

Convergence vers l'état stationnaire d'un modèle simplifié du mécanisme de concentration urinaire



Magali Tournus

UPMC Univ 06, UMR 7598, Laboratoire J.L. Lions, F-75005 Paris, France

encadrée par Aurélie Edwards, Benoit Perthame et Nicolas Seguin (UPMC Paris)

Introduction

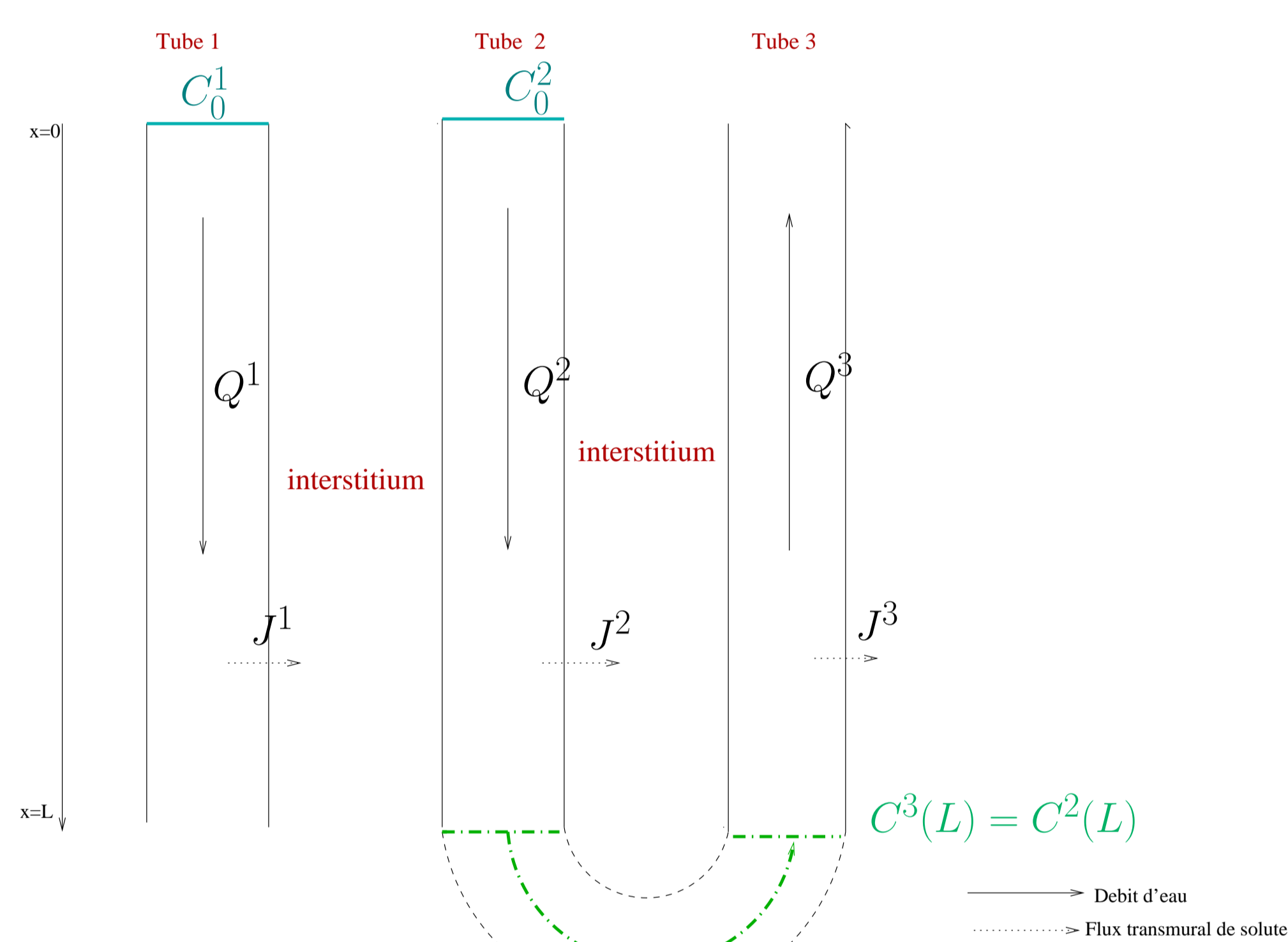
- Le rein est l'organe qui régule l'homéostasie du sang, c'est à dire qu'il maintient constante la concentration en les différents solutés dissous, malgré la variabilité de l'environnement. Pour cela, il produit un filtrat, l'urine, qui est éliminé par l'organisme. Si la concentration d'un soluté S est trop élevée dans le sang, le filtrat produit sera fortement concentré en S .
- Au cours du phénomène de concentration urinaire, le filtrat circule dans des tubes parallèles ayant une architecture à contre-courant et qui baignent dans un interstitium commun. On étudie un modèle 1D dynamique constitué de 3 tubes $i = 1, 2, 3$, et on essaie de déterminer l'évolution des concentrations C^i en un soluté donné dans chaque tube i et dans l'interstitium C^{int} .

Le modèle

Le mouvement du soluté est régi par la diffusion et le transport actif (via une pompe dans le tube 3).

Les hypothèses simplificatrices :

- Les parois des tubes sont imperméables à l'eau, donc le fluide a un débit constant Q^i ,
- il n'y a pas d'accumulation de soluté dans l'interstitium.



$$\begin{cases} \pi(R^1(x))^2 \frac{\partial C^1}{\partial t}(t, x) + Q^1 \frac{\partial C^1}{\partial x}(t, x) = J^1(t, x), & x \in [0, L], \\ \pi(R^2(x))^2 \frac{\partial C^2}{\partial t}(t, x) + Q^2 \frac{\partial C^2}{\partial x}(t, x) = J^2(t, x), & x \in [0, L], \\ \pi(R^3(x))^2 \frac{\partial C^3}{\partial t}(t, x) + Q^3 \frac{\partial C^3}{\partial x}(t, x) = J^3(t, x), & x \in [0, L], \\ C^1(0) = C_0^1, & C^2(0) = C_0^2, & C^3(L) = C^2(L), \end{cases}$$

avec les flux transmurales donnés par

$$\begin{aligned} J^1(t, x) &= 2\pi R^1(x) P^1(x) (C^{int}(t, x) - C^1(t, x)), \\ J^2(t, x) &= 2\pi R^2(x) P^2(x) (C^{int}(t, x) - C^2(t, x)), \\ J^3(t, x) &= 2\pi R^3(x) P^3(x) (C^{int}(t, x) - C^3(t, x)) - F(C^3(t, x), x), \end{aligned}$$

R^i = rayon du tube i ,

P^i = perméabilité au soluté du tube i ,

$F(C^3, x) > 0$ = transport actif (terme non-linéaire),

et la condition de non-accumulation

$$J^1(t, x) + J^2(t, x) + J^3(t, x) = 0.$$

En variables adimensionnées, le système dynamique devient, pour $t \geq 0$ et $x \in [0, L]$,

$$\begin{cases} \frac{\partial C^1}{\partial t} + \frac{\partial C^1}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^1, \\ \frac{\partial C^2}{\partial t} + \frac{\partial C^2}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^2, \\ \frac{\partial C^3}{\partial t} - \frac{\partial C^3}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^3 - F(C^3, x), \end{cases} \quad (1)$$

et le système stationnaire

$$\begin{cases} \frac{\partial C^1}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^1, \\ \frac{\partial C^2}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^2, \\ -\frac{\partial C^3}{\partial x} = \frac{1}{3} [C^1 + C^2 + C^3 + F(C^3, x)] - C^3 - F(C^3, x). \end{cases} \quad (2)$$

Propriétés mathématiques du modèle

On s'intéresse à l'état du système à l'équilibre. Pour cela, on commence par déterminer l'espace dans lequel (1) est bien posé. La difficulté vient des conditions aux limites et du fait qu'il n'y ait pas de quantité préservée. On a besoin d'hypothèses sur la non-linéarité, que l'on justifie physiologiquement,

$$F(C^3, x) \geq 0, \quad F(0, x) = 0, \quad \exists \mu C^\infty | 0 \leq F_C(C^3, x) \leq \mu(x). \quad (3)$$

Signification physiologique :

- Le transport actif se fait de l'intérieur du tube 3 vers l'interstitium
- Pas de soluté dans le tube 3 \Rightarrow Pas de transport actif
- Le terme de transport actif est d'autant plus grand que la concentration dans le tube 3 est élevée, mais il peut y avoir saturation et sur la condition initiale

$$C^i(t=0) \geq 0, \quad C^i(t=0) \in L^1(0, L), \quad \frac{d}{dx} C^i(t=0) \in L^1(0, L). \quad (4)$$

Théorème 1 (Existence et unicité du problème dynamique-principe de contraction). Sous les hypothèses (3) and (4), (1) admet une unique solution faible dans $BV([0, L] \times [0, T])$. Soient $C(x, 0)$ et $\tilde{C}(x, 0)$ deux conditions initiales, alors, les solutions faibles vérifient le principe de contraction

$$\begin{aligned} \int_0^L [|C^1 - \tilde{C}^1| + |C^2 - \tilde{C}^2| + |C^3 - \tilde{C}^3|](x, t) dx \\ \leq \int_0^L [|C^1 - \tilde{C}^1| + |C^2 - \tilde{C}^2| + |C^3 - \tilde{C}^3|](x, 0) dx. \end{aligned}$$

Idee de la démonstration pour l'existence :

- Existence d'une solution à un schéma semi-discret en espace de pas Δ_x (EDO) au système (1)
- Cette solution est bornée indépendamment de Δ_x dans BV
- Injection compacte $BV([0, T] \times [0, L]) \subset L^1([0, T] \times [0, L]) \Rightarrow$ Extraction d'une sous-suite convergente vers C .
- La limite C est solution faible de (1).

Idee de la démonstration pour la contraction :

- Si C et \tilde{C} sont 2 solutions du problème dynamique, on pose

$$d^i(x, t) := |C^i(x, t) - \tilde{C}^i(x, t)|, \quad i = 1, 2, 3.$$

$$G(x, t) := |F(C^3(x, t), x) - F(\tilde{C}^3(x, t), x)| \leq \mu(x) d^3(x, t).$$

- On soustrait l'équation sur \tilde{C} à celle sur C . On multiplie chaque ligne du système obtenu par $\text{sign}(C^i(x, t) - \tilde{C}^i(x, t))$ On obtient

$$\begin{cases} \frac{\partial d^1}{\partial t} + \frac{\partial d^1}{\partial x} \leq -\frac{2}{3} d^1 + \frac{1}{3} (d^2 + d^3 + G), \\ \frac{\partial d^2}{\partial t} + \frac{\partial d^2}{\partial x} \leq -\frac{2}{3} d^2 + \frac{1}{3} (d^1 + d^3 + G), \\ \frac{\partial d^3}{\partial t} - \frac{\partial d^3}{\partial x} \leq -\frac{2}{3} (d^3 + G) + \frac{1}{3} (d^2 + d^1). \end{cases}$$

- En sommant les lignes et en intégrant sur $[0, L]$,

$$\frac{d}{dt} \int_0^L [d^1 + d^2 + d^3] dx \leq -d^1(L, t) - d^3(0, t) \leq 0.$$

Le principe de contraction nous donne l'unicité.

On montre ensuite que si la condition initiale est une sous-solution ou une sur-solution, la solution est en tout point une fonction monotone du temps, ce qui nous permet d'avoir dans ce cas la convergence vers l'état stationnaire dont on montre l'existence indépendamment par un argument de point fixe. On explique ensuite que l'on peut encadrer toute condition initiale entre une sous- et une sur-solution, ce qui nous donne

Théorème 2. Sous les hypothèses (3) et (4), la solution C du problème dynamique converge vers l'unique solution \bar{C} du problème stationnaire dans L^1 ,

$$\|C(x, t) - \bar{C}(x)\|_{L^1} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0.$$

Dans le cas où la non-linéarité est petite, la relaxation vers l'équilibre est exponentielle

$$\|C(x, t) - \bar{C}(x)\|_{L^1(\phi)} \leq e^{-\eta t} \|C(x, 0) - \bar{C}(x)\|_{L^1(\phi)}.$$

Dans la dernière partie du théorème 2, ϕ est le premier vecteur propre de l'opérateur stationnaire linéarisé, et on montre le résultat par des arguments spectraux.

Simulations numériques

On utilise une non-linéarité de type Michaëlis-Menten

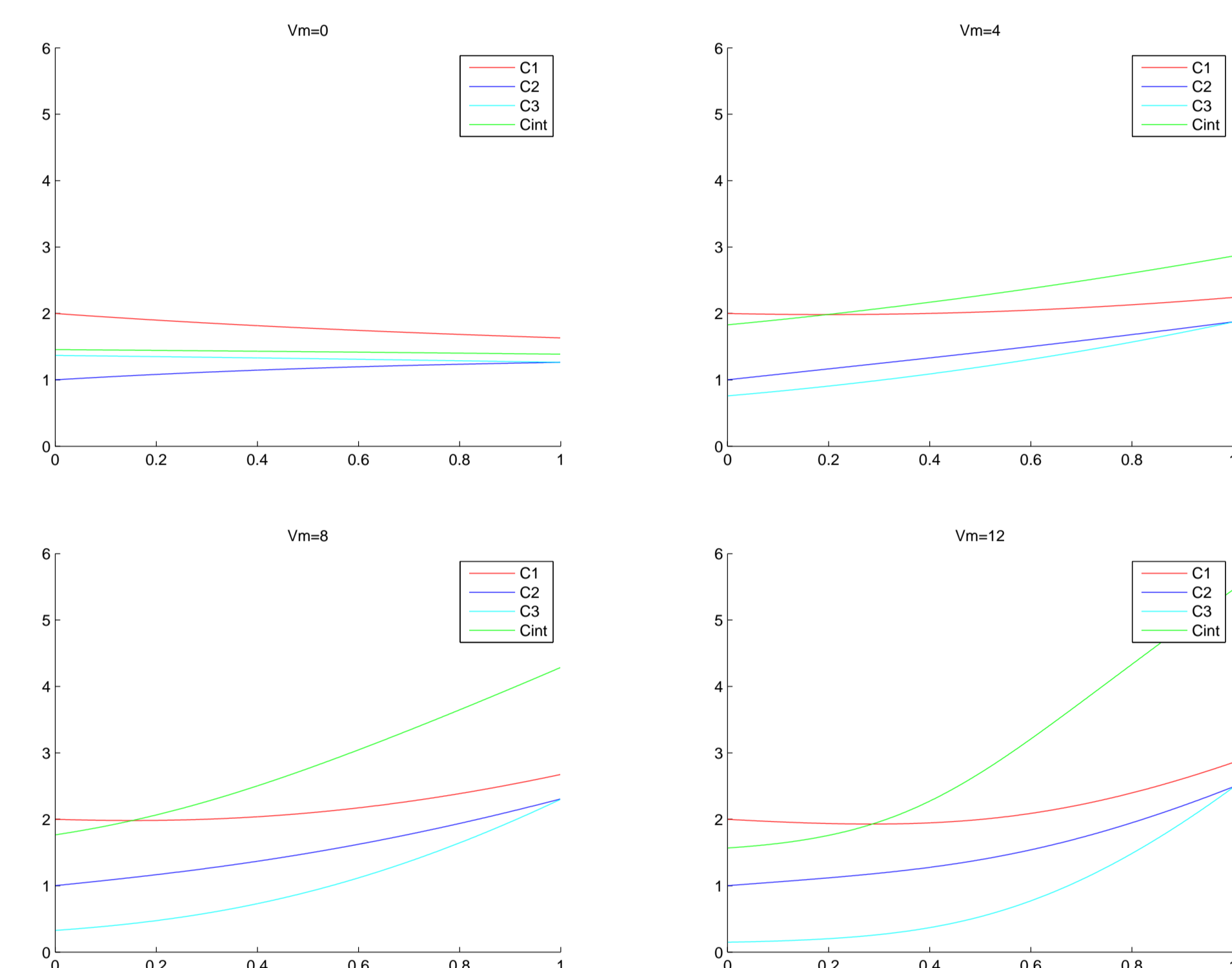
$$F(C^3, x) = V_m(x) \frac{C^3}{1 + C^3}.$$

Puisque qu'on atteint l'équilibre en partant de n'importe quelle condition initiale, on utilise un algorithme dynamique que l'on laisse évoluer jusqu'à la solution stationnaire. Dans les simulations, les paramètres sont constants en espace. On utilise un schéma de type volumes finis, décentré amont. Pour préserver la positivité, on introduit la condition CFL :

$$\Delta t \leq \frac{3\Delta x}{3 + 2\Delta x + 2\Delta x V_m}.$$

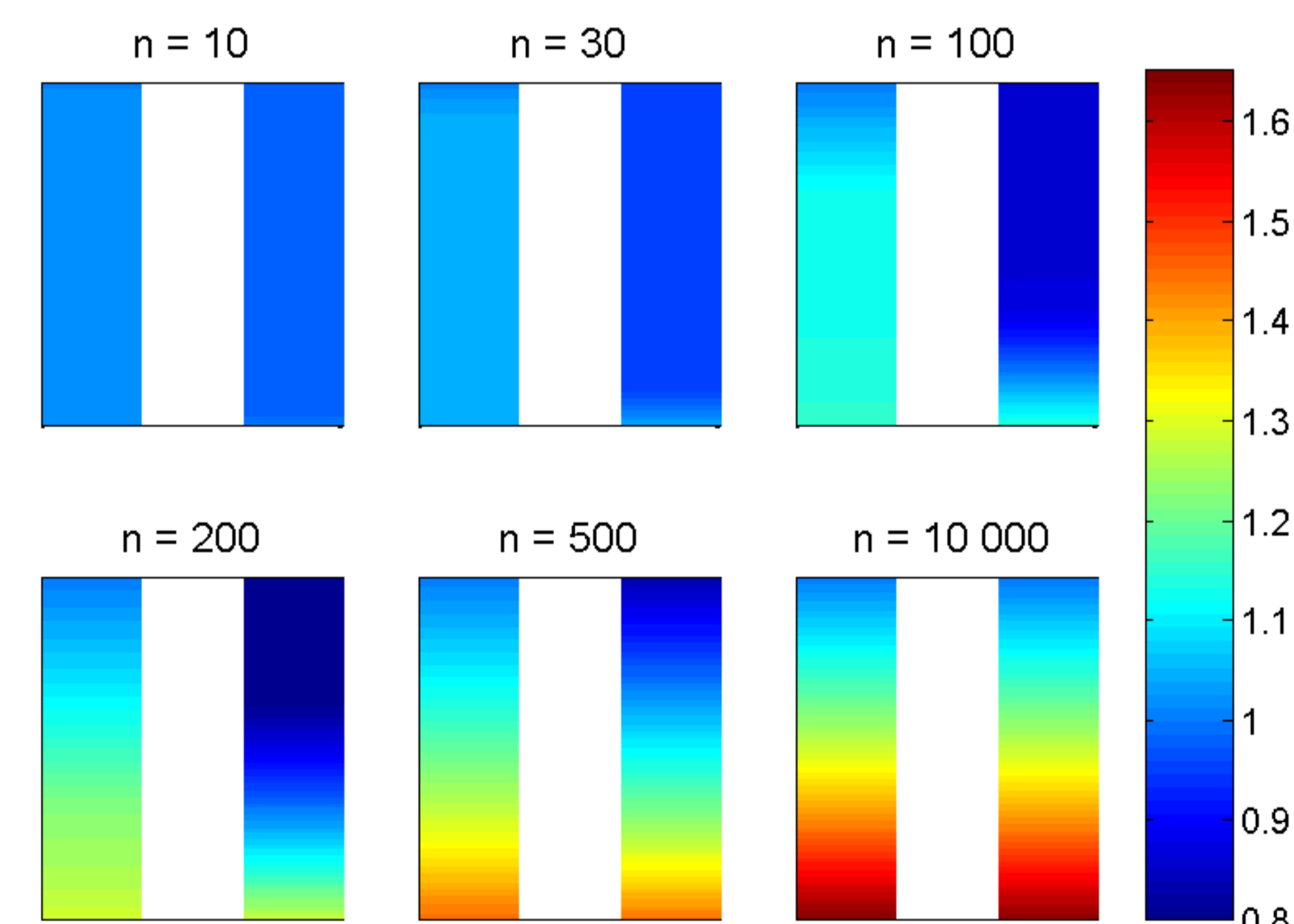
Le rôle de la pompe

Profil des concentrations à l'équilibre. Plus la pompe a un seuil V_m élevé, plus la concentration en L est élevée dans les 3 tubes et le compartiment interstitiel, ce qui mesure la performance du mécanisme de concentration.



Le rôle du contre-courant-visualisation dynamique

On fixe V_m . Pour visualiser l'établissement du gradient de concentration, on considère 2 tubes à contre-courant (les tubes 2 et 3) dans lesquels la concentration à l'état initial ($n = 0$) est choisie uniforme : $C^2 \equiv C^3 \equiv C_0^2 = 1$, et on laisse évoluer le système jusqu'à l'état d'équilibre ($n = 10000$).



Perspectives

Cette modélisation simplifiée du fonctionnement du rein nous donne une structure mathématique intéressante et est une première étape à l'étude d'un modèle plus réaliste. On aimerait également s'intéresser au comportement du système dans certains cas asymptotiques pour les paramètres.

Références

- [1] Benoit Perthame. Transport equations in biology, 2007.
- [2] J. L. Stephenson. Urinary concentration and dilution : Models, *Handbook of Physiology, Section 8, Renal Physiology*, 1992.