

# Évaluation de l'électroperméabilisation des tissus

Manon DEVILLE<sup>1</sup>

23 juin 2014

1. [manon.deville@ens-cachan.org](mailto:manon.deville@ens-cachan.org)

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>1 Le modèle statique</b>	<b>4</b>
1.1 Notations et hypothèses . . . . .	4
1.2 Présentation du modèle . . . . .	4
1.3 Résolution numérique : un premier schéma naif . . . . .	5
1.4 Résolution numérique : peut-on accélérer la convergence? . . . . .	6
1.5 Résultats numériques . . . . .	8
1.5.1 Présentation du logiciel utilisé : FreeFem++ . . . . .	8
1.5.2 Choix de la donnée initiale . . . . .	9
1.5.3 Validation du code . . . . .	9
1.5.4 Résultats obtenus pour deux électrodes . . . . .	11
<b>2 Le modèle homogénéisé</b>	<b>14</b>
2.1 Présentation du modèle microscopique . . . . .	14
2.2 Domaine périodique . . . . .	15
2.3 Convergence double échelle vers la solution du problème homogénéisé . . . . .	18
2.3.1 Notion de convergence double-échelle . . . . .	19
2.3.2 Estimations a priori . . . . .	19
2.3.3 Convergence double échelle de $V^\epsilon$ . . . . .	20
2.3.4 Limites double-échelle . . . . .	21
2.3.5 Lien avec le problème homogénéisé . . . . .	22
2.4 Résultats numériques . . . . .	25
2.4.1 Validation du code . . . . .	25
2.4.2 Résultats obtenus pour deux électrodes . . . . .	25
<b>Conclusion</b>	<b>28</b>

## Introduction

La fascination qu'exercent les effets de l'électricité sur le corps remonte à loin. Dans les années 1770, le médecin et physicien italien Luigi Galvani bouleversa le monde lorsqu'il découvrit qu'une décharge pouvait faire bouger les jambes d'une grenouille morte. Même si l'on s'intéresse depuis fort longtemps à l'effet de l'électricité sur le corps, jusqu'au milieu du 20e siècle bon nombre des mécanismes ne sont pas encore connus. Ce n'est qu'à partir des années 1950 que cela commence à changer. Ainsi, en 1951, le prix Nobel de médecine Alan Lloyd Hodgkin émet l'hypothèse que la dégradation d'une "enveloppe" de cellule est à l'origine de la majorité des effets observés de l'électricité, "enveloppe" que l'on désigne communément aujourd'hui sous le nom de membrane.

L'électroporation est le nom donné au phénomène lors duquel la perméabilité de la membrane cellulaire augmente sous l'effet de courtes impulsions électriques (de l'ordre de la microseconde, ou de la milliseconde). [1] rappelle que l'électroporation a lieu lorsque le potentiel transmembranaire atteint un certain seuil. La valeur de ce seuil dépend des caractéristiques des impulsions appliquées et de la manière dont on le mesure, mais reste de l'ordre de 200 mV à 1V. De plus, la perméabilisation de la membrane peut être temporaire (on parle alors d'électroporation réversible), ou permanente (électroporation irréversible). Au-delà d'un certain voltage, la cellule ou le tissu subit des dommages thermiques.

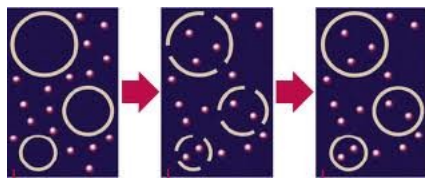


FIGURE 1 – L'application de courtes impulsions électriques augmente la perméabilité de la membrane cellulaire.

L'électroporation réversible et l'électroporation irréversible ont des applications importantes en médecine et en biotechnologie. En particulier, l'électroporation réversible est utilisée pour la transfection ou l'introduction de macromolécules dans les cellules d'un tissu, dans un contexte de thérapie

génique (électrogénéthérapie), ou pour forcer l'entrée de médicaments anticancer dans des cellules cancéreuses (électrochimiothérapie). L'électroporation irréversible, quant'à elle, est utilisée pour stériliser des milieux liquides ou encore est exploitée en tant que procédure peu invasive d'ablation de tissus [5].

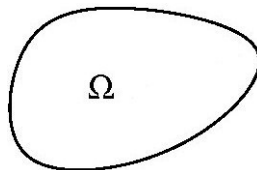
Pour évaluer l'électroporation d'un tissu, on exploite le fait que la conductivité augmente lors de l'application d'une impulsion électrique [5] : on étudiera donc le comportement de la conductivité de notre tissu pour établir les zones électroporées.

Les études existantes révèlent deux approches différentes pour modéliser le phénomène d'électroporation à l'échelle du tissu. Une première approche "ingénieur" part du principe que la conductivité dépend du gradient de potentiel et suit la forme d'une sigmoïde. Le potentiel vérifie alors une équation aux dérivées partielles statique et non linéaire. Une deuxième approche consiste à considérer l'équation vérifiée par le potentiel à l'échelle microscopique, lorsqu'on considère une cellule en suspension par exemple, comme c'est le cas dans [2]. C'est par un procédé d'homogénéisation qu'on obtient alors les équations que le potentiel vérifie sur un domaine macroscopique, comme un tissu. Le but de ce mémoire est de comparer ces deux approches. Dans une première partie, nous reproduirons la première approche dans le but de comparer les résultats numériques obtenus avec ceux obtenus dans la deuxième partie en reproduisant la deuxième approche.

# 1 Le modèle statique

## 1.1 Notations et hypothèses

Dans cette partie, on se place sur un domaine connexe  $\Omega$ , dont on suppose le bord  $\partial\Omega$  régulier. On note  $V(x)$  le potentiel électrique en un point  $x$  de  $\Omega$ .



## 1.2 Présentation du modèle

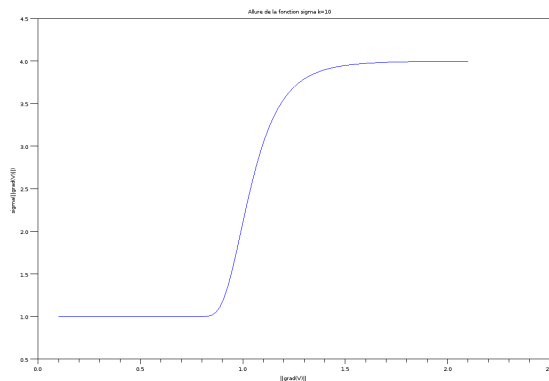
On considère le problème suivant :

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma(\nabla V) \nabla V) = 0 & \text{dans } \Omega \\ V = g & \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

où  $g$  est la condition de bord qui traduit le champ appliqué sur notre domaine. On suppose la conductivité  $\sigma$  de la forme

$$\sigma(\nabla V) = \sigma_0 + \sigma_1 e^{-\left(\frac{E}{|\nabla V|}\right)^k}$$

On peut faire varier la valeur de  $k$  pour influencer sur la raideur de la pente, mais dans les applications numériques, on choisira toujours  $k = 2$ .



Le caractère non-linéaire de cette équation ( $\sigma$  dépend de  $\nabla V$ ) implique qu'on ne peut pas utiliser la théorie de Lax-Milgram pour montrer l'existence et l'unicité de la solution, qui ne sont pas triviales, ou pour la calculer numériquement avec des éléments finis. On se propose de raisonner via deux méthodes itératives.

### 1.3 Résolution numérique : un premier schéma naïf

Dans un premier temps, on considère le problème itératif suivant :

$$\begin{cases} \nabla V^0 & \text{donné} \\ \nabla \cdot (\sigma(\nabla V^n) \nabla V^{n+1}) & = 0 \quad \text{dans } \Omega \\ V^{n+1} & = g \in H^{-\frac{1}{2}}(\Omega) \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

A  $n \in \mathbb{N}$  fixé, ce problème admet une unique solution dans  $H^1(\Omega)$ . En effet, soit  $G$  un relèvement  $H^1(\Omega)$  de  $g \in H^{-\frac{1}{2}}(\Omega)$ . On pose  $U = V^{n+1} - G$  et  $\sigma = \sigma(\nabla V^n)$ . On a alors

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma \nabla U) & = -\nabla \cdot (\sigma \nabla G) = F_G \quad \text{dans } \Omega \\ U & = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

On écrit la formulation variationnelle :

$$\forall \phi \in H_0^1(\Omega), \quad A(U, \phi) = \int_{\Omega} \sigma \nabla U \nabla \phi = \int_{\Omega} F_G \phi$$

Par l'inégalité de Poincaré,  $A : H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega)$  est une forme bilinéaire continue et coercive. Par le théorème de Lax-Milgram, il existe un unique  $U$  solution du problème. D'où l'existence d'une solution  $V^{n+1} \in H^1(\Omega)$ . De plus, on a unicité car par linéarité, l'unique solution du problème

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma(\nabla V^n) \nabla V^{n+1}) & = 0 \quad \text{dans } \Omega \\ V^{n+1} & = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

est 0 (on le voit en multipliant l'équation par  $V^{n+1}$  et en intégrant).

*Remarque 1.* En revanche, la convergence du schéma est à démontrer. Certaines oscillations dans les applications numériques laissent par ailleurs à penser que ce schéma ne converge pas parfaitement dans certains cas, ou alors très lentement.

## 1.4 Résolution numérique : peut-on accélérer la convergence ?

Au vu de la Remarque 1, on réfléchit à un possible moyen d'améliorer la convergence. On se propose d'introduire des termes supplémentaires, et de jouer sur les éléments introduits pour affiner la convergence de notre schéma.

Le problème itératif considéré est alors le suivant :

$$\begin{cases} \nabla V^0 & \text{donné} \\ V^{n+1} - V^n - \rho e^{i\theta} \nabla \cdot (\sigma(\nabla V^n) \nabla V^{n+1}) & = 0 \quad \text{dans } \Omega \\ V^{n+1} & = g \in H^{-\frac{1}{2}}(\Omega) \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

où  $\rho \in \mathbb{R}^*$  quelconque, et  $\theta \in [0, \pi/2]$ . De la même manière que précédemment (avec cette fois  $A(U, \phi) = \rho e^{i\theta} \int_{\Omega} \sigma \nabla U \nabla \phi + U \phi$ ), ce problème admet pour chaque  $n$  une solution unique dans  $H^1(\Omega)$ .

L'intérêt de la seconde méthode par rapport à la première est qu'on peut "forcer" la convergence de la suite  $(V^n)$  en ajustant  $\rho$ , et éventuellement  $\theta$ .

### Convergence

Pour montrer la convergence de la suite  $(V^n)$ , on exhibe une fonctionnelle  $\Phi$  tel que  $\Phi(V^n) = V^{n+1}$  et on veut montrer que pour de bonnes valeurs de  $\rho$  et  $\theta$ ,  $\Phi$  est contractante.

On pose

$$\begin{aligned} \Phi : H^1(\Omega) &\rightarrow H^1(\Omega) \\ u &\mapsto \Phi(u) \end{aligned}$$

où  $\Phi(u)$  est la solution de

$$\begin{cases} \Phi(u) - \rho e^{i\theta} \nabla \cdot (\sigma(\nabla u) \nabla \Phi(u)) & = u \quad \text{dans } \Omega \\ \Phi(u) & = g \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

Soient  $(u, v) \in H^1(\Omega)^2$ . On pose  $w = \Phi(u) - \Phi(v)$ .  $w$  est donc solution de

$$\begin{cases} w - \rho e^{i\theta} \nabla \cdot (\sigma(\nabla u) \nabla w) & = u - v + \rho e^{i\theta} \nabla \cdot ((\sigma(\nabla u) - \sigma(\nabla v)) \nabla \Phi(v)) \quad \text{dans } \Omega \\ w & = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

On multiplie cette équation par  $\bar{w}$  et on intègre sur  $\Omega$  :

$$\int_{\Omega} |w|^2 + \rho e^{i\theta} \int_{\Omega} \sigma(\nabla u) |\nabla w|^2 = \int_{\Omega} (u - v + \rho e^{i\theta} \nabla((\sigma(\nabla u) - \sigma(\nabla v)) \nabla \Phi(v))) \bar{w} \quad (1)$$

En prenant la partie réelle du membre de gauche de 1, et en majorant le membre de droite par son module, on obtient :

$$\|w\|_{L^2(\Omega)}^2 + \rho \sigma_0 \cos(\theta) \|\nabla w\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|u - v\|_{L^2(\Omega)} \|w\|_{L^2(\Omega)} + \rho K \|\nabla \Phi(v)\|_{L^\infty(\Omega)} \|\nabla w\|_{L^2(\Omega)} \|\nabla u - \nabla v\|_{L^2(\Omega)}$$

En minorant  $\|\nabla w\|_{L^2(\Omega)}^2$  avec l'inégalité de Poincaré, on obtient, en notant  $C_P$  la constante de Poincaré :

$$\|w\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \left( \frac{1 + \rho K \|\nabla \Phi(v)\|_{L^\infty(\Omega)}}{\left(1 + \frac{\rho \sigma_0 \cos(\theta)}{C_P}\right)} \right) \|u - v\|_{H^1(\Omega)} \|w\|_{H_0^1(\Omega)} \quad (2)$$

Un raisonnement similaire avec cette fois la partie imaginaire du membre de gauche de 1 nous donne :

$$\|\nabla w\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \left( \frac{1 + \rho K \|\nabla \Phi(v)\|_{L^\infty(\Omega)}}{\rho \sigma_0 \sin(\theta)} \right) \|u - v\|_{H^1(\Omega)} \|w\|_{H_0^1(\Omega)} \quad (3)$$

En sommant 2 et 3, on obtient alors :

$$\|w\|_{H_0^1(\Omega)} \leq (1 + \rho K \|\nabla \Phi(v)\|_{L^\infty(\Omega)}) \left( \frac{C_P + \rho \sigma_0 \cos(\theta) + C_P \rho \sigma_0 \sin(\theta)}{\rho \sigma_0 \sin(\theta) (C_P + \rho \sigma_0 \cos(\theta))} \right) \|u - v\|_{H^1(\Omega)}$$

Notons que cette dernière estimation fait intervenir  $\|\nabla \Phi(v)\|_{L^\infty(\Omega)}$ . Pour conclure sur la convergence du schéma, il nous faut une estimation de cette norme  $L^\infty$ , ce qui n'est pas trivial. Rencontrant des difficultés pour mener à bout ce calcul, nous avons préféré ne pas nous attarder sur cette démonstration de convergence.  $\square$



## 1.5 Résultats numériques

### 1.5.1 Présentation du logiciel utilisé : FreeFem++

FreeFem++ est un freeware développé au Laboratoire Jacques-Louis Lions de l'Université Pierre et Marie Curie, porté sous Windows, Unix et Mac OS et dédié à la résolution d'équations aux dérivées partielles par des méthodes de type éléments finis. Il s'exécute en ligne de commande.

FreeFem++ permet de :

- spécifier rapidement des EDP (2d,3d)
- manipuler plusieurs maillages (2d,3d)
- écrire des scripts à la C++ pour définir des algorithmes pour des problèmes non-linéaires, in-stationnaires, couplés...

Pour simplifier le problème, on considèrera un domaine 2D rectangulaire  $[0, 1] \times [0, 0.5]$ , sur lequel on placera éventuellement des électrodes circulaires de rayon 0.01. On effectue les simulations à l'aide d'un maillage  $60 \times 40$  adapté autour des électrodes.

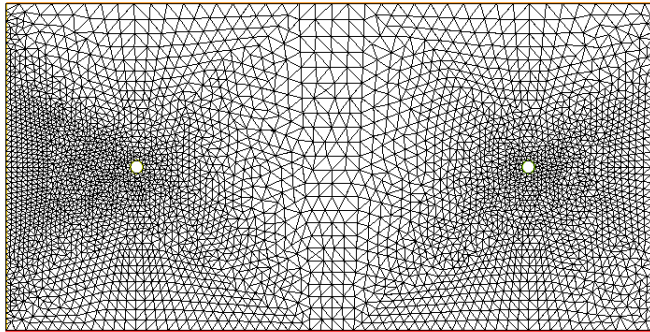


FIGURE 2 – Maillage du domaine considéré pour les simulations.

Les paramètres utilisés pour les simulations des deux modèles présentés dans ce mémoire sont donnés dans la table 1 ([2], [3]).

Variable	Symbole	Valeur	Unité (SI)
Conductivité du milieu extérieur	$\sigma_e$	5	$S.m^{-1}$
Conductivité du milieu intérieur	$\sigma_i$	0.455	$S.m^{-1}$
Conductivité du tissu non électroporé	$\sigma_0$	0.067	$S.m^{-1}$
Augmentation en conductivité maximale du tissu	$\sigma_1$	0.241	$S.m^{-1}$
Seuil d'électroporation réversible	$E$	460	$V.cm^{-1}$

TABLE 1 – Paramètres de simulation

### 1.5.2 Choix de la donnée initiale

L'algorithme utilisé pour la résolution de notre problème est un algorithme itératif : on a donc besoin d'une donnée initiale. L'idée est de générer une donnée initiale qui vérifiera les conditions de bord vérifiées à chaque itération ( $V = V^+$  autour de l'électrode gauche,  $V = V^-$  autour de l'électrode droite et  $\partial_n V = 0$  sur  $\partial\Omega$ ). On choisira donc comme donnée initiale  $V^0$  la solution

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma_0 \nabla V^0) = 0 & \text{dans } \Omega \\ V^0 = g & \text{sur } \partial\Omega \end{cases}$$

### 1.5.3 Validation du code

On considère le cas test suivant : les "électrodes" sont représentées par deux bords opposés de notre domaine rectangle. Dans un tel cas, toute la zone est touchée de manière homogène par le champ. En particulier, si on impose une différence de potentiel supérieure au seuil d'électroporation réversible  $E$  choisi, on devrait observer une augmentation homogène de la conductivité sur tout le domaine.

Dans un premier temps on utilise le schéma naïf. On choisit d'imposer une différence de potentiel entre les deux bords verticaux de notre domaine de 1V (Figures 3a, 3b), puis de 10V (Figures 3c, 3d).

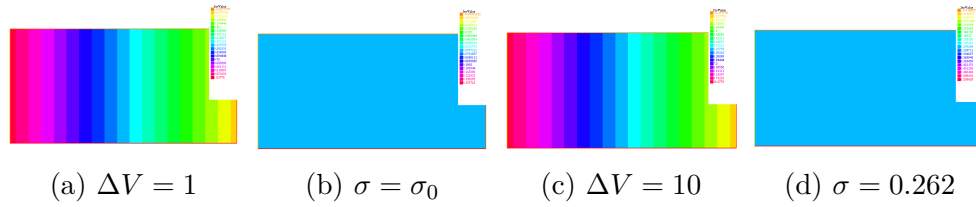


FIGURE 3 – Validation du schéma naïf

Le schéma converge dans les deux cas en une seule itération. Le potentiel est linéaire, et la conductivité est constante égale à  $\sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 1$  entre les deux bords (resp. constante égale à  $0.26 \gg \sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 10$  entre les deux bords).

Dans un second temps on utilise le schéma avec introduction des termes  $\rho = 0.1$ ,  $\theta = 0$ . On impose de même une différence de potentiel entre les deux bords verticaux de notre domaine de 1V (Figures 4a, 4b), puis de 10V (Figures 4c, 4d).

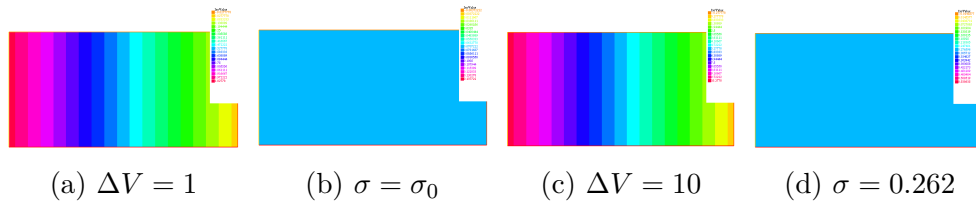


FIGURE 4 – Validation du schéma modifié

Le schéma converge dans les deux cas en une seule itération. Le potentiel est linéaire, et la conductivité est constante égale à  $\sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 1$  entre les deux bords (resp. constante égale à  $0.26 \gg \sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 10$  entre les deux bords). On obtient la même solution qu'avec le schéma naïf, et les résultats obtenus avec les deux schémas concordent avec le comportement désiré. Nous pouvons donc maintenant appliquer notre code à un cas pratique.

#### 1.5.4 Résultats obtenus pour deux électrodes

– Un mot sur le protocole expérimental

On s’inspire pour traiter un cas pratique intéressant du protocole expérimental décrit dans [3]. Un dispositif avec deux électrodes cylindriques traverse notre tissu, dont on considère une coupe transversale pour pouvoir raisonner en 2D. D’où le domaine maillé proposé sur la Figure 2.

– Amélioration de la vitesse de convergence : utilisation d’un schéma couplé

Pour résoudre notre problème, on utilise un schéma couplé : on effectue quelques itérations avec le schéma naïf, puis quelques autres avec le schéma modifié. Les figures présentées ci-dessous ont été obtenues en faisant le choix de faire 100 itérations avec le schéma naïf, puis 100 autres avec le schéma modifié (le critère d’arrêt n’étant par ailleurs jamais dépassé). Ce choix de procédé est motivé par des observations couplées sur la vitesse de convergence et sur le temps d’exécution du code, observations regroupées dans la Table 2.

Nombre total d’itérations $N$	200	200	200
Nombre d’itérations avec le schéma naïf	200	100	10
Nombre d’itérations avec le schéma modifié	0	100	190
Erreur finale relative $\frac{\ V^N - V^{N-1}\ _{H^1}}{\ V^{N-1}\ _{H^1}}$	0.144541	0.136477	0.135107
Temps d’exécution	159.72 s	169.52 s	178.17 s

TABLE 2 – Observations sur la vitesse de convergence

– Résultats

On applique maintenant le schéma couplé choisi à notre problème. On considère que la différence de potentiel entre les deux électrodes est de 1 V (resp. 6 V) pour être largement en-dessous (resp. au-dessus) du seuil d’électroporation  $E = 4.6$  V/m.

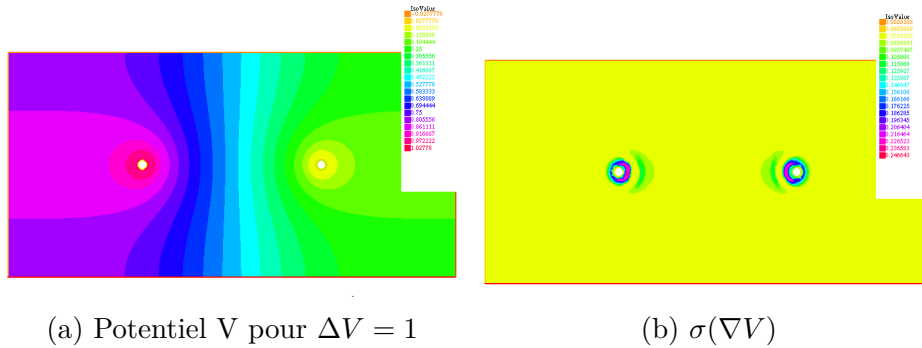


FIGURE 5 – Cas où le voltage est en-dessous du seuil d'électroporation

Sur la Figure 5b, on observe que dans le cas où le champ généré par les deux électrodes est en-dessous du seuil d'électroporation réversible, la conductivité  $\sigma$  est globalement constante égale à  $\sigma_0$  sur le domaine considéré, malgré une légère augmentation constatée autour des deux électrodes.

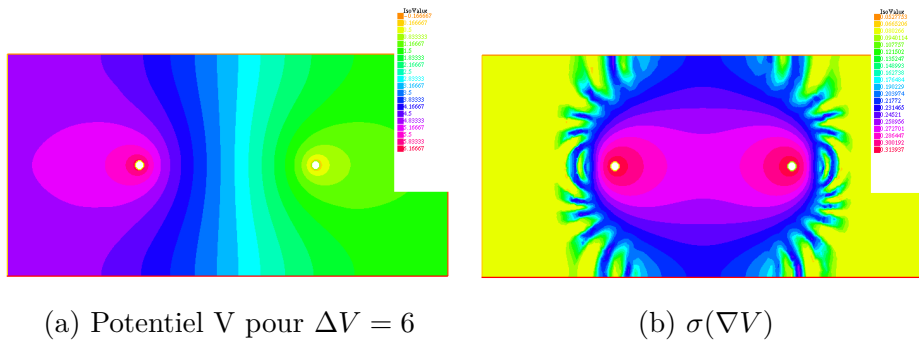
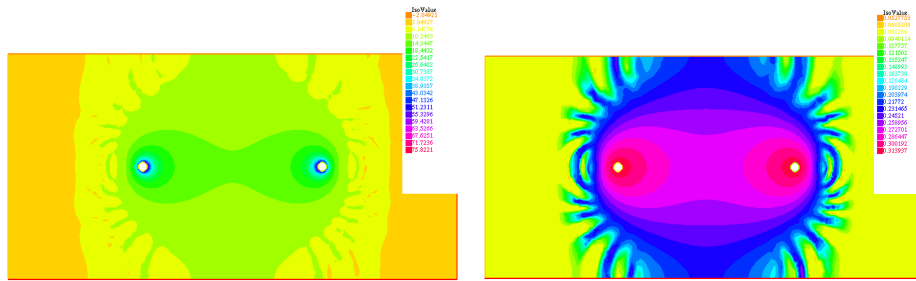


FIGURE 6 – Cas où le voltage est au-dessus du seuil d'électroporation

En revanche, sur la Figure 6b, on observe que dans le cas où le champ généré par les deux électrodes est au-dessus du seuil d'électroporation réversible, la conductivité  $\sigma$  augmente sensiblement sur une zone en forme de huit autour des électrodes (en rose). Cela suggère que le tissu couvert par cette zone sera électroporé, de manière au moins réversible. La zone bleue autour présente quant'à elle des "bras". Nous expliquons la présence de ces bras par la condition de Neumann  $\partial_n V|_{\partial\Omega} = 0$  imposée lors de la résolution, et par la forme prise par  $|\nabla V|$ , qui présente ces mêmes bras comme on peut l'observer sur la Figure 7.



(a)  $|\nabla V|$  pour  $\Delta V = 6$

(b)  $\sigma(\nabla V)$

FIGURE 7 – Mise en parallèle du graphe de  $|\nabla V|$  et de celui de  $\sigma(|\nabla V|)$

La présence de ces "bras" a pour conséquence une erreur de convergence relative  $\frac{\|V^N - V^{N-1}\|_{H^1}}{\|V^{N-1}\|_{H^1}}$  de l'ordre de 0.1, même en augmentant le nombre d'itérations, ou même le pas d'espace. En effet on observe qu'entre deux itérations, "les bras se déplacent", induisant un écart important en norme  $H^1$ .

## 2 Le modèle homogénéisé

### 2.1 Présentation du modèle microscopique

Une cellule biologique est constituée d'un cytoplasme conducteur  $Y_i$  entouré d'une très fine membrane plasmique très isolante, et plongée dans un milieu extérieur homogène  $Y_e$  (Figure 8). Etant donné la très fine épaisseur de la membrane et les propriétés électriques qui la caractérisent, on peut la modéliser comme une surface  $\Gamma$ , de capacité  $C_m$  et de conductivité surfacique  $S_m$ . On note  $\sigma$  la conductivité du milieu, qui vérifie donc :

$$\begin{cases} \sigma = \sigma_e & \text{dans } Y_e \\ \sigma = \sigma_i & \text{dans } Y_i \end{cases}$$

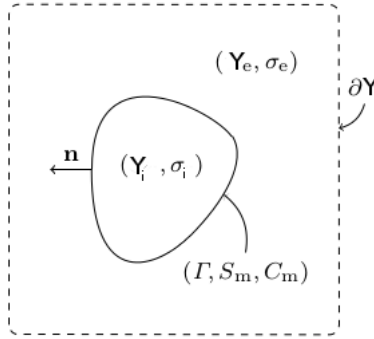


FIGURE 8 – Géométrie du problème microscopique

D'après [11], le potentiel électrique  $u$  d'une cellule en suspension  $Y_i$  dans un milieu extérieur  $Y_e$  vérifie :

$$\begin{cases} \Delta u = 0 & \text{dans } Y_e \cup Y_i \\ \sigma_i \partial_n u|_{\Gamma^-} = \sigma_e \partial_n u|_{\Gamma^+} \\ C_m \partial_t (u|_{\Gamma^+} - u|_{\Gamma^-}) + S_m^0 (u|_{\Gamma^+} - u|_{\Gamma^-}) = \sigma_i \partial_n u|_{\Gamma^-} \\ u|_{\partial\Omega} = g \\ u|_{t=0} \text{ donné} \end{cases}$$

Notons qu'on considère ici une conductivité surfacique  $S_m$  constante égale à  $S_m^0$  pour simplifier l'étude mathématique du problème.

## 2.2 Domaine périodique

On considère à présent un domaine  $\Omega$  ouvert de  $\mathbb{R}^2$ . Ce domaine contient un tableau périodique de cellules dont la taille est contrôlée par un paramètre  $\epsilon > 0$ . La cellule de référence est contenue dans le carré  $Y = [0, 1] \times [0, 1]$  représenté en Figure 8. On divise le domaine  $\Omega$  périodiquement dans chaque direction en carrés identiques  $(Y_{\epsilon,n})$  de taille  $\epsilon$ , où

$$Y_{\epsilon,n} = \epsilon n + \epsilon Y$$

et où  $n \in \{k \in \mathbb{Z}^2 \mid Y_{\epsilon,k} \cap \Omega \neq \emptyset\}$ .

Toutes les cellules contenues dans les carrés  $Y_{\epsilon,n}$  sont donc identiques, tout comme leurs frontières  $\Gamma_{\epsilon,n}$ .

On suppose également que toutes les cellules sont strictement contenues dans  $\Omega$ , ce qui se traduit par l'égalité suivante :

$$\partial\Omega \cap (\cup_n \Gamma_{\epsilon,n}) = \emptyset.$$



FIGURE 9 – Illustration du domaine périodique  $\Omega$

On note  $O_\epsilon^e$  le milieu extérieur aux cellules,  $O_\epsilon^i$  le milieu intérieur aux cellules et  $\Gamma_\epsilon = \cup_n \Gamma_{\epsilon,n}$ . On a alors par définition

$$\partial O_\epsilon^e = \partial\Omega \cup \Gamma_\epsilon \quad \text{et} \quad \partial O_\epsilon^i = \Gamma_\epsilon.$$



Le potentiel  $u_\epsilon$  induit par une condition de bord  $g$  sur  $\Omega$  satisfait alors :

$$\begin{cases} \Delta u^\epsilon = 0 & \text{dans } O_e^\epsilon \cup O_i^\epsilon \\ \sigma_i \partial_n u_{|\Gamma_-}^\epsilon = \sigma_e \partial_n u_{|\Gamma_+}^\epsilon \\ C_m \partial_t (u_{|\Gamma_+}^\epsilon - u_{|\Gamma_-}^\epsilon) + S_m^0 (u_{|\Gamma_+}^\epsilon - u_{|\Gamma_-}^\epsilon) = \sigma_i \partial_n u_{|\Gamma_-}^\epsilon \\ u_{|\partial\Omega}^\epsilon = g \\ u_{|t=0}^\epsilon \text{ donné} \end{cases}$$

Après adimensionnement (espace + temps) de ces équations en suivant la méthode présentée dans [9] on obtient :

$$\begin{cases} \Delta u^\epsilon = 0 & \text{dans } O_e^\epsilon \cup O_i^\epsilon \\ \sigma_i \partial_n u_{|\Gamma_-}^\epsilon = \sigma_e \partial_n u_{|\Gamma_+}^\epsilon \\ \epsilon (\partial_t (u_{|\Gamma_+}^\epsilon - u_{|\Gamma_-}^\epsilon) + (u_{|\Gamma_+}^\epsilon - u_{|\Gamma_-}^\epsilon)) = \partial_n u_{|\Gamma_-}^\epsilon \\ u_{|\partial\Omega}^\epsilon = g \\ u_{|t=0}^\epsilon \text{ donné} \end{cases}$$

On suit la même démarche que dans [12]. On introduit la variable microscopique  $y = x/\epsilon$  et on suppose qu'il existe  $u^0, u^1, u^2, \dots$  tels que

$$u^\epsilon = u^0(x, y, t) + \epsilon u^1(x, y, t) + \epsilon^2 u^2(x, y, t) + \dots$$

En utilisant alors le fait que

$$\Delta u^\epsilon = \frac{1}{\epsilon^2} \Delta_y u^0 + \frac{1}{\epsilon} (\Delta_y u^1 + (\text{div}_y \nabla_x + \text{div}_x \nabla_y) u^0) + \Delta_y u^2 + (\text{div}_y \nabla_x + \text{div}_x \nabla_y) u^1 + \Delta_x u^0 + \dots$$

et

$$\nabla u^\epsilon = \frac{1}{\epsilon} \nabla_y u^0 + (\nabla_y u^1 + \nabla_x u^0) + \epsilon (\nabla_y u^2 + \nabla_x u^1) + \dots,$$

on obtient en identifiant les bonnes puissances de  $\epsilon$ , que  $u^0$  est solution  $\forall (x, t) \in \Omega \times (0, T)$  de :

$$\begin{cases} \Delta_y u^0 = 0 & \text{dans } Y_e \cup Y_i \\ [\sigma \nabla_y u^0 \cdot \nu] = 0 & \text{sur } \Gamma \\ \sigma \nabla_y u_i^0 \cdot \nu = \sigma \nabla_y u_e^0 \cdot \nu = 0 & \text{sur } \Gamma \\ [u^0]_{|t=0} & \text{donné} \end{cases}$$

Ainsi,  $u^0$  est indépendant de  $y$  dans chaque milieu i.e.  $\forall (x, t) \in \Omega \times (0, T)$

$$\begin{cases} u^0(x, y, t) = u_i^0(x, t) & \text{dans } Y_i \\ u^0(x, y, t) = u_e^0(x, t) & \text{dans } Y_e \end{cases} \quad (4)$$

Ensuite,  $u^1$  est solution  $\forall(x, t) \in \Omega \times (0, T)$  de :

$$\begin{cases} \Delta_y u^1 = 0 \text{ dans } Y_e \cup Y_i \\ [\sigma \nabla_y u^1 \cdot \nu] + [\sigma \nabla_x u^0 \cdot \nu] = 0 \text{ sur } \Gamma \\ \sigma \nabla_y u_i^1 \cdot \nu + \sigma \nabla_x u_i^0 \cdot \nu = \sigma \nabla_y u_e^1 \cdot \nu + \sigma \nabla_x u_e^0 \cdot \nu = 0 \text{ sur } \Gamma \\ [u^1]_{|t=0} \text{ donné} \end{cases}$$

ce qui garantit que  $\forall(x, t) \in \Omega \times (0, T)$

$$\begin{cases} u^1(x, y, t) = -\nabla \psi(y) \nabla_x u_i^0(x, t) + \tilde{u}_i^1(x, t) \text{ dans } Y_i \\ \phantom{u^1(x, y, t)} = -\nabla \psi(y) \nabla_x u_e^0(x, t) + \tilde{u}_e^1(x, t) \text{ dans } Y_e \end{cases} \quad (5)$$

où  $\psi(y)$  est la solution de

$$\begin{cases} -\sigma \Delta_y \psi = 0 \text{ dans } Y_e \cup Y_i \\ \sigma_i (\nabla_y \psi^{1,2} - e^{1,2}) \cdot \nu = \sigma_e (\nabla_y \psi^{1,2} - e^{1,2}) \cdot \nu \text{ sur } \Gamma \\ \sigma_e (\nabla_y \psi_e^{1,2} - e^{1,2}) \cdot \nu = 0 \text{ sur } \Gamma \end{cases} \quad (6)$$

Enfin,  $u^2$  vérifie  $\forall(x, t) \in \Omega \times (0, T)$

$$\begin{cases} \Delta_y u^2 = -\Delta_x u^0 - (\operatorname{div}_y \nabla_x + \operatorname{div}_x \nabla_y) u^1 \text{ dans } Y_e \cup Y_i \\ [\sigma \nabla_y u^2 \cdot \nu] + [\sigma \nabla_x u^1 \cdot \nu] = 0 \text{ sur } \Gamma \\ \nabla_y u_i^2 \cdot \nu + \nabla_x u_i^1 \cdot \nu = \nabla_y u_e^2 \cdot \nu + \nabla_x u_e^1 \cdot \nu = \partial_t [u^0] + [u^0] \text{ sur } \Gamma \\ [u^2]_{|t=0} \text{ donné} \end{cases}$$

On peut alors énoncer le résultat suivant :

**Théorème 1.** *Avec les notations précédentes,  $u^0$  est l'unique solution sur  $\Omega \times (0, T)$  du problème homogénéisé suivant :*

$$\begin{cases} -\operatorname{div}(\tilde{\sigma}_i \nabla u_i^0 + \tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0) = 0 \text{ dans } \Omega \times (0, T) \\ |\Gamma|(\partial_t(u_e^0 - u_i^0) + (u_e^0 - u_i^0)) = \operatorname{div}(\tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0) \text{ dans } \Omega \times (0, T) \\ [u^0]_{|t=0} \text{ donné} \end{cases} \quad (7)$$

où  $\tilde{\sigma}_{i,e} = \sigma_{i,e} |Y_{i,e}| I_2 + \sigma_{i,e} \int_{Y_{i,e}} -\nabla_y \psi(y) dy$ .

*Preuve.* Étant donné le problème vérifié par  $u^2$ ,  $\nabla_y \cdot (\nabla_y u^2 + \nabla_x u^1) = -\Delta_x u^0 - \operatorname{div}_x (\nabla_y u^1)$ . Donc en multipliant par  $\sigma$  cette équation, en l'intégrant d'abord sur  $Y_i$  puis sur  $Y_e$  et en sommant, on obtient :

$$\left( \int_{Y_i} + \int_{Y_e} \right) (\nabla_y \cdot (\nabla_y u^2 + \nabla_x u^1)) = \left( \int_{Y_i} + \int_{Y_e} \right) (-\Delta_x u^0 - \operatorname{div}_x (\nabla_y u^1)).$$

En intégrant par parties, le terme de gauche vaut 0 puisque  $[\sigma \nabla_y u^2 \cdot \nu] + [\sigma \nabla_x u^1 \cdot \nu] = 0$  sur  $\Gamma$ . On traite alors le terme de droite. Puisque

$$\int_{Y_i} -\Delta_x u^0 - \operatorname{div}_x(\nabla_y u^1) = \operatorname{div}_x(\sigma_i |Y_i| \nabla_x u_i^0 + \sigma_i \int_{Y_i} \nabla_y u_i^1 dy)$$

(idem pour  $\int_{Y_e}$ ), et que  $u_i^1$  (resp.  $u_e^1$ ) est de la forme 5, on obtient bien la première condition de compatibilité, soit :

$$-\operatorname{div}(\tilde{\sigma}_i \nabla u_i^0 + \tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0) = 0 \text{ dans } \Omega \times (0, T)$$

Pour la deuxième équation, on intègre l'équation d'évolution sur  $u^2$  sur  $\Gamma$  :

$$\int_{\Gamma} \partial_t [u^0] + [u^0] ds = \int_{\Gamma^+} \nabla_y u_e^2 \cdot \nu + \nabla_x u_e^1 \cdot \nu ds$$

Or, en intégrant par parties,

$$\int_{Y_i} \nabla_y \cdot (\nabla_y u^2 + \nabla_x u^1) dy = \int_{\Gamma^+} \nabla_y u_e^2 \cdot \nu + \nabla_x u_e^1 \cdot \nu ds$$

et donc puisque  $\nabla_y \cdot (\nabla_y u^2 + \nabla_x u^1) = -\Delta_x u^0 - \operatorname{div}_x(\nabla_y u^1)$ , on obtient finalement la deuxième condition de compatibilité, soit

$$|\Gamma|(\partial_t [u^0] + [u^0]) = \operatorname{div}_x(\sigma_e |Y_e| \nabla_x u_e^0 + \sigma_e \int_{Y_e} \nabla_y u_e^1 dy) = \operatorname{div}(\tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0).$$

L'existence et l'unicité d'une solution au problème 7 provient du théorème de Lax-Milgram, appliqué à la formulation variationnelle correspondante.  $\square$

### 2.3 Convergence double échelle vers la solution du problème homogénéisé

On présente dans cette partie une preuve rigoureuse de la convergence de la solution au problème initial  $u^\epsilon$  vers la solution du problème homogénéisé  $u^0$ . Pour cela, on utilise la convergence double-échelle, notion développée dans [10], dont l'utilisation nécessite dans un premier temps des estimations a priori sur  $u^\epsilon$ .

### 2.3.1 Notion de convergence double-échelle

**Définition 2.** On dit qu'une suite de fonctions  $u^\epsilon$  dans  $L^2(\Omega)$  converge double-échelle vers une limite  $u^0 \in L^2(\Omega \times Y)$  si, pour toute fonction  $\psi \in L^2(\Omega, C_Y^\infty(Y))$ , on a

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\Omega} u^\epsilon(x) \psi(x, \frac{x}{\epsilon}) dx = \int_{\Omega} \int_Y u^0(x, y) \psi(x, y) dx dy$$

Cette notion de convergence double-échelle prend tout son sens en considérant le résultat de compacité suivant.

**Théorème 3.** De toute suite bornée  $u^\epsilon$  dans  $L^2(\Omega)$ , on peut extraire une sous-suite qui converge double-échelle vers une certaine limite  $u^0 \in L^2(\Omega \times Y)$ .

### 2.3.2 Estimations a priori

On rappelle que, en posant  $U^\epsilon = u^\epsilon - R(g)$ , où  $R(g)$  est un relèvement dans  $H^1(O_\epsilon^\epsilon)$  de  $g$ ,  $U^\epsilon$  est solution du système suivant :

$$\begin{cases} \Delta U^\epsilon = -\Delta R(g) \text{ dans } O_\epsilon^\epsilon \cup O_i^\epsilon \\ \sigma_i \partial_n U^\epsilon|_{\Gamma_-^\epsilon} = \sigma_e \partial_n U^\epsilon|_{\Gamma_+^\epsilon} \\ \epsilon(\partial_t(U^\epsilon|_{\Gamma_+^\epsilon} - U^\epsilon|_{\Gamma_-^\epsilon}) + (U^\epsilon|_{\Gamma_+^\epsilon} - U^\epsilon|_{\Gamma_-^\epsilon})) = \partial_n U^\epsilon|_{\Gamma_-^\epsilon} \\ U^\epsilon|_{\partial\Omega} = 0 \\ U^\epsilon|_{t=0} \text{ donné} \end{cases}$$

On multiplie alors la première équation par  $\sigma U^\epsilon$  et on obtient, en posant  $V^\epsilon = U^\epsilon|_{\Gamma_+^\epsilon} - U^\epsilon|_{\Gamma_-^\epsilon}$  :

$$\int_{O_\epsilon^\epsilon} \sigma_e |\nabla U^\epsilon|^2 + \int_{O_i^\epsilon} \sigma_i |\nabla U^\epsilon|^2 + \int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon(\partial_t V^\epsilon + V^\epsilon) = - \int_{O_\epsilon^\epsilon} \sigma_e \nabla R(g) \nabla U^\epsilon \quad (8)$$

En appliquant l'inégalité de Young, on obtient donc que,  $\forall \alpha > 0$ ,

$$\sigma_e (1 - \frac{1}{2\alpha}) \|\nabla U^\epsilon\|_{L^2(O_\epsilon^\epsilon)}^2 + \sigma_i \|\nabla U^\epsilon\|_{L^2(O_i^\epsilon)}^2 + \epsilon (\frac{1}{2} \partial_t (\|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2) + \|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2) \leq \frac{\alpha \sigma_e}{2} \|\nabla R(g)\|_{L^2(\Omega)}^2 \quad (9)$$

En choisissant maintenant  $\alpha > 0$  tel que  $(1 - \frac{1}{2\alpha}) > 0$ , on obtient que

$$\epsilon (\frac{1}{2} \partial_t (\|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2) + \|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2) \leq C \|\nabla R(g)\|_{L^2(\Omega)}^2$$

D'où d'après le lemme de Gronwall, pour  $T > 0$  fixé,

$$\epsilon \|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2 \leq \|V^\epsilon(0)\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2 + C|g|_{H^{-1/2}(\Omega)}^2 \leq C_1 \quad \forall t \in (0, T) \quad (10)$$

On en déduit alors immédiatement en réinjectant dans 9 que

$$\int_0^t \|\nabla U^\epsilon\|_{L^2(O_\epsilon^e)}^2 ds \leq C_2 T \quad \text{et} \quad \int_0^t \|\nabla U^\epsilon\|_{L^2(O_i^\epsilon)}^2 ds \leq C_3 T \quad \forall t \in (0, T)$$

D'où finalement, en appliquant pour finir l'inégalité de Poincaré à  $U^\epsilon$  sur  $O_\epsilon^e$ , on obtient que  $\forall t \in (0, T)$  :

$$\begin{cases} \epsilon \|V^\epsilon\|_{L^2(\Gamma^\epsilon)}^2 \leq C_1 \\ \int_0^t \|U^\epsilon\|_{H_0^1(O_\epsilon^e)}^2 ds \leq \tilde{C}_2 T \\ \int_0^t \|\nabla U^\epsilon\|_{L^2(O_i^\epsilon)}^2 ds \leq C_3 T \end{cases} \quad (11)$$

### 2.3.3 Convergence double échelle de $V^\epsilon$

**Proposition 4.** *Avec les notations précédentes : il existe  $\tilde{V}_0 \in L^2(\Omega \times Y)$  tel que  $\forall \phi \in L^2(\Omega, C_Y^\infty(Y))$ ,*

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon V^\epsilon(x) \phi(x, \frac{x}{\epsilon}) ds = |\Gamma| \int_{\Omega} \int_Y \tilde{V}_0(x, y) \phi(x, y) dy dx.$$

*Preuve.* On considère une fonction positive  $h_\eta \in C^\infty(Y)$  qui converge vers la mesure de Dirac  $\partial_0$  au sens des distributions. On a alors que

$$\int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon |V^\epsilon|^2 ds = \lim_{\eta \rightarrow 0} \int_{\Omega} \int_{\Omega} \epsilon h_\eta(\frac{x-y}{\epsilon}) |\tilde{V}^\epsilon(x)|^2 dx dy$$

avec  $\tilde{V}^\epsilon(x) = \chi_e(\frac{x}{\epsilon}) \tilde{U}_e^\epsilon(x) - \chi_i(\frac{x}{\epsilon}) \tilde{U}_i^\epsilon(x)$ , où on a noté  $\tilde{U}_e^\epsilon$  (resp.  $\tilde{U}_i^\epsilon$ ) l'extension à zéro de la fonction  $U|_{O_\epsilon^e}$  (resp.  $U|_{O_i^\epsilon}$ ) au domaine  $O_i^\epsilon$  (resp.  $O_\epsilon^e$ ).

On note maintenant  $\tilde{V}^\epsilon(x) = \tilde{V}^\epsilon(x) \sqrt{\int_{\Omega} \epsilon h_\eta(\frac{x-y}{\epsilon}) dy}$ . D'après 10,  $\tilde{V}^\epsilon$  est borné dans  $L^2(\Omega)$  indépendamment de  $\eta$  et de  $\epsilon$ , donc d'après le Théorème 3,  $\tilde{V}^\epsilon$  converge double-échelle vers une limite  $\tilde{V}_0 \in L^2(\Omega \times Y)$ .

Notons qu'à  $\epsilon$  fixé, on a  $\lim_{\eta \rightarrow 0} \tilde{V}^\epsilon(x) = |\Gamma| \tilde{V}^\epsilon(x)$ . Donc on a aussi que  $\tilde{V}^\epsilon$  converge double-échelle vers une limite  $\tilde{V}_0 \in L^2(\Omega \times Y)$ .  $\square$

### 2.3.4 Limites double-échelle

**Proposition 5.** *Avec les notations précédentes : il existe des fonctions  $w_e \in H^1(O_e)$ ,  $w_i \in H^1(O_i)$ ,  $w_e^1 \in L^2(O_e, H_Y^1(Y_e))$  et  $w_i^1 \in L^2(O_i, H_Y^1(Y_i))$  telles que, à une sous-suite près,*

$$\begin{cases} \chi_e(\frac{x}{\epsilon})U_e^\epsilon \longrightarrow \chi_e(y)w_e(x) \\ \chi_i(\frac{x}{\epsilon})U_i^\epsilon \longrightarrow \chi_i(y)w_i(x) \\ \chi_e(\frac{x}{\epsilon})\nabla U_e^\epsilon \longrightarrow \chi_e(y)(\nabla_x w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)) \\ \chi_i(\frac{x}{\epsilon})\nabla U_i^\epsilon \longrightarrow \chi_i(y)(\nabla_x w_i(x) + \nabla_y w_i^1(x, y)) \end{cases}$$

où le symbole  $\longrightarrow$  signifie ici "converge double-échelle vers".

*Preuve.* La preuve de la Proposition 4 utilise le fait que la fonction  $\tilde{V}^\epsilon(x) = \chi_e(\frac{x}{\epsilon})\tilde{U}_e^\epsilon(x) - \chi_i(\frac{x}{\epsilon})\tilde{U}_i^\epsilon(x)$  est bornée dans  $L^2(\Omega)$ . En combinant ce résultat avec les estimations 11, on obtient finalement

$$\begin{cases} \int_0^t \|\chi_e(\frac{x}{\epsilon})U_e^\epsilon\|_{H_0^1(\Omega)}^2 ds \leq \tilde{C}_2 T \\ \int_0^t \|\chi_i(\frac{x}{\epsilon})U_i^\epsilon\|_{H^1(\Omega)}^2 ds \leq \tilde{C}_3 T \end{cases} \quad (12)$$

D'après le Théorème 3, à une sous-suite près, on a donc que  $\chi_e(\frac{x}{\epsilon})U_e^\epsilon$  (resp.  $\chi_i(\frac{x}{\epsilon})U_i^\epsilon$ ,  $\chi_e(\frac{x}{\epsilon})\nabla U_e^\epsilon$ ,  $\chi_i(\frac{x}{\epsilon})\nabla U_i^\epsilon$ ) converge double-échelle vers  $\tau_e(x, y)$  (resp.  $\tau_i(x, y)$ ,  $\xi_e(x, y)$ ,  $\xi_i(x, y)$ )  $\in L^2(\Omega \times Y)$ . Reste à montrer que  $\tau_e, \tau_i, \xi_e$  et  $\xi_i$  ont bien la forme voulue. On a bien sûr que  $\tau_e(x, y)$  (resp.  $\tau_i(x, y)$ ,  $\xi_e(x, y)$ ,  $\xi_i(x, y)$ ) est égal à 0  $\forall y \in Y_i$  (resp.  $Y_i, Y_e$  et  $Y_i$ ).

Pour cela, on considère une fonction test  $\phi^\epsilon = \phi(x, \frac{x}{\epsilon})$ ,  $\phi \in D(\Omega, C_Y^\infty(Y))^2$ , telle que  $\forall x \in \Omega, \forall y \in Y_i, \phi(x, y) = 0$  et telle que  $\forall y \in \Gamma, \phi(x, y) \cdot n_{|\Gamma}(y) = 0$ . On obtient alors, en intégrant par partie que

$$\epsilon \int_{O_\epsilon} \nabla u_e^\epsilon \cdot \phi(x, \frac{x}{\epsilon}) dx = - \int_{O_\epsilon} u_e^\epsilon (\text{div}_y \phi(x, \frac{x}{\epsilon}) + \epsilon \text{div}_x \phi(x, \frac{x}{\epsilon})) dx.$$

En prenant la limite lorsque  $\epsilon \rightarrow 0$  :

$$\int_\Omega \int_Y \tau_e(x, y) \text{div}_y \phi(x, y) dx dy = 0.$$

$\tau_e$  ne dépend donc pas de  $y \in Y_e$  i.e. il existe une fonction  $w_e \in L^2(\Omega)$  telle que  $\tau_e(x, y) = \chi_e(y)w_e(x)$ ,  $\forall (x, y) \in \Omega \times Y$ .

Ajoutons à présent comme hypothèse sur  $\phi$  que  $div_y \phi = 0$ . On a cette fois que

$$\int_{O_\epsilon} \nabla u_e^\epsilon \cdot \phi(x, \frac{x}{\epsilon}) dx = - \int_{O_\epsilon} u_e^\epsilon div_x \phi(x, \frac{x}{\epsilon}) dx,$$

et donc

$$\int_{\Omega} \int_Y \chi_e(y) \xi_e(x, y) \phi(x, y) dx dy. = - \int_{\Omega} \int_Y \chi_e(y) w_e(x) div_x \phi(x, y) dx dy.$$

Pour  $\phi$  indépendant de  $y$ , cela garantit que  $w_e \in H^1(\Omega)$ . En intégrant le membre de droite de légalité précédente, on a finalement :

$$\int_{\Omega} \int_Y \chi_e(y) \xi_e(x, y) \phi(x, y) dx dy. = \int_{\Omega} \int_Y \chi_e(y) \nabla w_e(x) \phi(x, y) dx dy.$$

Comme l'orthogonal des fonctions à divergence nulle est exactement les gradients, il existe une fonction  $w_e^1 \in L^2(\Omega, H_Y^1(Y_e))$  telle que  $\forall (x, y) \in \Omega \times Y$ ,

$$\xi_e(x, y) = \chi_e(y) (\nabla w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)).$$

Un raisonnement similaire nous donne le même résultat pour  $\tau_i$  et  $\xi_i$ .  $\square$

### 2.3.5 Lien avec le problème homogénéisé

Nous sommes à présent suffisamment équipés pour montrer qu'en fait,  $w_e$ ,  $w_i$ ,  $w_e^1$  et  $w_i^1$  sont respectivement  $u_e^0$ ,  $u_i^0$ ,  $u_e^1$  et  $u_i^1$ , où  $(u_e^0, u_i^0)$  est la solution de 7 et où  $(u_e^1, u_i^1)$  sont de la forme donnée par l'égalité 5.

Écrivons tout d'abord la formulation variationnelle associée à notre problème initial, et intégrons-là entre 0 et  $t$ .  $\forall \phi_e^\epsilon, \phi_i^\epsilon \in D(O_e^\epsilon) \times D(O_i^\epsilon)$  :

$$\int_0^t \int_{\Omega} \sigma_e \chi_e(\frac{x}{\epsilon}) \nabla U_e^\epsilon \cdot \nabla \phi_e^\epsilon dx ds + \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_i \chi_i(\frac{x}{\epsilon}) \nabla U_i^\epsilon \cdot \nabla \phi_i^\epsilon dx ds + \quad (13)$$

$$\int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon (V^\epsilon(t, x) \phi^\epsilon(x) + \int_0^t V^\epsilon(t', x) dt' \phi^\epsilon(x)) dx = \int_0^t \int_{O_\epsilon} \sigma_e \Delta R(g) \phi_e^\epsilon(x, \frac{x}{\epsilon}) dx ds.$$

On considère dans un premier temps des fonctions tests de la forme

$$\phi_e^\epsilon(x) = \epsilon \phi_e^1(x, \frac{x}{\epsilon}), \quad \phi_i^\epsilon(x) = \epsilon \phi_i^1(x, \frac{x}{\epsilon}) \quad \text{et} \quad \phi^\epsilon(x) = \phi_e^\epsilon(x) - \phi_i^\epsilon(x).$$

avec  $(\phi_e^1, \phi_i^1) \in D(\Omega, C_Y^\infty(Y_e)) \times D(\Omega, C_Y^\infty(Y_i))$ . On obtient alors la convergence double-échelle des termes suivants :

$$\begin{aligned}
& \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_e \chi_e \left(\frac{x}{\epsilon}\right) \nabla U_e^\epsilon \cdot \nabla \phi_e^\epsilon dx ds \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (\nabla_x w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)) \nabla_y \phi_e^1(x, y) dx dy ds \\
& \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_i \chi_i \left(\frac{x}{\epsilon}\right) \nabla U_i^\epsilon \cdot \nabla \phi_i^\epsilon dx ds \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_i \chi_i(y) (\nabla_x w_i(x) + \nabla_y w_i^1(x, y)) \nabla_y \phi_i^1(x, y) dx dy ds \\
& \int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon (V^\epsilon(t, x) \phi^\epsilon(x) + \int_0^t V^\epsilon(t', x) dt' \phi^\epsilon(x)) dx \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} 0 \\
& \int_0^t \int_{O_\epsilon} \sigma_e \Delta R(g) \phi_e^\epsilon \left(x, \frac{x}{\epsilon}\right) dx ds \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} 0
\end{aligned}$$

Donc en réinjectant dans la formulation variationnelle 13, on obtient

$$\begin{aligned}
& \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (\nabla_x w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)) \phi_e^1(x, y) dx dy ds + \\
& \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_i \chi_i(y) (\nabla_x w_i(x) + \nabla_y w_i^1(x, y)) \phi_i^1(x, y) dx dy ds = 0 \quad (14)
\end{aligned}$$

Donc  $w_e^1$  et  $w_i^1$  sont de la forme

$$\begin{aligned}
w_e^1(x, y) &= \psi(y) \nabla_x w_e(x) + \tilde{w}_e^1(x) \\
w_i^1(x, y) &= \psi(y) \nabla_x w_i(x) + \tilde{w}_i^1(x) \quad (15)
\end{aligned}$$

où  $\psi$  est la solution du problème 6.

On considère dans un second temps des fonctions tests de la forme

$$\phi_e^\epsilon(x) = \phi_e(x) + \epsilon \phi_e^1 \left(x, \frac{x}{\epsilon}\right), \quad \phi_i^\epsilon(x) = \phi_i(x) + \epsilon \phi_i^1 \left(x, \frac{x}{\epsilon}\right) \quad \text{et} \quad \phi^\epsilon(x) = \phi_e^\epsilon(x) - \phi_i^\epsilon(x).$$

avec  $(\phi_e, \phi_i) \in D(O_\epsilon) \times D(O_i)$  et  $(\phi_e^1, \phi_i^1) \in D(\Omega, C_Y^\infty(Y_e)) \times D(\Omega, C_Y^\infty(Y_i))$ .

On obtient alors la convergence double-échelle des termes suivants :

$$\begin{aligned}
& \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_e \chi_e \left(\frac{x}{\epsilon}\right) \nabla U_e^\epsilon \cdot \nabla \phi_e^\epsilon dx ds \\
& \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (\nabla_x w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)) (\nabla_x \phi_e(x) + \nabla_y \phi_e^1(x, y)) dx dy ds \\
& \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_i \chi_i \left(\frac{x}{\epsilon}\right) \nabla U_i^\epsilon \cdot \nabla \phi_i^\epsilon dx ds \\
& \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_i \chi_i(y) (\nabla_x w_i(x) + \nabla_y w_i^1(x, y)) (\nabla_x \phi_i(x) + \nabla_y \phi_i^1(x, y)) dx dy ds \\
& \int_{\Gamma^\epsilon} \epsilon (V^\epsilon(t, x) \phi^\epsilon(x) + \int_0^t V^\epsilon(t', x) dt' \phi^\epsilon(x)) dx \\
& \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} |\Gamma| \int_{\Omega} \int_Y (\tilde{V}_0(t, x, y) (\phi_e(x) - \phi_i(x)) + \int_0^t \tilde{V}_0(t', x, y) dt' (\phi_e(x) - \phi_i(x))) dx \\
& \int_0^t \int_{O_\epsilon} \sigma_e \Delta R(g) \phi_e^\epsilon \left(x, \frac{x}{\epsilon}\right) dx ds \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \Delta R(g) \phi_e(x) dx ds
\end{aligned}$$



En réinjectant dans la formulation variationnelle 13, en faisant tendre  $\epsilon$  vers 0 et en utilisant 14, on obtient donc :

$$\begin{aligned} & \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (\nabla_x w_e(x) + \nabla_y w_e^1(x, y)) \nabla_x \phi_e(x) dx dy ds + \\ & \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_i \chi_i(y) (\nabla_x w_i(x) + \nabla_y w_i^1(x, y)) \nabla_x \phi_i(x) dx dy ds + \\ |\Gamma| \int_{\Omega} \int_Y (\tilde{V}_0(t, x, y) (\phi_e(x) - \phi_i(x)) + \int_0^t \tilde{V}_0(t', x, y) dt' (\phi_e(x) - \phi_i(x))) dy dx = \\ & \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \Delta R(g) \phi_e(x) dx dy ds \end{aligned}$$

Rappelons la formulation variationnelle du problème homogénéisé, intégrée entre 0 et  $t$  :

$$\begin{aligned} & |\Gamma| \int_{\Omega} (V_0(t, x, y) (\phi_e(x) - \phi_i(x)) + \int_0^t V_0(t', x, y) dt' (\phi_e(x) - \phi_i(x))) dx + \\ & \int_0^t \int_{\Omega} \tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0 \nabla \phi_e(x) dx ds + \int_0^t \int_{\Omega} \tilde{\sigma}_i \nabla u_i^0 \nabla \phi_i(x) dx ds = \int_0^t \int_{\Omega} \sigma_e \Delta R(g) \phi_e(x) dx ds \end{aligned}$$

Intéressons-nous au terme  $\int_0^t \int_{\Omega} \tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0 \nabla \phi_e(x) dx ds$ . On rappelle que

$$\tilde{\sigma}_e = \sigma_e |Y_e| + \sigma_e \int_{Y_e} -\nabla_y \psi_e(y) dy = \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (I - \nabla_y \psi_e(y)) dy$$

où  $\psi_e$  est solution de 6. On a alors :

$$\int_0^t \int_{\Omega} \tilde{\sigma}_e \nabla u_e^0 \nabla \phi_e(x) dx ds = \int_0^t \int_{\Omega} \int_Y \sigma_e \chi_e(y) (\nabla u_e^0 - \nabla_y \psi_e(y) \nabla u_e^0) \nabla \phi_e(x) dy dx ds.$$

Cette dernière observation, couplée avec le fait que  $w_e^1$  est de la forme 15, nous permet d'affirmer que  $w_e = u_e^0$  et  $w_i = u_i^0$ , puisque les deux couples  $(w_e, w_i)$  et  $(u_e^0, u_i^0)$  vérifient la même formulation variationnelle, donc sont solution du même problème. Cela nous permet de conclure sur la convergence double-échelle de  $u^\epsilon$  vers la solution du problème homogénéisé  $u^0$ .  $\square$

## 2.4 Résultats numériques

Dans l'étude théorique, on a considéré une condition électrostatique sur le saut  $v = u_{|\Gamma^+} - u_{|\Gamma^-}$  linéaire :  $C_m \partial_t v + S_m^0 v = \sigma_i \partial_n u_{|\Gamma^-}$ . Dans les simulations numériques, on remplacera le terme " $S_m^0 v$ " par un terme non-linéaire  $S_m(v)v$ , où

$$S_m(v) = \sigma_0 + \sigma_1 e^{-\left(\frac{E}{|\nabla v|}\right)^2},$$

pour coller au formalisme du modèle statique présenté en première partie et donner du sens à une comparaison.

### 2.4.1 Validation du code

On considère le même cas de figure qu'en première partie pour valider notre code. On choisit d'imposer une différence de potentiel entre les deux bords verticaux de notre domaine de 1 V (Figures 10a, 10b), puis de 6 V (Figures 10c, 10d).

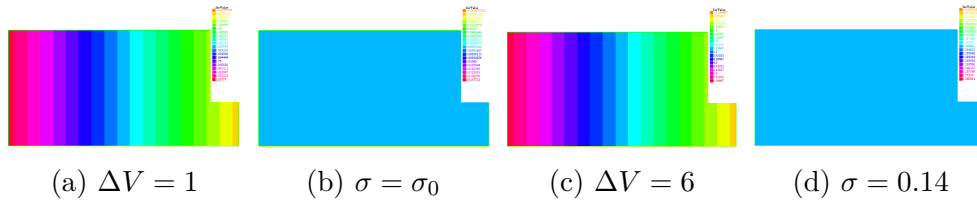


FIGURE 10 – Validation du schéma correspondant au problème homogénéisé

Le schéma converge dans les deux cas en une seule itération. Le potentiel est linéaire, et la conductivité est constante égale à  $\sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 1$  entre les deux bords (resp. constante égale à  $0.14 \gg \sigma_0$  dans le cas où  $\Delta V = 6$  entre les deux bords). Les résultats concordent tout comme en première partie avec le comportement attendu.

### 2.4.2 Résultats obtenus pour deux électrodes

On applique maintenant le schéma correspondant au problème homogénéisé à notre problème (le même qu'en première partie). On considère que la différence de potentiel entre les deux électrodes est de 1 V (resp. 6 V) pour être largement en-dessous (resp. au-dessus) du seuil d'électroporation  $E = 4.6$  V/m.

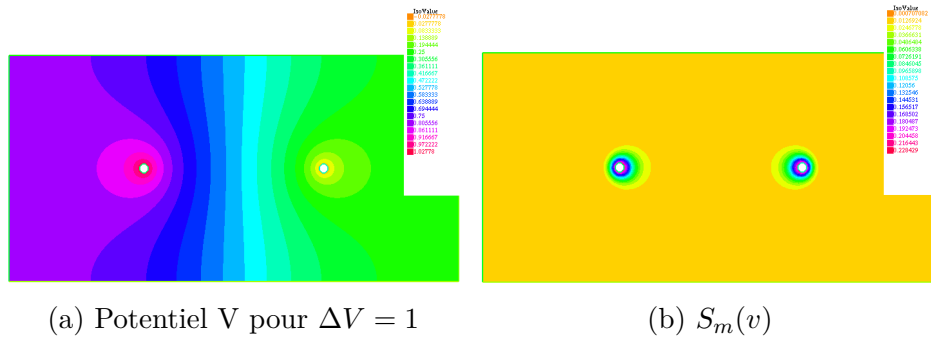


FIGURE 11 – Cas où le voltage est en-dessous du seuil d'électroporation

Sur la Figure 14b, on observe que dans le cas où le champ généré par les deux électrodes est en-dessous du seuil d'électroporation réversible, la conductivité  $S_m$  est globalement constante égale à  $\sigma_0$  sur le domaine considéré, malgré une légère augmentation constatée autour des deux électrodes.

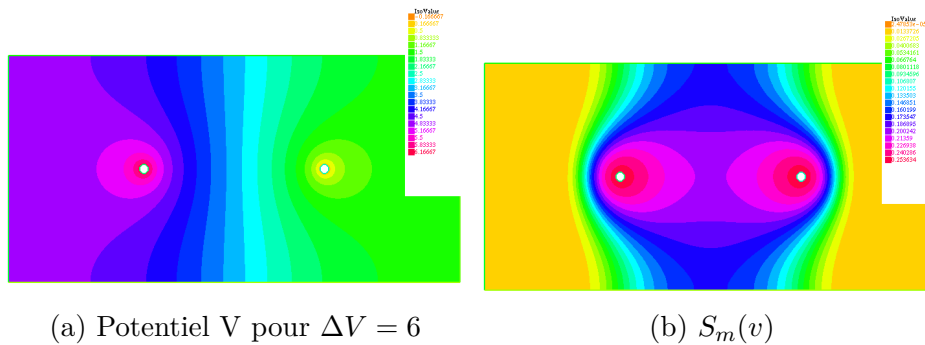


FIGURE 12 – Cas où le voltage est au-dessus du seuil d'électroporation

En revanche, sur la Figure 12b, on observe que dans le cas où le champ généré par les deux électrodes est au-dessus du seuil d'électroporation réversible, la conductivité  $S_m$  augmente sensiblement sur une zone en forme de huit autour des électrodes (en rose). Cela suggère que le tissu couvert par cette zone sera électroporé, de manière au moins réversible.

## Conclusion

Le but de notre étude était de comparer deux approches différentes en terme de modélisation du phénomène d'électroporation : le modèle statique utilisé en pratique par les ingénieurs et le modèle bi-domaine, développé par les mathématiciens à l'aide de la théorie de l'homogénéisation. Nous avons proposé deux schémas de résolution du modèle statique, que nous avons couplés pour obtenir des résultats numériques probants.

Nous avons ensuite développé un modèle bi-domaine : à partir du modèle microscopique du phénomène, nous avons utilisé la théorie de l'homogénéisation pour établir un modèle macroscopique, et établit des propriétés de convergence double-échelle qui légitiment les équations obtenues.

Dans les deux cas, un code de résolution numérique a été proposé et nous sommes maintenant à même de comparer les résultats obtenus avec les deux modèles, pour un jeu de paramètres et un domaine de travail identiques. Comme suggéré dans l'introduction, c'est la conductivité qui nous indique, selon les zones où elle augmente fortement, les zones touchées par un phénomène d'électroporation. On rappelle ci-dessous les résultats obtenus dans deux cas tests significatifs.

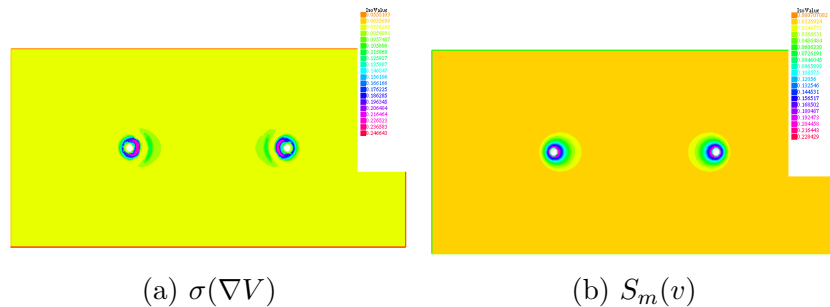


FIGURE 13 – Cas où le voltage est en-dessous du seuil d'électroporation :  $\Delta V = 1$

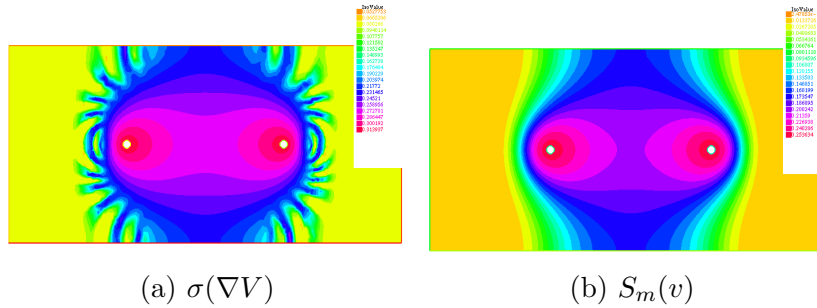


FIGURE 14 – Cas où le voltage est en-dessous du seuil d'électroporation :  $\Delta V = 6$

Les réalisations obtenues sont très proches, mais présentent des différences notables.

- Dans le cas où le voltage appliqué est en-dessous du seuil d'électroporation, on observe dans les deux cas une conductivité globalement constante malgré une légère augmentation sur le pourtour des électrodes. Dans les deux cas, la petite zone concernée est plus large face à l'électrode voisine que face au bord du tissu.
- Dans le cas où le voltage appliqué est au-dessus du seuil d'électroporation, la zone la plus touchée forme, dans les deux cas, un huit autour des électrodes. C'est la zone moyennement touchée par une augmentation de conductivité qui diffère : celle provenant du modèle statique présente des "bras", alors que celle provenant du modèle macroscopique homogénéisé est beaucoup plus lisse.
- Cette dernière observation a également des conséquences non négligeables en terme de temps de calcul. Là où l'erreur inhérente au modèle statique reste relativement élevée malgré un nombre important d'itérations, l'algorithme correspondant au second modèle converge bien plus précisément.

Dans un futur proche, on s'intéressera à l'homogénéisation d'un problème dynamique où on suppose que la conductivité est de la forme  $S_m(v) = S_0 + S_1 X(t, [u])$  où  $X$  est solution de l'équation

$$\partial_t X - d\Delta_\Gamma X = e^{-\left(\frac{E}{[u]}\right)^2} - X.$$

La difficulté de ce problème sera de déterminer quel est l'opérateur limite correspondant au laplacien surfacique  $\Delta_\Gamma$ .

## Remerciements

Je tiens à remercier Clair Poignard, pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce stage tout d'abord, mais surtout pour ses conseils, sa disponibilité et sa bonne humeur. J'ai hâte de poursuivre mes études doctorales sous sa direction à la rentrée prochaine.

Je remercie également Thierry Colin et toute l'équipe MC2 de m'avoir permis d'assister ces cinq derniers mois aux groupes de travail de l'équipe. Cela m'a permis d'avoir un panorama plus large sur les différentes problématiques et méthodes du domaine.

Je remercie l'Institut de mathématiques de Bordeaux de m'avoir accueillie de ses locaux, de m'avoir fourni un bureau ainsi qu'un ordinateur pour que je puisse travailler dans les meilleures conditions possibles.

## Références

- [1] A.IVORRA. *Tissue electroporation as a bioelectric phenomenon : basic concepts*, "Irreversible Electroporation" Ed. B. Rubinsky, 2010, pp 23-61.
- [2] M.LEGUÈBE, A.SILVE, L.M.MIR, C.POIGNARD. *Conducting and permeable states of cell membrane submitted to high voltage pulses. Mathematical and numerical studies based on experiments*, Research report INRIA RR-8496, 2014.
- [3] D.SEL, D.CUKJATI, D.BATIUSKAITE, T.SLIVNIK, L.M.MIR, D.MIKLAVCIC. *Sequential Finite Element Model of Tissue Electroporation*, IEEE Transactions on biomedical engineering, VOL. 52, NO. 5, 2005.
- [4] A.IVORRA, M.GENESCA, A.SOLA, L.PALACIOS, R.VILLA, G.HOTTER, J.AGUILO. *Bioimpedance dispersion width as a parameter to monitor living tissues*, *Physiol. Meas.* **26** S165-S173, 2005.
- [5] A.IVORRA, B.AL-SAKERE, B.RUBINSKY, L.M.MIR. *In vivo electrical conductivity measurements during and after tumor electroporation : conductivity changes reflect the treatment outcome*, *Phys. Med. Biol.* **54** 5949-5963, 2009.

- [6] D.CUKJATI, D.BATIUSKAITE, F.ANDRÉ, D.MIKLAVCIC, L.M.MIR. *Real time electroporation control for accurate and safe in vivo non-viral gene therapy*, Bioelectrochemistry **70** 501-507, 2007.
- [7] M.PENNACCHIO, G.SAVARÉ, P.C.FRANZONE. *Multiscale modeling for the bioelectric activity of the heart*, SIAM J. Math. Anal. Vol. 37, NO. 4, 2006, pp. 1333-1370.
- [8] P.C.FRANZONE, G.SAVARÉ. *Degenerate evolution systems modeling the cardiac electric field at micro and macroscopic level*, "Evolution Equations, Semigroups and functional analysis", 2002, pp. 49-78.
- [9] J.C.NEU, W.KRASSOWSKA. *Homogenization of Syncytial Tissues*, Critical Reviews in Biomedical Engineering, 21(2) : 137-199 1993.
- [10] G.ALLAIRE. *Homogenization and two-scale convergence*, SIAM J. Math. Anal. Vol. 23, NO. 6, 1992, pp. 1482-1518.
- [11] O.KAVIAN, M.LEGUÈBE, C.POIGNARD, L.WEYNANS. *"Classical" Electroporabilization Modeling at the Cell Scale*, Journal of Mathematical Biology Vol. 68, Issue 1-2, 2014, pp. 235-265.
- [12] M.AMAR, D.ANDREUCCI, P.BISEGNA, R.GIANNI. *On a hierarchy of models for electrical conduction in biological tissues*, Math. Meth. Appl. Sci. **29** 2006, pp. 767-787.
- [13] N.KIELBASIEWICZ. *Introduction à FreeFem++*, source internet 2007.
- [14] M.KALLEL. *Introduction à FreeFem++*, source internet 2008.