

Modélisation des échanges de calcium dans le rein

Nicolas Seguin

Irmar, université de Rennes 1, France

Journées mathématiques et entreprises
13 avril 2018

Contexte de la collaboration

Aurélie Edwards

Laboratoire de génomique, physiologie et physiopathologie rénales

Centre de Recherche des Cordeliers, UPMC–Paris 6

- Phénomènes physiologiques : échanges ioniques dans le rein (humain, rat)
- Modèles stationnaires : transport (sang, urine. . .) & échanges ioniques
- Méthodes de résolution : différences finies et méthodes de type Newton
→ Problèmes de convergence (état initial, linéarisation. . .)

Contexte de la collaboration

Aurélie Edwards

Laboratoire de génomique, physiologie et physiopathologie rénales

Centre de Recherche des Cordeliers, UPMC–Paris 6

- Phénomènes physiologiques : échanges ioniques dans le rein (humain, rat)
- Modèles stationnaires : transport (sang, urine...) & échanges ioniques
- Méthodes de résolution : différences finies et méthodes de type Newton
→ Problèmes de convergence (état initial, linéarisation...)

Benoît Perthame, N.S.

Laboratoire Jacques-Louis Lions, UPMC–Paris 6

- Modélisation, approximation numérique...

Contexte de la collaboration

Aurélie Edwards

Laboratoire de génomique, physiologie et physiopathologie rénales

Centre de Recherche des Cordeliers, UPMC–Paris 6

- Phénomènes physiologiques : échanges ioniques dans le rein (humain, rat)
- Modèles stationnaires : transport (sang, urine. . .) & échanges ioniques
- Méthodes de résolution : différences finies et méthodes de type Newton
→ Problèmes de convergence (état initial, linéarisation. . .)

Benoît Perthame, N.S.

Laboratoire Jacques-Louis Lions, UPMC–Paris 6

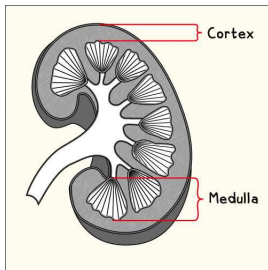
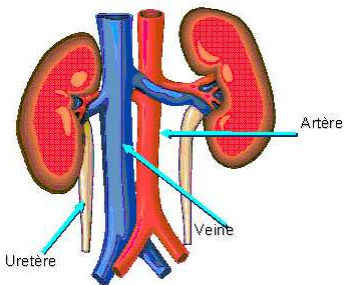
- Modélisation, approximation numérique. . .

Projet Emergence 2010–2013 (UPMC–Paris 6) : thèse de Magali Tournus

*Modèles d'échanges ioniques dans le rein :
théorie, analyse asymptotique et applications numériques*

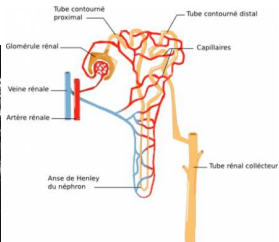
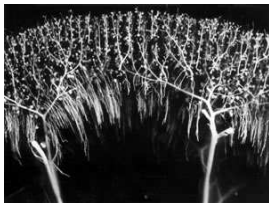
Description du rein

- La composition du sang doit rester constante dans le corps
- Les apports dus à la nourriture varient (au cours du temps, par individu. . .)
- Effet homéostatique du rein :
 - maintien de l'équilibre par des mécanismes physiologiques
 - le sang passe dans le rein (artère vers veine)
 - mécanismes de filtration par échange pariétaux
 - urine : eau et solutés filtrés



Description du rein

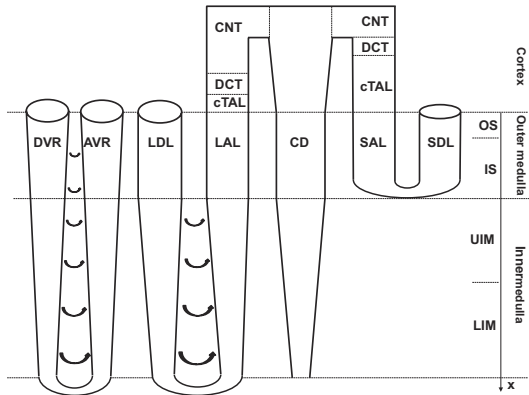
- Ensemble de tubes en forme de U
- Échanges pariétaux entre les tubes (tubules ou vasa recta)
- Urine récupérée via des canaux collecteurs



Modélisation du rein : géométrie

[Tournus et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013]

DVR	Vasa recta descendant (sang)	AVR	Vasa recta ascendant (sang)
LDL	tubule long descendant (eau)	LAL	tubule long ascendant (eau)
SDL	tubule court descendant (eau)	SAL	tubule court ascendant (eau)
CD	canal collecteur (urine)		



Modélisation du rein : équations

[Tournus et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013]

Remplacement des modèles stationnaires par un modèle dynamique + temps long

Vecteur des concentrations de solutés par tube	\mathbf{c}
Vecteur des concentrations de solutés dans l'interstitium	\mathbf{c}_{int}
Vecteur des flux d'eau dans les tubes	\mathbf{f}
Transferts pariétaux entre les tubes et l'interstitium	\mathbf{s} , \mathbf{t} et \mathbf{s}_{int}

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t \mathbf{c} + \partial_x (A(\mathbf{f}, x) \mathbf{c}) = \mathbf{s}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}, x) \quad x \in (0, L) \\ \partial_t \mathbf{c}_{\text{int}} = \mathbf{s}_{\text{int}}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}, x) \\ \partial_x \mathbf{f} = \mathbf{t}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}), \\ + \text{conditions aux limites,} \end{array} \right.$$

Relations de conservation

$$\mathbf{s}_{\text{int}} + \sum_{\alpha \in \{\text{tubes}\}} \mathbf{s}_{\alpha} = 0 \quad \text{et} \quad \sum_{\alpha \in \{\text{tubes}\}} \mathbf{t}_{\alpha} = 0.$$

Modélisation du rein : buts du projet

Projet Emergence 2010–2013 (UPMC–Paris 6) : thèse de **Magali Tournus**

*Modèles d'échanges ioniques dans le rein :
théorie, analyse asymptotique et applications numériques*

Encadrement :

- **Aurélié Edwards**, Centre de Recherche des Cordeliers, UPMC–Paris 6
- **Benoît Perthame**, N.S. Laboratoire Jacques-Louis Lions, UPMC–Paris 6

Buts du projet :

- Compréhension du modèle dynamique et approximation numérique
- Analyse de sensibilité : concentrations en calcium
- Existence d'un gradient osmotique dû à la forme en U des tubes

Publications issues du projet

M. Tournus, *Modèles d'échanges ioniques dans le rein : théorie, analyse asymptotique et applications numériques*, **Thèse de doctorat**, 2013

- M. Tournus, A. Edwards, N. Seguin, B. Perthame, *Analysis of a simplified model of the urine concentration mechanism*, **Netw. Heterog. Media**, 2012
- A. Edwards, N. Seguin and M. Tournus, *A finite volume scheme for a kidney nephron model*, **ESAIM : Proc.**, 2012
- M. Tournus, *An asymptotic study to explain the role of active transport in models with countercurrent exchangers*, **SeMA Journal**, 2012
- M. Tournus, N. Seguin, B. Perthame, S. R. Thomas, A. Edwards, *A model of calcium transport along the rat nephron*, **American Journal of Physiology, Renal Physiology**, 2013
- B. Perthame, N. Seguin, M. Tournus, *A simple derivation of BV bounds for inhomogeneous relaxation systems*, **Commun. Math. Sci.**, 2014
- N. Seguin, M. Tournus, *Asymptotic preserving discretisation of a Jin–Xin model with implicit equilibrium manifold on a bounded domain*, **In preparation**

Principes de l'approche

Construction de modèles simplifiés

- Caractère bien posé : existence, unicité, stabilité. . .
- Approximation numérique (robustesse, rapidité, fiabilité. . .)

Reproduction de phénomènes particuliers

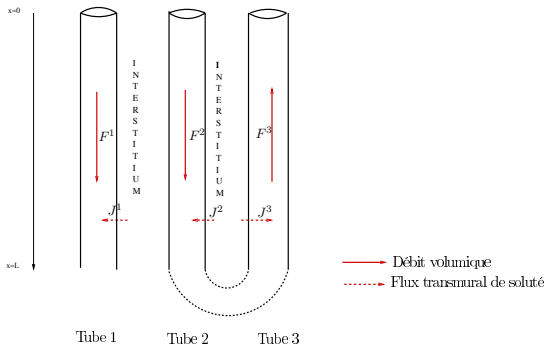
- **Attention.** Pas de mesure expérimentale disponible!!!
- Compréhension des effets prépondérants
- Théoriquement : solutions particulières, comportements asymptotiques
- Numériquement : efficacité, “interaction” numérique/asymptotique

Sur le modèle complet

- Flexibilité et robustesse de l'approche
 - Extension de la méthode numérique
 - Étude phénoménologique
- Analyse de sensibilité. . .

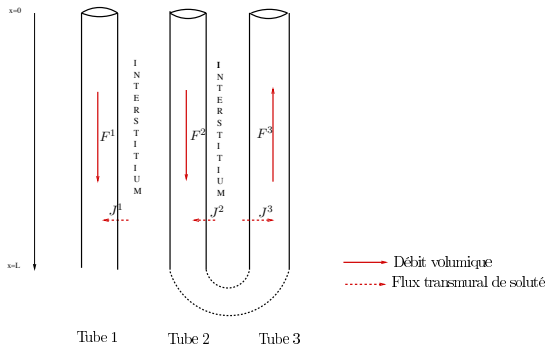
Le modèle à 3 tubes

- Tubes imperméables à l'eau
- Diffusion des solutés à travers les tubes
- Transport actif : une pompe extrait le soluté du tube 3 vers l'interstitium
- Pas d'accumulation de soluté dans l'interstitium



Le modèle à 3 tubes

- C_k, C_{int} concentration dans le tube k , dans l'interstitium
 F_k vitesse dans le tube k (constante par tube) = $(1, 1, -1)$
 J_k flux de soluté entre le tube k et l'interstitium
 $P(C_3, x)$ transport actif dans le tube 3



Le modèle à 3 tubes

Modèle dynamique :

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t C_1 + \partial_x C_1 = J_1(C_{\text{int}}, C_1) \\ \partial_t C_2 + \partial_x C_2 = J_2(C_{\text{int}}, C_2) \\ \partial_t C_3 - \partial_x C_3 = J_3(C_{\text{int}}, C_3) - P(C_3, x) \\ J_1(C_{\text{int}}, C_1) + J_2(C_{\text{int}}, C_2) + J_3(C_{\text{int}}, C_3) = 0 \\ C_1(t, 0) = C_1^{\text{in}}, \quad C_2(t, 0) = C_2^{\text{in}}, \quad C_3(t, L) = C_2(t, L) \end{array} \right.$$

C_k, C_{int} concentration dans le tube k , dans l'interstitium
 F_k vitesse dans le tube k (constante par tube) = $(1, 1, -1)$
 J_k flux de soluté entre le tube k et l'interstitium
 $P(C_3, x)$ transport actif dans le tube 3

Le modèle à 3 tubes : résultats mathématiques

Modèle dynamique :

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t C_1 + \partial_x C_1 = J_1(C_{\text{int}}, C_1) \\ \partial_t C_2 + \partial_x C_2 = J_2(C_{\text{int}}, C_2) \\ \partial_t C_3 - \partial_x C_3 = J_3(C_{\text{int}}, C_3) - P(C_3, x) \\ J_1(C_{\text{int}}, C_1) + J_2(C_{\text{int}}, C_2) + J_3(C_{\text{int}}, C_3) = 0 \\ C_1(t, 0) = C_1^{\text{in}}, \quad C_2(t, 0) = C_2^{\text{in}}, \quad C_3(t, L) = C_2(t, L) \end{array} \right.$$

Résultats

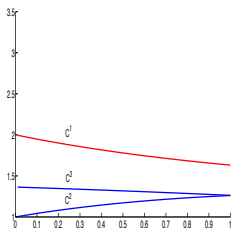
- Existence et unicité de la solution (positive) du **modèle dynamique**.
- Existence et unicité de la solution (positive) du **modèle stationnaire**.
- **Convergence quand $t \rightarrow +\infty$** de la solution dynamique vers la solution

Le modèle à 3 tubes : le rôle de la pompe

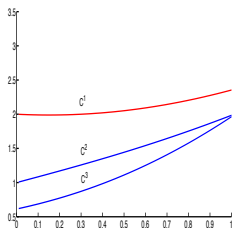
Terme de pompe de type Michaëlis–Menten :

$$P(C_3, x) = V_m(x) \frac{C_3}{C_3 + 1}$$

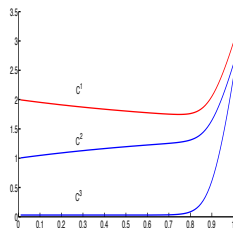
avec V_m tel que $0 \leq P(C_3, x) \leq P_{\max}$ et $P(0, x) = 0$.



$V_m = 0$



$V_m = 5$



$V_m = 50$

Concentration maximale au bas du U : gradient osmotique

Analyse asymptotique quand $V_m \rightarrow +\infty$.

Le modèle à 2 tubes

(Après simplifications, adimensionnement et changements de variables...)

- Modèle à deux tubes couplés
- Présence du gradient osmotique : homéostasie vs condition limite
- Résolution numérique précise du gradient osmotique pour tout V_m

Notations : $\varepsilon \approx 1/V_m$, concentrations $(u_\varepsilon, v_\varepsilon)$:

$$\begin{cases} \partial_t u_\varepsilon + \partial_x u_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (h(v_\varepsilon) - u_\varepsilon) \\ \partial_t v_\varepsilon - \partial_x v_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (u_\varepsilon - h(v_\varepsilon)) \end{cases} \quad x \in [0, 1], t > 0,$$

+ conditions aux limites :

$$u_\varepsilon(t, 0) = u_l \quad \text{et} \quad v_\varepsilon(t, 1) = \alpha u_\varepsilon(t, 1) \quad (0 < \alpha \leq 1)$$

- Solution stationnaire ($t \rightarrow +\infty$), asymptotique $\varepsilon \rightarrow 0$
- Présence d'un gradient osmotique : $\{h(v) = u\} \cap \{v = \alpha u\} = \emptyset$

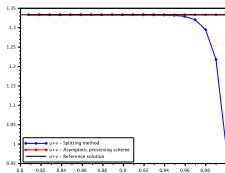
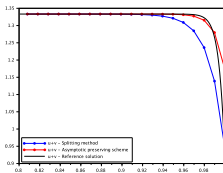
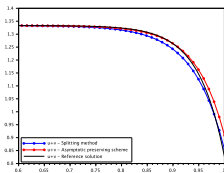
Le modèle à 2 tubes : résolution numérique

$$\begin{cases} \partial_t u_\varepsilon + \partial_x u_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (h(v_\varepsilon) - u_\varepsilon) \\ \partial_t v_\varepsilon - \partial_x v_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (u_\varepsilon - h(v_\varepsilon)) \end{cases} \quad x \in [0, 1], t > 0,$$

+ conditions aux limites :

$$u_\varepsilon(t, 0) = u_l \quad \text{et} \quad v_\varepsilon(t, 1) = \alpha u_\varepsilon(t, 1) \quad (0 < \alpha \leq 1)$$

Construction d'un schéma numérique compatible avec l'asymptotique $\varepsilon \rightarrow 0$



Modélisation du rein : modèle complet

[Tournus et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013]

Retour sur le modèle complet :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbf{c} + \partial_x (A(\mathbf{f}, x)\mathbf{c}) = \mathbf{s}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}, x) & x \in (0, L) \\ \partial_t \mathbf{c}_{\text{int}} = \mathbf{s}_{\text{int}}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}, x) \\ \partial_x \mathbf{f} = \mathbf{t}(\mathbf{c}, \mathbf{c}_{\text{int}}), \\ + \text{conditions aux limites,} \end{cases}$$

$$\mathbf{s}_{\text{int}} + \sum_{\alpha \in \{\text{tubes}\}} \mathbf{s}_{\alpha} = 0 \quad \text{et} \quad \sum_{\alpha \in \{\text{tubes}\}} \mathbf{t}_{\alpha} = 0.$$

- Méthode numérique robuste
(convergence vers le même état stationnaire quelque soit l'état initial)
- Présence d'un gradient de calcium dans l'interstitium
- Analyse de sensibilité (réabsorption d'eau et NaCl)
- ...