

# Un schéma de type volumes finis pour un modèle de croissance tissulaire

Alexandre Uzureau

Journées du GDR Calcul, 05 Juillet 2011



Laboratoire de  
Mathématiques  
Jean  
Leray

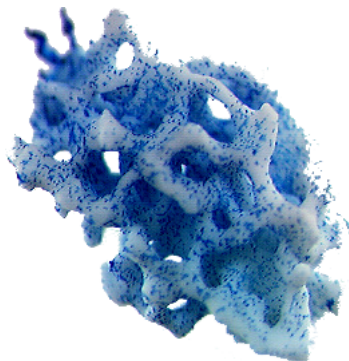
UMR 6629 - Nantes

# Plan

- 1 Le contexte de cette étude
- 2 Le modèle mathématique
- 3 Un schéma numérique
- 4 Des simulations numériques

# Pourquoi ces recherches ?

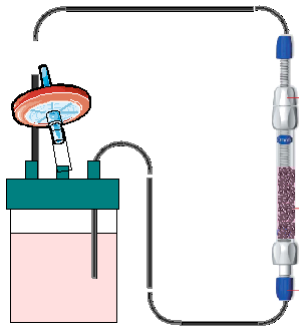
Matrice de synthèse



- 1 Fractures osseuses non cicatrisables

# Pourquoi ces recherches ?

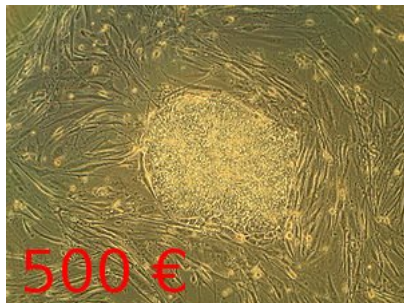
Un bioréacteur



- 1 Fractures osseuses non cicatrisables
- 2 Projet de génération osseuse ex vivo

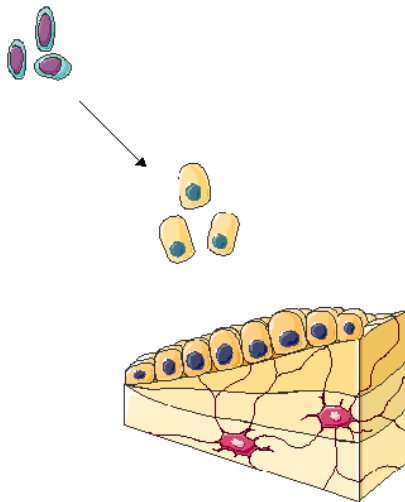
# Pourquoi ces recherches ?

## Cellules souches



- 1 Fractures osseuses non cicatrisables
- 2 Projet de génération osseuse ex vivo
- 3 Expériences très coûteuses

# Les quantités observées



- 1 Les cellules souches mésenchymateuses
- 2 Le facteur de croissance ostéogénique
- 3 Les ostéoblastes
- 4 La matrice osseuse

# Les équations mises à l'échelle

Évolution des concentrations en temps et en espace :  $t \in [0, T]$  et  $x \in \Omega$

## Concentration en cellules souches

$$\partial_t s - \operatorname{div} \left( \underbrace{D(m) \nabla s}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{V(m) \chi(s) \nabla m}_{\text{Transport}} \right) = f_1(s, m, g)$$

## Concentration en ostéoblastes

$$\partial_t b = f_2(s, b, m, g)$$

# Les équations mises à l'échelle

Évolution des concentrations en temps et en espace :  $t \in [0, T]$  et  $x \in \Omega$

## Concentration en cellules souches

$$\partial_t s - \operatorname{div} \left( \underbrace{D(m) \nabla s}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{V(m) s^\alpha (1-s)^\beta \nabla m}_{\text{Transport}} \right) = \underbrace{\frac{\alpha_1}{\beta_1^2 + m^2} m s (1-s)}_{\text{Mitose}} - \underbrace{\frac{\gamma_1}{\eta_1 + g} g s}_{\text{Différenciation}}$$

## Concentration en ostéoblastes

$$\partial_t b = \underbrace{\frac{\alpha_2}{\beta_2^2 + m^2} m b (1-b)}_{\text{Mitose}} + \rho \underbrace{\frac{\gamma_1}{\eta_1 + g} g s}_{\text{Différenciation}} - \underbrace{\delta_2 b}_{\text{Mort}}$$



# Les équations mises à l'échelle

## Densité de la matrice osseuse

$$\partial_t m = f_3(b, m)$$

## Concentration en facteur de croissance

$$\partial_t g - \underbrace{\operatorname{div}(D_g \nabla g)}_{\text{Diffusion}} = f_4(b, g)$$

Bailon-Plaza, A., et Van Der Meulen, M.C.H. : **A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing**, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 212, Elsevier, 191-209, 2001

# Les équations mises à l'échelle

## Densité de la matrice osseuse

$$\partial_t m = \underbrace{\lambda(1 - \kappa m) b}_{\text{Synthèse}}$$

## Concentration en facteur de croissance

$$\partial_t g - \underbrace{\operatorname{div}(D_g \nabla g)}_{\text{Diffusion}} = \underbrace{\frac{\gamma_2}{(\eta_2 + g)^2} gb}_{\text{Production}} - \underbrace{\delta g}_{\text{Mort}}$$

Bailon-Plaza, A., et Van Der Meulen, M.C.H. : **A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing**, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 212, Elsevier, 191-209, 2001

# Propriétés

$$u = (s, b, m, g)$$

## Existence d'au moins une solution faible

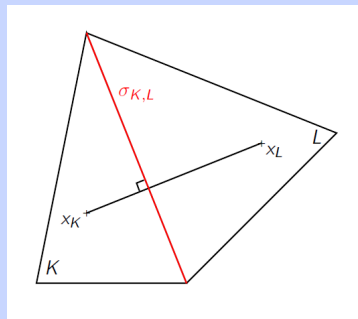
- Fonctions tests dans  $H^1(\Omega)$
- Méthode de Galerkin

## Principe du maximum

- Solution bornée dans  $\mathcal{A} = [0, 1] \times [0, \bar{b}] \times [\underline{m}, \bar{m}] \times [0, \bar{g}]$

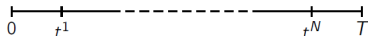
# Maillage

## Espace



- Maillage primal admissible  $\mathcal{T}_h$  : volumes de contrôle  $K$  (polygones convexes)
- Maillage diamant  $D_{K,L}$

## Temps



- $t^n = n\Delta t$ ,  $n \in \llbracket 0, N+1 \rrbracket$

## Un schéma de type volumes finis

Approximation par une solution  $u_h$  constante par sous-domaine  $]t^n, t^{n+1}] \times K$

$$u_h|_{]t^n, t^{n+1}] \times K} = U_K^{n+1} \simeq \frac{1}{|K| \Delta t} \int_{t^n}^{t^{n+1}} \int_K u(t, x) dx dt$$

### Cellules souches

$$\partial_t s - \operatorname{div}(D(m) \nabla s) + \operatorname{div}(V(m) \chi(s) \nabla m) = f_1(s, m, g)$$

$$\begin{aligned} |K| (S_K^{n+1} - S_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} D_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1}) \\ + \Delta t \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| V_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \frac{M_L^{n+1} - M_K^{n+1}}{d_{K,L}}) \\ = |K| \Delta t f_1(S_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1}) \end{aligned}$$

# Le flux d'advection

## Propriétés du flux $F$

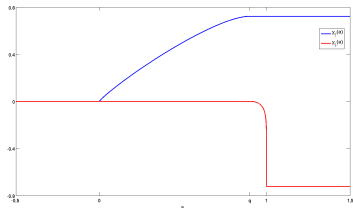
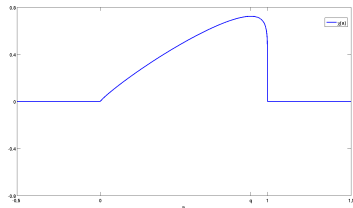
- 1 Monotonie :  $F(., b, c)$  est croissante,  $F(a, ., c)$  est décroissante
- 2 Consistance :  $F(a, a, c) = c\chi(a)$
- 3 Conservativité :  $F(a, b, c) = -F(b, a, -c)$
- 4 Il existe un module de continuité  $w : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$  tel que  
 $|F(a, b, c) - F(a', b', c)| \leq |c| w(|a - a'| + |b - b'|)$

## Le flux d'advection

$F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \delta_{K,L}^{n+1})$  discrétise  $\chi(s)\nabla m$

$$F(a, b, c) = c^+ (\chi_{\uparrow}(a) + \chi_{\downarrow}(b)) - c^- (\chi_{\uparrow}(b) + \chi_{\downarrow}(a))$$

$$\chi_{\uparrow}(a) = \chi(\min(a, q)) \text{ et } \chi_{\downarrow}(a) = \chi(\max(a, q)) - \chi(q)$$



# Un schéma de type volumes finis

## Ostéoblastes

$$|K|(B_K^{n+1} - B_K^n) = |K|\Delta t f_2(S_K^{n+1}, B_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1})$$

## Matrice osseuse

$$|K|(M_K^{n+1} - M_K^n) = |K|\Delta t f_3(B_K^{n+1}, M_K^{n+1})$$

## Facteur de croissance

$$|K|(G_K^{n+1} - G_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} D_g (G_L^{n+1} - G_K^{n+1}) = |K|\Delta t f_4(B_K^{n+1}, G_K^{n+1})$$



# Propriétés souhaitées

- Existence d'au moins une solution
- Convergence vers une solution faible du modèle
- Principe du maximum

# Existence et principe du maximum

$$\mathcal{A} = [0, 1] \times [0, \bar{b}] \times [\underline{m}, \bar{m}] \times [0, \bar{g}]$$

## Théorème 1

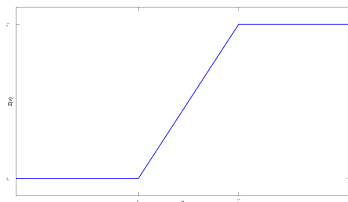
Si  $u^0(x) \in \mathcal{A}$  alors

- le schéma numérique admet au moins une solution  $u_h$
- $u_h(t, x) \in \mathcal{A}$

## Preuve du théorème 1

## Troncature

$$Z(v) = \begin{cases} v & \text{si } \underline{v} \leq v \leq \bar{v}, \\ \underline{v} & \text{si } v < \underline{v}, \\ \bar{v} & \text{si } v > \bar{v}. \end{cases}$$



## Proposition 1

- 1  $u_h$  solution du schéma tronqué. Si  $u^0(x) \in \mathcal{A}$  alors  $u_h(t, x) \in \mathcal{A}$
- 2 Si  $u^0(x) \in \mathcal{A}$  alors il existe au moins une solution au schéma tronqué

## Preuve de la proposition 1.1 (Estimation a priori)

- Initialisation :  $u_K^0 \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$
- Hérité : On suppose que  $u_K^n \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$

$$S_K^{n+1} \geq 0 ?$$

Soit  $K$  tel que  $S_K^{n+1} = \min_{J \in \mathcal{T}_h} (S_J^{n+1})$

$$\begin{aligned}
 |K| (S_K^{n+1} - S_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} \tilde{D}_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1}) \\
 + \Delta t \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| \tilde{V}_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \tilde{\delta}_{K,L}^{n+1}) \\
 = |K| \Delta t (\tilde{f}_1)_K^{n+1}
 \end{aligned}$$

## Preuve de la proposition 1.1 (Estimation a priori)

- Initialisation :  $u_K^0 \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$
- Hérité : On suppose que  $u_K^n \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$

$$S_K^{n+1} \geq 0?$$

Soit  $K$  tel que  $S_K^{n+1} = \min_{J \in \mathcal{T}_h} (S_J^{n+1})$

$$\begin{aligned}
 & -|K|(S_K^{n+1} - S_K^n)(S_K^{n+1})^- + \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} \tilde{D}_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1})(S_K^{n+1})^- \\
 & - \Delta t \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| \tilde{V}_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \tilde{\delta}_{K,L}^{n+1})(S_K^{n+1})^- \\
 & = -|K|\Delta t(\tilde{f}_1)_K^{n+1}(S_K^{n+1})^-
 \end{aligned}$$

# Preuve de la proposition 1.1 (Estimation a priori)

- Initialisation :  $u_K^0 \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$
- Hérité : On suppose que  $u_K^n \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$

$$S_K^{n+1} \geq 0 ?$$

Soit  $K$  tel que  $S_K^{n+1} = \min_{J \in \mathcal{T}_h} (S_J^{n+1})$

$$\begin{aligned}
 & |K| \left( (S_K^{n+1})^{-2} + S_K^n (S_K^{n+1})^- \right) + \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} \tilde{D}_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1}) (S_K^{n+1})^- \\
 & - \Delta t \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| \tilde{V}_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \tilde{\delta}_{K,L}^{n+1}) (S_K^{n+1})^- \\
 & = -|K| \Delta t (\tilde{f}_1)_K^{n+1} (S_K^{n+1})^-
 \end{aligned}$$

## Preuve de la proposition 1.1 (Estimation a priori)

- Initialisation :  $u_K^0 \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$
- Hérité : On suppose que  $u_K^n \in \mathcal{A}$  pour tout  $K \in \mathcal{T}_h$

$$S_K^{n+1} \geq 0 ?$$

Soit  $K$  tel que  $S_K^{n+1} = \min_{J \in \mathcal{T}_h} (S_J^{n+1})$

$$|K| ((S_K^{n+1})^-)^2 \leq 0$$

$$\Rightarrow \forall K \in \mathcal{T}_h, \quad S_K^{n+1} \geq 0$$

## Preuve de la proposition 1.2 (Existence)

Soit  $W^{n+1} = (U_K^{n+1})_{K \in \mathcal{T}_h}$  solution du schéma tronqué et  $\mathcal{M}_n(W^{n+1}) = 0$  le schéma à l'étape  $n+1$

- Initialisation :  $W^0$  existe
- Hérité : On suppose que  $W^n$  existe

### Existence de $W^{n+1}$ ?

- $\langle \mathcal{M}_n(W^{n+1}), W^{n+1} \rangle > 0$  pour  $\|W^{n+1}\|_2$  assez grand
- Conclusion avec une application du théorème du point fixe de Brouwer



# Estimations d'énergie

$$\nabla_h u_h|_{D_{K,L}} = \nabla_{K,L} u_h := d \frac{U_L - U_K}{d_{K,L}} \eta_{K,L}$$

## Théorème 2

Soit  $u_h$  une solution du schéma

Si  $\|\nabla_h m_h^0\|_{L^2}^2$  et  $\|\nabla_h b_h^0\|_{L^2}^2$  sont bornées indépendamment du maillage alors

- $\forall n \in \llbracket 0, N+1 \rrbracket$ ,  $\|\nabla_h m_h^n\|_{L^2}^2$  et  $\|\nabla_h b_h^n\|_{L^2}^2$  sont bornées
- $\sum_{n=0}^N \Delta t \|\nabla_h s_h^{n+1}\|_{L^2}^2$  et  $\sum_{n=0}^N \Delta t \|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2$  sont bornées

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h s_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\begin{aligned}
 & |K|(S_K^{n+1} - S_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} D_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1}) \\
 & + \Delta t \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| V_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \delta_{K,L}^{n+1}) \\
 & = |K| \Delta t f_1(S_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1})
 \end{aligned}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h s_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\begin{aligned}
 & \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| (S_K^{n+1} - S_K^n) S_K^{n+1} - \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}_h} \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} D_{K,L}^{n+1} (S_L^{n+1} - S_K^{n+1}) S_K^{n+1} \\
 & + \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}_h} \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| V_{K,L}^{n+1} F(S_K^{n+1}, S_L^{n+1}, \delta_{K,L}^{n+1}) S_K^{n+1} \\
 & = \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| \Delta t f_1(S_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1}) S_K^{n+1}
 \end{aligned}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h s_h^{n+1}\|_{L^2}^2$ 

$$\frac{1}{2} \left( \|s_h^{n+1}\|_{L^2}^2 - \|s_h^n\|_{L^2}^2 \right) + \frac{D_0 \Delta t}{2d} \|\nabla_h s_h^{n+1}\|_{L^2}^2 \leq C \Delta t + C' \Delta t \|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

$$\operatorname{div}_h \mathbf{u}_h|_K = \operatorname{div}_K \mathbf{u}_h := \frac{1}{|K|} \sum_{L \in \mathcal{N}(K)} |\sigma_{K,L}| \mathbf{u}_{K,L} \cdot \boldsymbol{\eta}_{K,L}$$

Contrôle de  $\left\| \nabla_h m_h^{n+1} \right\|_{L^2}^2$

$$|K|(M_K^{n+1} - M_K^n) = |K| \Delta t f_3(B_K^{n+1}, M_K^{n+1})$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

$$\operatorname{div}_h \mathbf{u}_h|_K = \operatorname{div}_K \mathbf{u}_h := \frac{1}{|K|} \sum_{L \in \mathcal{N}(K)} |\sigma_{K,L}| \mathbf{u}_{K,L} \cdot \boldsymbol{\eta}_{K,L}$$

Contrôle de  $\left\| \nabla_h m_h^{n+1} \right\|_{L^2}^2$

$$\begin{aligned} - \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| (M_K^{n+1} - M_K^n) \operatorname{div}_K \nabla_h m_h^{n+1} \\ = - \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| \Delta t f_3(B_K^{n+1}, M_K^{n+1}) \operatorname{div}_K \nabla_h m_h^{n+1} \end{aligned}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

$$\operatorname{div}_h \mathbf{u}_h|_K = \operatorname{div}_K \mathbf{u}_h := \frac{1}{|K|} \sum_{L \in N(K)} |\sigma_{K,L}| \mathbf{u}_{K,L} \cdot \boldsymbol{\eta}_{K,L}$$

Contrôle de  $\|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\frac{1}{2} \left( \|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2 - \|\nabla_h m_h^n\|_{L^2}^2 \right) \leq - \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| \Delta t f_3(B_K^{n+1}, M_K^{n+1}) \operatorname{div}_K \nabla_h m_h^{n+1}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

$$\operatorname{div}_h \mathbf{u}_h|_K = \operatorname{div}_K \mathbf{u}_h := \frac{1}{|K|} \sum_{L \in \mathcal{N}(K)} |\sigma_{K,L}| \mathbf{u}_{K,L} \cdot \boldsymbol{\eta}_{K,L}$$

Contrôle de  $\|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\frac{1}{2} \left( \|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2 - \|\nabla_h m_h^n\|_{L^2}^2 \right) \leq C \Delta t \|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + C' \Delta t \|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2$$



## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$|K|(B_K^{n+1} - B_K^n) = |K|\Delta t f_2(S_K^{n+1}, B_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1})$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\begin{aligned}
 & - \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| (B_K^{n+1} - B_K^n) \operatorname{div}_K \nabla_h b_h^{n+1} \\
 & = - \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| \Delta t f_2(S_K^{n+1}, B_K^{n+1}, M_K^{n+1}, G_K^{n+1}) \operatorname{div}_K \nabla_h b_h^{n+1}
 \end{aligned}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$\frac{1}{2} \left( \|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2 - \|\nabla_h b_h^n\|_{L^2}^2 \right) \leq C\Delta t \|\nabla_h m_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + C'\Delta t \|\nabla_h b_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \frac{D_g \Delta t}{2d} \|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2$

$$|K|(G_K^{n+1} - G_K^n) - \Delta t \sum_{L \in N(K)} \tau_{K,L} D_g(G_L^{n+1} - G_K^{n+1}) = |K| \Delta t f_4(B_K^{n+1}, G_K^{n+1})$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2$ 

$$\begin{aligned} \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| (G_K^{n+1} - G_K^n) G_K^{n+1} - \Delta t \sum_{K \in \mathcal{T}_h} \sum_{L \in \mathcal{N}(K)} \tau_{K,L} D_g (G_L^{n+1} - G_K^{n+1}) G_K^{n+1} \\ = \sum_{K \in \mathcal{T}_h} |K| \Delta t f_4(B_K^{n+1}, G_K^{n+1}) G_K^{n+1} \end{aligned}$$

## Preuve du théorème 2 (Estimations d'énergie)

Contrôle de  $\|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2$ 

$$\frac{1}{2} \left( \|g_h^{n+1}\|_{L^2}^2 - \|g_h^n\|_{L^2}^2 \right) + \frac{D_g \Delta t}{d} \|\nabla_h g_h^{n+1}\|_{L^2}^2 \leq C \Delta t$$

Conclusion : Lemme de Gronwall discret

# Convergence vers la solution faible

## Théorème 3

Il existe une famille de solutions  $(u_h)_h$  qui converge presque partout vers une solution faible du modèle

## Preuve du théorème 3

- Translations en temps et en espace
- Résultats de compacité
  - $v_{h_m} \rightarrow v$  fortement dans  $L^2(Q)$
  - $\nabla_{h_m} s_{h_m} \rightarrow \nabla s$  faiblement dans  $[L^2(Q)]^d$
  - $\nabla_{h_m} g_{h_m} \rightarrow \nabla g$  faiblement dans  $[L^2(Q)]^d$
- Multiplication du schéma par une fonction  $\varphi \in C^\infty([0, T] \times \Omega)$

Eymard, R., Gallouët, T., et Herbin, R. : **Finite volume methods**, *Handbook of numerical analysis, Vol. VII*, North-Holland, 713-1020, 2000

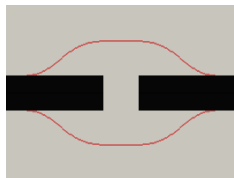
# Code

- Schéma semi-implicite
- Maillage structuré (non structuré en cours)
- 3D



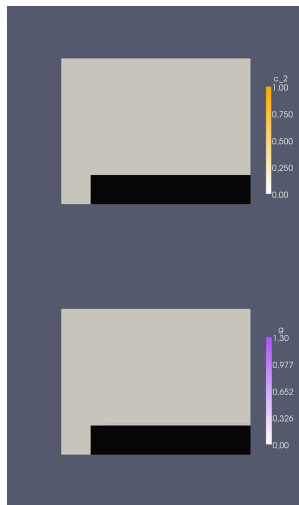
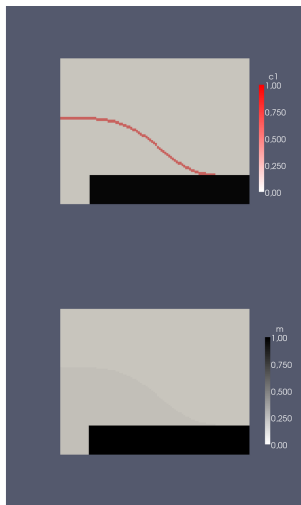
# Fracture osseuse

Conditions initiales :



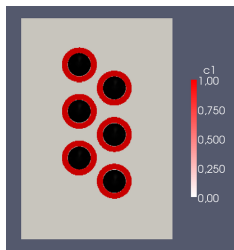
- Des cellules souches venant du périoste (rouge)
- L'os (noir) plus de la matrice osseuse en faible quantité dans la zone fracturée
- Du facteur de croissance délivré durant une journée le long de l'os

# Fracture osseuse



# Fracture osseuse

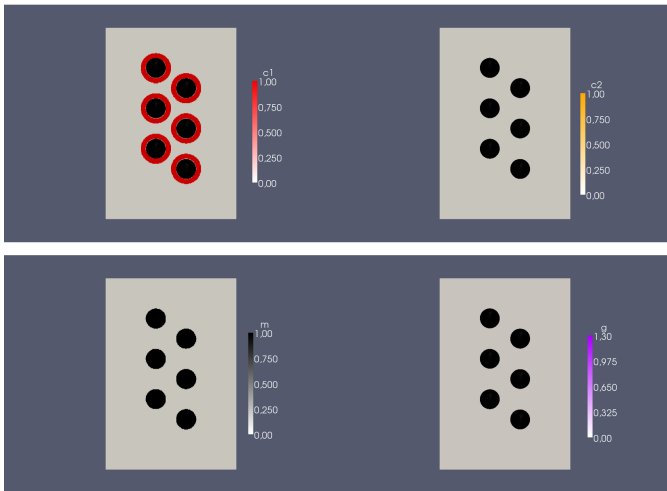
# Bioréacteur



Conditions initiales :

- Des billes de matrice synthétique (noir)
- Des cellules souches (rouge) autour des billes
- Du facteur de croissance dans tout le milieu de culture

## Bioréacteur



# Bioréacteur

# Perspectives

- 1 Modification du modèle existant
- 2 Compréhension de la croissance tissulaire dans un bioréacteur
- 3 Validation de la modélisation
- 4 Création d'os ex vivo

Merci pour votre attention