bar{t})) | \leq (b + c_1) \sup | V(\cdot, \bar{t} - 1) |.$$

ce qui implique que :

$$| v_{x_1}(s(\bar{t}), t) | \leq \sqrt{c}(\alpha K\sqrt{c} + c_1)e^{-\lambda/c}. \quad (2.45)$$

Démonstration de théorème 2.4 De (2.15) on a

$$\frac{1}{3}cf'(t) = \int_0^t s^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}(s(t), t) dt + Bf(t) - \lambda \tilde{\sigma} \int_0^t f(t) dt - \gamma.$$

donc pour $0 < t_1 < t_2$ on aura :

$$\frac{1}{3}cf'(t_2) - \frac{1}{3}cf'(t_1) = \int_{t_1}^{t_2} s^2 \sigma_r(s(t), t) dt + B[f(t_2) - f(t_1)] - \lambda \tilde{\sigma} \int_{t_1}^{t_2} f(t) dt.$$

en utilisant (2.39) on aura :

$$\begin{aligned} \frac{1}{3}cf'(t_2) - \frac{1}{3}cf'(t_1) &\leq \int_{t_1}^{t_2} 3C(1 + \vartheta)\tilde{\sigma}(\bar{\sigma} + e^{-\lambda/C}) \int_{t_1}^{t_2} f(t) dt + \\ &+ C_1 \int_{t_1}^{t_2} f(t)^{2/3} dt + B[f(t_2) - f(t_1)] - \lambda \tilde{\sigma} \int_{t_1}^{t_2} f(t) dt. \end{aligned} \quad (2.46)$$

Sopposons que le théorème n'est pas vrai. Alors pour M grand on peut trouver $t = t_2$ tel

que :

$$f(t_2) = M^2.$$

on prend le plus petit de ces t_2 et définissons t_1 tel que :

$$M < f(t) < M^2 \text{ si } t_1 < t < t_2, \quad f(t_1) = M;$$

un tel t_1 existe si $M > f(0)$. on a alors

$$\int_{t_1}^{t_2} f^{2/3}(t)dt \leq \frac{1}{M^{1/3}} \int_{t_1}^{t_2} f(t)dt.$$

Remplaçant cela dans (2.46) et en choisissant ϑ petit et un M grand et en rappelant (2.37), on constate que :

$$\frac{1}{3}cf'(t_2) - \frac{1}{3}cf'(t_1) < -\delta \int_{t_1}^{t_2} f(t)dt + B[f(t_2) - f(t_1)]. \quad (2.47)$$

pour un certains $\delta > 0$. Par hypothèse $B < 0$ avec $B = c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma}) - \frac{1}{3}\lambda$. de sorte que le côté droit soit :

$$< |B| (M^2 - M).$$

par contre le côté gauche est

$$-\frac{1}{3}cf'(t_1) = -\frac{1}{3}cs^2(t_1)\dot{s}(t_1) \geq -c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})\frac{s^3(t_1)}{3}.$$

$$= -c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})f(t_1) = -c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})M.$$

ce qui est une conraduction si M est assez grand.

2.3.3 Non bornétude de $s(t)$ pour C non petit

Dans la section précédente on a montré que si c est suffisamment petit, c'est-à-dire si (2.37) est vrai de sorte qu'en particulier

$$B < 0, B = c(\bar{\sigma} - \tilde{\sigma}) - \frac{1}{3}\lambda.$$

Alors $s(t)$ reste borné en $t \rightarrow \infty$. Dans cette section on montre que si $B > 0$, alors $s(t)$ peut ne pas être borné. Plus précisément on montre que $s(t)$ n'est pas bornée si :

$$B > 0. \quad (2.48)$$

$$B^2 > \frac{(1 + \delta^2) c \lambda \tilde{\sigma}}{\delta} \frac{c \lambda \tilde{\sigma}}{3} \quad \text{pour certains } \delta > 0. \quad (2.49)$$

$$\frac{3}{s(0)^3} c \int_0^{s(0)} [(1 + \delta)\sigma_0(r) - \delta\tilde{\sigma}] r^2 dr > c\tilde{\sigma} - \frac{1}{3}\delta\lambda. \quad (2.50)$$

Théorème 2.5. *Sous les hypothèses (2.48)-(2.50),*

$$\frac{1}{3}s^3(t) > f(0)e^{3\delta Bt/[c(1+\delta)]} \quad \forall t > 0. \quad (2.51)$$

Démonstration Comme $\sigma_r(s(t), (t)) \geq 0$, (2.15) donne

$$\frac{1}{3}c f'(t) > Bf(t) - \lambda\tilde{\sigma} \int_0^t f(t)dt - \gamma. \quad (2.52)$$

on affirme que l'inégalité :

$$Bf(t) > (1 + \delta) \left(\lambda\tilde{\sigma} \int_0^t f(t)dt + \gamma \right). \quad (2.53)$$

est vrai $\forall t \geq 0$. En effet pour $t = 0$ cela découle de (2.50) si (2.53) n'est pas valable pour tout $t > 0$ alors il existe un plus petit $t = t_0 > 0$ tel que (2.53) est valable pour tout $t < t_0$ mais :

$$Bf(t_0) = (1 + \delta) \left(\lambda\tilde{\sigma} \int_0^{t_0} f(t)dt + \gamma \right). \quad (2.54)$$

il s'ensuit que :

$$Bf'(t_0) \leq (1 + \delta)\lambda\tilde{\sigma}f(t_0).$$

Cependant par(2.52)-(2.54) et(2.50),

$$\begin{aligned}
\frac{1}{3}cBf'(t_0) &> B^2f(t_0) - B \left(\lambda\tilde{\sigma} \int_0^{t_0} f(t)dt + \gamma \right) \\
&= B^2f(t_0) - \frac{B^2}{1+\delta}f(t_0) \\
&= \frac{\delta}{1+\delta}B^2f(t_0) \\
&\geq \frac{c\lambda\tilde{\sigma}}{3}(1+\delta)f(t_0)
\end{aligned}$$

ce qui est une contradiction . Ayant prouvé (2.53) on déduit maintenant de (2.52) que :

$$\frac{1}{3}cf'(t) \geq \frac{\delta B}{1+\delta}f(t).$$

et (2.51) suit.

2.4 Stabilité de la solution stationnaire pour C petits

Dans cette partie on montre que la solution stationnaire est globalement asymptotiquement stable si C est suffisamment petit. On a le résultat suivant

Théorème 2.6. *Soit $(\sigma(r, t), s(t))$ la solution de (1.8)-(1.12) alors il existe un nombre $C_0 > 0$ et des constantes positives β et γ telle que si $C \leq C_0$ alors :*

$$|S(t) - R_s| \leq \beta e^{-\gamma t}$$

En particulier, la solution stationnaire est (non linéairement) stable

Lemme 2.4. *Soit $(\sigma(r, t), s(t))$ désigne la solution de (1.8)-(1.12) et $(\sigma_s(r), R_s)$ la solution stationnaire. Supposons que :*

$$|S(t) - R_s| \leq \alpha, \quad |\dot{s}(t)| \leq \alpha \quad \text{et} \quad |\sigma(r, t) - \sigma_s(r)| \leq \alpha \quad (2.55)$$

pour certains $\alpha > 0$ et $\forall t \geq 0$.

Alors il existe un nombre $C_0 > 0$ et des constantes A et β indépendantes de C et α telles que si $C \leq C_0$

$$\begin{aligned}
|S(t) - R_s| &\leq A\alpha(C + e^{-\beta t}), |s'(t)| \leq A\alpha(C + e^{-\beta t}) \\
\text{et } |\sigma(r, t) - \sigma_s(r)| &\leq A\alpha(C + e^{-\beta t})
\end{aligned} \tag{2.56}$$

Démonstration : Soit $v = v(r, t)$ est défini par :

$$v(r, t) = \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \frac{\sinh(\sqrt{\lambda}r)}{r}$$

pour que

$$C \frac{\partial v}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial v}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) + \lambda v = C \bar{\sigma} s'(t) \frac{(\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))) - \cosh(\sqrt{\lambda}s(t))(\sqrt{\lambda}s(t))}{\sinh^2(\sqrt{\lambda}s(t))}$$

Puis en utilisant (2.55)

$$-A C \alpha \lambda \leq C \frac{\partial v}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) + \lambda v \leq A c \alpha \lambda$$

Où ici, et dans le reste de la démonstration, A désigne une constante indépendante de C .

En ajoutant $A c \alpha \lambda$ au membre de gauche, on a

$$0 \leq C \frac{\partial(v + A c \alpha \lambda)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial(v + A c \alpha \lambda)}{\partial r} \right) + \lambda(v + A c \alpha \lambda)$$

puis en soustrayant $A c \alpha \lambda$ au membre de droite, on a

$$C \frac{\partial(v - A c \alpha \lambda)}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial(v - A c \alpha \lambda)}{\partial r} \right) + \lambda(v - A c \alpha \lambda) \leq 0$$

Rapplant $C < \lambda$ il s'ensuit que pour toutes les constantes $K > 0, 0 < \mu \leq 1$

$$\begin{aligned}
0 \leq C \frac{\partial(v - A c \alpha + K e^{-\mu t})}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial(v - A c \alpha + K e^{-\mu t})}{\partial r} \right) + \\
+ \lambda(v - A c \alpha + K e^{-\mu t})
\end{aligned} \tag{2.57}$$

Et

$$C \frac{\partial(v - A c \alpha - K e^{-\mu t})}{\partial t} - \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial(v - A c \alpha - K e^{-\mu t})}{\partial r} \right)$$

$$+\lambda(v - A\alpha - Ke^{-\mu t}) \leq 0 \quad (2.58)$$

On a

$$\sigma_s(r) = \bar{\sigma} \frac{R_s}{\sinh(\sqrt{\lambda}R_s)} \frac{\sinh(\sqrt{\lambda}r)}{r}$$

Puisque

$$|\sigma_s(r) - v(r, t)| \leq A |S(t) - R_s| \quad (2.59)$$

On a

$$|\sigma(r, 0) - \sigma_s(r)| \leq \alpha$$

Et

$$|\sigma_s(r) - v(r, 0)| \leq A |s(0) - R_s|$$

Et comme :

$$|s(t) - R_s| \leq \alpha$$

On aura

$$|\sigma(r, 0) - v(r, 0)| \leq |\sigma(r, 0) - \sigma_s(r)| + |\sigma_s(r) - v(r, 0)| \leq \alpha + A |s(0) - R_s| \leq \alpha + A\alpha$$

et prendre $K = A\alpha$ dans (2.57),(2.58) nous obtenons par comparaison

$$|\sigma(r, 0) - v(r, 0)| \leq A\alpha(C + e^{-\mu t}) \quad (2.60)$$

Ensuite, notez que

$$\begin{aligned} \int_0^{s(t)} (v(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr &= \int_0^{s(t)} \left(\bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \frac{\sinh(\sqrt{\lambda}r)}{r} - \tilde{\sigma} \right) r^2 dr \\ &= \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \int_0^{s(t)} r \sinh(\sqrt{\lambda}r) dr - \tilde{\sigma} \int_0^{s(t)} r^2 dr \\ &= \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \int_0^{s(t)} r \sinh(\sqrt{\lambda}r) dr - \tilde{\sigma} \left[\frac{1}{3} r^3 \right]_0^{s(t)} \end{aligned}$$

Une intégration par partie implique

$$\begin{aligned}
&= \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \int_0^{s(t)} \left[\left[\frac{r \cosh \sqrt{\lambda}s(t)}{\sqrt{\lambda}} \right]_0^{s(t)} - \int_0^{s(t)} \frac{\cosh \sqrt{\lambda}r}{\sqrt{\lambda}} \right] - \tilde{\sigma} \frac{s^3(t)}{3} \\
&= \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \left[\frac{s(t) \cosh \sqrt{\lambda}s(t)}{\sqrt{\lambda}} \right] - \left[\frac{\sinh \sqrt{\lambda}r}{\lambda} \right]_0^{s(t)} - \tilde{\sigma} \frac{s^3(t)}{3} \\
&= \bar{\sigma} \frac{s(t)}{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} \left(\frac{s(t) \cosh \sqrt{\lambda}s(t)}{\sqrt{\lambda}} - \frac{\sinh \sqrt{\lambda}s(t)}{\lambda} \right) - \tilde{\sigma} \frac{s^3(t)}{3} \\
&= \frac{\bar{\sigma}(\sqrt{\lambda})^2 s^2(t) \cosh(\sqrt{\lambda}s(t))}{\lambda \sqrt{\lambda} \sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} - \frac{\bar{\sigma} \sqrt{\lambda} s(t) \sinh(\sqrt{\lambda}s(t))}{\lambda \sqrt{\lambda} \sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} - \tilde{\sigma} \frac{s^3(t)}{3} \\
&= \frac{\bar{\sigma}}{\lambda^{3/2}} \sqrt{\lambda} s(t) \left(\frac{\sqrt{\lambda} s(t) \cosh(\sqrt{\lambda}s(t))}{\lambda \sqrt{\lambda} \sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} - \frac{\sinh(\sqrt{\lambda}s(t))}{\lambda \sqrt{\lambda} \sinh(\sqrt{\lambda}s(t))} - \frac{\tilde{\sigma} \sqrt{\lambda}^2 s^2(t)}{3 \bar{\sigma}} \right)
\end{aligned}$$

on pose

$$\eta(t) = \sqrt{\lambda} s(t) \tag{2.61}$$

Et

$$\Lambda = \frac{1}{3} \frac{\tilde{\sigma}}{\bar{\sigma}}.$$

On obtient :

$$\int_0^{s(t)} (v(r, t) - \tilde{\sigma}) r^2 dr = \frac{\bar{\sigma}}{\lambda^{3/2}} \eta(t) (\eta(t) \coth \eta(t) - 1 - \Lambda \eta(t)^2)$$

Puis, laissant

$$E(t) = \lambda^{3/2} \int_0^{s(t)} (v(r, t) - \tilde{\sigma}) r^2 dr \tag{2.62}$$

En utilisant la relation suivante

$$\frac{1}{3}s(t)\dot{s}(t) = \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr$$

on obtient :

$$\frac{1}{3}\eta(t)\dot{\eta}(t) = \lambda^{3/2} \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr = \bar{\sigma}\eta(t)(\eta(t) \coth \eta(t) - 1 - \Lambda\eta(t)^2) + E(t) \quad (2.63)$$

D'où (2.60)-(2.62)

$$| E(t) | \leq A\alpha(c + e^{-\mu t}) \frac{\eta(t)^3}{3} \quad (2.64)$$

Ainsi, l'équation différentielle (2.63) pour η peut être écrite comme

$$\dot{\eta}(t) = G(\eta(t)) + \mathcal{E}(t) \quad (2.65)$$

$$\begin{aligned} G(\eta(t)) &= \dot{\eta}(t) - \mathcal{E}(t) \\ \text{On a } \frac{1}{3}\eta(t)\dot{\eta}(t) &= \lambda^{3/2} \int_0^{s(t)} (\sigma(r, t) - \tilde{\sigma})r^2 dr \\ &= \bar{\sigma}\eta(t)(\eta(t) \coth \eta(t) - 1 - \Lambda\eta(t)^2) + E(t) \\ \Rightarrow \dot{\eta}(t) &= 3\bar{\sigma} \frac{\eta(t)(\eta(t) \coth \eta(t) - 1 - \Lambda\eta(t)^2)}{\eta(t)^2} + \frac{3E(t)}{\eta(t)^2} \\ &= 3\bar{\sigma} \frac{\eta(t)^2 \coth \eta(t) - \eta(t) - \Lambda\eta(t)^3}{\eta(t)^2} + \frac{3E(t)}{\eta(t)^2} \\ \text{et } \mathcal{E}(t) &\equiv \frac{3E(t)}{\eta(t)^2} \end{aligned}$$

D'où

$$G(\eta(t)) \equiv 3\bar{\sigma} \left(\coth(\eta(t)) - \frac{(1 + \Lambda\eta(t)^2)}{\eta(t)} \right) \quad (2.66)$$

On a

$$-A\alpha(c + e^{-\mu t}) \frac{\eta(t)^3}{3} \leq E(t) \leq A\alpha(c + e^{-\mu t}) \frac{\eta(t)^3}{3}$$

et comme

$$\mathcal{E}(t) \equiv \frac{3E(t)}{\eta(t)^2}$$

Donc

$$-\eta(t)A\alpha(C + e^{-\mu t}) \leq \mathcal{E}(t) \equiv \frac{3E(t)}{\eta(t)^2} \leq \eta(t)A\alpha(C + e^{-\mu t}) \quad (2.67)$$

Soit la fonction suivante

$$G_{\pm c}(\eta) = G(\eta) \pm_c A c \alpha \eta \quad (2.68)$$

$$\begin{aligned} G_{+c}(\eta) &= G(\eta) + A c \alpha \eta \\ &= 3\bar{\sigma} \left(\coth(\eta) - \frac{(1 + \Lambda \eta^2)}{\eta} \right) + A c \alpha \eta \\ \text{Et} \quad G_{-c}(\eta) &= G(\eta) - A c \alpha \eta \\ &= 3\bar{\sigma} \left(\coth(\eta) - \frac{(1 + \Lambda \eta^2)}{\eta} \right) - A c \alpha \eta \end{aligned}$$

$G_{\pm c}$ est convexe $\forall c, \Lambda$ ce qui implique que $G''_{\pm c} \leq 0$

$$G_{\pm c}(0) = 0 \text{ et } G''_{\pm c}(0) = \frac{1}{3} - \Lambda \pm A c \alpha$$

Et pour $\Lambda > A c \alpha$:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} G_{\pm c}(\eta) = -\infty$$

On conclut donc ; pour un c suffisamment petite, il existe un nombre unique $\eta_0^{\pm c} > 0$ tel que :

$$G_{\pm c}(\eta_0^{\pm c}) = 0 \quad (2.69)$$

On a aussi

$$G_{\pm c}(\eta_0^{\pm c}) < 0 \quad (2.70)$$

Et $G_{\pm c}(\eta) > 0$ si et seulement si

$$0 < \eta < \eta_0^{\pm c} \quad (2.71)$$

De (2.5) on obtient :

$$\eta_0^{-c} \leq \eta_0^0 = \eta = \sqrt{\lambda} R_s \leq \eta_0^c \quad (2.72)$$

Et pour une constante c_0 ,

$$0 \leq \eta_0^c - \eta_0^{-c} < A\alpha \quad \text{pour } 0 < c \leq c_0 \quad (2.73)$$

Ensuite, comme G est convexe de (2.65)-(2.67) on aura

$$\begin{aligned} \dot{\eta}(t) &= G(\eta(t)) + \mathcal{E}(t) \\ \text{On a} \quad G_{\pm c}(\eta) &= G(\eta(t)) \pm A\alpha\eta \\ \text{Donc} \quad G(\eta(t)) &= G_c(\eta) - A\alpha\eta \\ \text{Donc} \quad \dot{\eta}(t) &= G_c(\eta) - A\alpha\eta + \mathcal{E}(t) \\ &= G_c(\eta) + A\alpha e^{-\mu t}\eta + (\mathcal{E}(t) - A\alpha\eta - A\alpha e^{-\mu t}\eta) \\ &\leq G_c(\eta) + A\alpha e^{-\mu t}\eta \leq G'_c(\eta_0^c)(\eta(t) - \eta_0^c) + A\alpha e^{-\mu t}\eta \end{aligned}$$

C'est

$$\frac{d}{dt}(\eta - \eta_0^c) \leq G'_c(\eta_0^c)(\eta(t) - \eta_0^c) + A\alpha e^{-\mu t}(\eta - \eta_0^c) + A\alpha\eta_0^c e^{-\mu t} \quad (2.74)$$

En intègre (4.20)

$$\int \frac{d}{dt}(\eta - \eta_0^c) \leq \int G'_c(\eta_0^c)(\eta(t) - \eta_0^c) + A\alpha e^{-\mu t}(\eta - \eta_0^c) + A\alpha\eta_0^c e^{-\mu t}$$

Et de (2.70) on obtient :

$$(\eta - \eta_0^c) \leq A\alpha e^{-\beta t}, \quad 0 < \beta = \min\{-G'_c(\eta_0^c), \mu\}. \quad (2.75)$$

Rappelant les définitions de $\eta(t)$, η_0^c et utilisant (2.73) on obtient

$$s(t) - R_0 \leq A\alpha(c + e^{-\beta t})$$

Pour majorer le membre de droite de (2.74) en utilisant (2.75) on obtient

$$\dot{s}(t) \leq A\alpha(c + e^{-\beta t})$$

De même, en utilisant la borne inférieure de $\mathcal{E}(t)$ dans (2.67) on prouve que :

$$-A\alpha(c + e^{-\beta t}) < s(t) - R_s \quad \text{et} \quad -A\alpha(c + e^{-\beta t}) \leq \dot{s}(t)$$

On a ainsi établi la validité des deux premières inégalités dans (2.56)

Finalement, la borne de

$|\sigma(r, t) - \sigma_s(r)|$ est donnée en combinant (2.59)-(2.50) avec la première inégalité de(2.56)

Démonstration de théorème 2.6 On peut maintenant établir la stabilité de la solution stationnaire par l'application répétée de lemme précédent. En effet, en combinant

$$-\tilde{\sigma}s(t) \leq \dot{s}(t) \leq (\bar{\sigma} - \tilde{\sigma})s(t) \quad \text{si } t > 0$$

Et

$$s(t) \leq c_0 \quad \forall t > 0$$

On sait que pour un c petit les hypothèses du lemme tiennent vrai c'est à dire pour $c < c_0$, il existe un $\alpha > 0$ tel que (2.55) tien. Alors par le lemme 2.4 nous avons :

$$|s(t) - R_s| \leq A\alpha(c + e^{-\beta t}) \leq 2A\alpha c \quad \text{pour } t \geq T_0$$

Où pour tout c donné tel que $2A\alpha c < 1$ nous définissons T_0 par

$$e^{-\beta T_0} = c$$

Des estimations similaires tiennent pour $|\dot{s}(t)|$ et $|\sigma(r, t) - \sigma_s(r)|$ pour $t \geq T_0$ En itérant ce résultat, nous obtenons :

$$|s(t) - R_s| \leq A(2Ac)^{n-1}\alpha(c + e^{-\beta(t-(n-1)T_0)}) \leq (2Ac)^n\alpha \quad \text{pour } t \geq nT_0,$$

Avec des estimations similaires pour $|\dot{s}(t)|$ et $|\sigma(r, t) - \sigma_s(r)|$ Enfin, définir $\gamma > 0$ par :

$$(2Ac) = e^{-\gamma T_0} (<)$$

Et, étant donné $t > 0$, soit n le plus grand entier satisfaisant $nT_0 \leq t < (n+1)T_0$. Alors

$$|s(t) - R_s| \leq \alpha(2Ac)^n = \alpha e^{-\gamma n T_0} = \alpha e^{-\gamma t} e^{-\gamma(nT_0 - t)} \leq \alpha e^{\gamma T_0} e^{-\gamma t} = B e^{-\gamma t}$$

Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons étudiés le modèle construit par Byrne et Chaplain qui est formulé comme un problème de frontière libre. Tout au long de ce travail, on s'est concentré sur le cas où à la frontière de la tumeur le taux de natalité des cellules dépasse le taux de mortalité ($\mu\sigma > \mu\tilde{\sigma}$). Et on a montré l'existence d'une solution stationnaire non triviale et unique de rayon $r = R_0$ où le processus de mitose et d'apoptose sont en équilibre. Puis on a également montré que une fois engendrée la tumeur persistera dans le temps. et sous l'hypothèse supplémentaire on a montré la bornitude de la frontière de la tumeur $s(t)$ en $t \rightarrow \infty$ pour un C suffisamment petit. D'autre part on a montrè que si C est grand alors la frontière $s(t)$ n'est pas bornée . Finalement, on a donné un résultat sur la stabilité de la solution stationnaire.

Bibliographie

- [1] H. Brezis. Analyse fonctionnelle, Théorie et Application. Masson, Paris, 1983
- [2] A. Friedman, F. Reitich, Analysis of a mathematical model for the growth of tumors, *J. Math. Biol.* 38(1999)262.
- [3] A. Friedman, Partial Differential Equations of Parabolic Type, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1964.
- [4] H. M. Byrne and M. A. J. Chaplain, Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, *Math. Biosciences*, 135, 187-216, 1996
- [5] H. M. Byrne and M. A. J. Chaplain, Growth of nonnecrotic tumors in the presence and absence of inhibitors, *Math. Biosciences*, 130, 151-181, 1995
- [6] J. A. Adam, A simplified mathematical model of tumor growth, *Math. Biosciences*, 81, 229-244, 1986
- [7] J. A. Adam, A mathematical model of tumor growth, II. Effects of geometry and spatial nonuniformity on stability, *Math. Biosciences*, 86, 183-211, 1987
- [8] H. P. Greenspan, Models for the growth of a solid tumor by diffusion, *Studies in Appl. Math.*, 52, 317-340, 1972
- [9] P. Van Moerbeke, An optimal stopping problem with linear reward, *Acta Math.*, 132, 111-151, 1974
- [10] BENNACER Fatima-Zohra, mémoire de master Étude mathématique d'un modèle

de la croissance des tumeurs cancéreuses.