



HAL
open science

Méthodes informatiques pour l'expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique. Application à la coagulation du sang.

Sébastien Kerdelo

► **To cite this version:**

Sébastien Kerdelo. Méthodes informatiques pour l'expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique. Application à la coagulation du sang.. Modélisation et simulation. Université Rennes 1, 2006. Français. NNT: . tel-00012117

HAL Id: tel-00012117

<https://theses.hal.science/tel-00012117>

Submitted on 11 Apr 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° Ordre : 3276

Thèse

présentée

devant l'Université de Rennes I

pour obtenir

le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES I

Mention INFORMATIQUE

par

SÉBASTIEN KERDÉLO

Equipe d'accueil : LISYC EA 3883 (UBO, ENIB)

Ecole doctorale : Matisse

Composante universitaire : IFSIC/IRISA

Titre de la thèse :

**Méthodes informatiques pour l'expérimentation *in vitro*
de la cinétique biochimique**

Application à la coagulation du sang

Soutenue le 20 janvier 2006 devant la commission d'examen :

MM.	HIDDE DE JONG BERNARD LE BONNIEC	Directeur de recherche, INRIA Rhône-Alpes Directeur de recherche, INSERM U428	<i>Rapporteurs</i>
MM.	JEAN-FRANÇOIS ABGRALL BRUNO ARNALDI FRANÇOIS BODIN JACQUES TISSEAU	Professeur, Université de Bretagne Occidentale Professeur, INSA Rennes Professeur, Université de Rennes I Professeur, ENI Brest	<i>Examineurs</i>
M.	PHILIPPE BARROUX	Responsable du développement opérationnel, Diagnostica Stago	<i>Membre invité</i>

**Méthodes informatiques pour
l'expérimentation in vitro
de la cinétique biochimique**

**Application
à la coagulation du sang**

thèse de doctorat

SÉBASTIEN KERDÉLO

**Laboratoire d'Informatique des Systèmes Complexes
EA3883 (UBO, ENIB)**

Sébastien Kerdélo
tel : +33 (0)2 98 05 89 77
fax : +33 (0)2 98 05 89 79
courriel : kerdelo@enib.fr
internet : <http://www.cerv.fr/~kerdelo/>

Centre Européen de Réalité Virtuelle

25 rue Claude Chappe
BP 38
F-29280 Plouzané
tel : +33 (0)2 98 05 89 89
fax : +33 (0)2 98 05 89 79
courriel : contact@cerv.fr
internet : <http://www.cerv.fr>



Diagnostica Stago

9 rue des Frères Chausson
F-92600 Asnières sur Seine
tel : +33 (0)1 46 88 20 20
fax : +33 (0)1 47 91 08 91
courriel : stago@stago.fr
internet : <http://www.stago.fr>



Remerciements

JE tiens à adresser toute ma gratitude à l'ensemble des personnes qui ont contribué à la réussite de cette thèse ;

MM. Hidde De Jong et Bernard Le Bonniec, pour avoir accepté de rapporter ces travaux de thèse ainsi que pour la qualité de leurs critiques.

MM. Jacques Tisseau et Jean-François Abgrall, pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe de recherche, pour m'avoir toujours soutenu, et surtout pour leur encadrement scientifique de proximité.

MM. Bruno Arnaldi et François Bodin, pour avoir respectivement dirigé cette thèse et présidé son jury. Merci d'avoir tout mis en œuvre pour le bon déroulement de la soutenance.

La société Diagnostica Stago qui, en partenariat avec l'ANRT, a permis le financement de cette thèse, et tout particulièrement M. Philippe Barroux pour les conditions de travail auxquelles il m'a permis d'accéder.

I am deeply indebted to Dr. Sriram Krishnaswamy, Children Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, USA, for his encouragement and excellent advice ; much of the work that one can find in this thesis directly comes from our stimulating discussions and it was a constant pleasure to work together.

Pascal Redou, pour ses précieux conseils, sa disponibilité et particulièrement pour son investissement dans la relecture de ce mémoire.

Le personnel du Centre Européen de Réalité Virtuelle, tout d'abord pour avoir eu la patience de répondre à mes innombrables questions, mais surtout pour sa sympathie et la bonne humeur qu'il y fait régner.

Mes collocataires, qui de par leurs talents culinaires ont fait de Patoche un homme neuf.

Nos hôtes du jeudi soir, Yann et Nolwenn du 27 rue du conseil à Brest, pour les demoiselles de Rochefort 10, ainsi que Dominique et Julie du 7 rue de l'Harteloire à Brest, pour à chaque fois m'avoir donné un coup de « punch » sur les rythmiques et mélodies de Paul Connibear, Zoran Vasilic ou Melvil.

Je dédicace enfin ce mémoire à ma famille, ainsi qu'à mes amis, Alan, Arnaud, les Bidous, Cykril, Gaby, Gireg, Goby, Grace, Julie, Katell, Loïc, Marcel, les Peluches, les Poules, Pithiviers, Poirot, Rico, Tony, Vaness, Yann, et tous les autres, sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

Avant-propos

Ce document synthétise les travaux de thèse que j'ai effectués dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la REcherche (CIFRE) dont les partenaires sont le Laboratoire d'Informatique des Systèmes Complexes (LISyC) du Centre Européen de Réalité Virtuelle (CERV) de l'École Nationale d'Ingénieurs de Brest (ENIB), la société Diagnostica Stago, et bien évidemment l'Association Nationale de la Recherche Technique (ANRT).

Ces travaux ont abouti notamment grâce à deux collaborations scientifiques : la première avec le laboratoire d'hématologie du CHU Cavale Blanche de Brest dirigé par le Pr. Jean-François Abgrall, la seconde avec le laboratoire de biochimie du Dr. Sriram Krishnaswamy de l'université de Pennsylvanie, Philadelphie, USA[Ⓜ].

Ils ont par ailleurs fait l'œuvre de plusieurs publications scientifiques, à savoir :

- trois articles de conférences internationales à comité de lecture avec actes [Kerdélo *et al.*, 2002a,b; Redou *et al.*, 2005],
- un article de revue internationale à comité de lecture [Desmeulles *et al.*, 2006],
- un chapitre de livre [Abgrall *et al.*, 2004].

Ce mémoire résume les quatre années que j'ai passées à travailler sur ce sujet, j'ai essayé d'apporter le maximum de rigueur et de soin quant à la rédaction de celui-ci. Néanmoins, et j'en suis sûr, certaines erreurs ont dû échapper aux différentes relectures, veuillez m'en excuser par avance.

Bonne lecture ...

[Ⓜ]Cette collaboration a par ailleurs conduit à mon déplacement sur place pour une durée de cinq semaines.

Table des matières

Remerciements	iii
Avant-propos	v
Table des matières	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xv
Liste des notations	xvii
Introduction	1
I Étude bibliographique	9
1 Éléments théoriques	11
1.1 La cinétique biochimique	12
1.1.1 Notions élémentaires	12
1.1.2 Cinétique de premier ordre	14
1.1.3 Cinétique de second ordre	14
1.1.4 Réactions réversibles	14
1.1.5 Réactions contrôlées par la diffusion	15
1.1.6 Cinétique enzymatique	17
1.2 La diffusion	21
1.2.1 Théorie macroscopique : les lois de Fick	21
1.2.2 Théorie microscopique : le mouvement brownien	25
2 État de l'art	39
2.1 Échelle macroscopique	40
2.1.1 Concepts de base	43
2.1.2 Les méthodes à un pas	57
2.1.3 Les méthodes à pas multiples	65
2.1.4 Bilan de notre étude	72
2.2 Échelle microscopique	75
2.2.1 Aperçu général	75

2.2.2	Simulation du mouvement brownien	76
2.2.3	Simulation des réactions bimoléculaires	76
2.2.4	Simulation des réactions unimoléculaires	77
2.2.5	Dernière remarque	80
2.2.6	Bilan de notre étude	81
II Modèles		83
3	Modèle macroscopique	85
3.1	Aperçu général	85
3.2	Formalisation	88
3.2.1	Description de la méthode	88
3.2.2	Exemples de méthodes <i>in virtuo</i>	90
3.2.3	Résultats	92
3.3	Exemple d'implémentation	92
3.4	Discussion	98
3.5	Perspectives	99
3.5.1	Contrôle du pas	99
3.5.2	Raideur	100
3.5.3	Modèle macroscopique en milieu hétérogène	102
3.5.4	Modèle mésoscopique en milieu homogène	104
4	Modèle microscopique	107
4.1	Aperçu général	107
4.2	Réaction unimoléculaire	111
4.3	Mouvement brownien	112
4.3.1	Calcul des paramètres des marches aléatoires	114
4.3.2	Calcul des matrices de transformation	115
4.3.3	Algorithme	119
4.3.4	Optimisation	121
4.4	Détection de collision	125
4.4.1	Détection de collision : aperçu général	125
4.4.2	Détection de collision <code>Species3D – Species3D</code>	126
4.4.3	Détection de collision <code>Species2D – Species2D</code>	131
4.4.4	Détection de collision <code>Species3D – Surface</code>	132
4.5	Gestion des collisions	134
4.5.1	Interpolation de la trajectoire	135
4.5.2	Calcul de la date du choc	137
4.6	Réaction bimoléculaire	138
4.6.1	Théorie	140
4.6.2	Algorithme	140
4.7	Discussion	141
4.7.1	Réaction unimoléculaire	141
4.7.2	Mouvement brownien	142
4.7.3	Détection de collision	143
4.7.4	Gestion des collisions	143
4.7.5	Réaction bimoléculaire	144

III Exemple d'application : la coagulation du sang	147
5 Exemple macroscopique	149
5.1 Principe du test du temps de Quick	150
5.2 Modèle numérique du test du temps de Quick	152
5.3 Comparaison méthodes <i>in virtuo</i> / méthodes <i>in silico</i>	156
5.3.1 Introduction	156
5.3.2 Matériel et méthodes	156
5.3.3 Résultats	157
5.3.4 Discussion	157
5.4 Comparaison test <i>in virtuo</i> / test <i>in vitro</i>	160
5.4.1 Introduction	160
5.4.2 Matériel et Méthodes	160
5.4.3 Résultats	161
5.4.4 Discussion	165
6 Exemple microscopique	167
6.1 Contexte de l'étude	168
6.2 Modèle numérique de la réaction prothrombinase	171
6.2.1 Aperçu général	172
6.2.2 Fixation réversible de la prothrombine sur la vésicule phospholipidique	177
6.2.3 Activation du substrat en solution	179
6.2.4 Activation du substrat fixé sur la vésicule	179
6.3 Simulations et résultats	179
6.3.1 Simulation de la fixation de la prothrombine sur une vésicule phospholipidique	180
6.3.2 Simulation de la réaction prothrombinase	185
6.4 Discussion	189
6.4.1 Modèle numérique de la réaction prothrombinase	189
6.4.2 Simulations et résultats	191
Conclusion	195
A Démonstrations mathématiques	199
A.1 Définition générale	199
A.2 Cas général	200
A.2.1 Stabilité	200
A.2.2 Consistance	201
A.3 Cas de la méthode d'Euler explicite	203
A.3.1 Stabilité	203
A.3.2 Consistance	204
A.4 Cas de la méthode du point milieu explicite	204
B Mouvement brownien	207
B.1 Mouvement brownien d'une sphère	207
B.2 Mouvement brownien d'un ellipsoïde	208
C Détection de collision	209
D Temps de Quick	215
D.1 Système d'EDO	215
D.2 Dosages <i>in vitro</i>	217
Bibliographie	219

Liste des figures

Remerciements	iii
Avant-propos	v
Table des matières	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xv
Liste des notations	xvii
Introduction	1
1 Les différentes formes d'expérimentation des systèmes biologiques complexes	2
2 Les itérations asynchrones et chaotiques	4
I Étude bibliographique	9
1 Éléments théoriques	11
1.1 Exemples de schémas réactionnels de premier ordre	14
1.2 Exemples de schémas réactionnels de second ordre	14
1.3 Schéma général d'une réaction enzymatique	18
1.4 Vitesse initiale d'une réaction enzymatique	20
1.5 Première loi de Fick	22
1.6 Seconde loi de Fick	23
1.7 Diffusion selon un axe : exemple	25
1.8 Exemples de solutions de l'équation de diffusion	26
1.9 Marche aléatoire selon un axe	31
1.10 Loi binomiale	33
1.11 Loi gaussienne	33
1.12 Exemple de marche aléatoire en trois dimensions	35
1.13 Marche aléatoire autour d'un axe	36
1.14 Marche aléatoire et première loi de Fick	37
1.15 Marche aléatoire et seconde loi de Fick	38

2	État de l'art	39
2.1	Exemples de résolution numérique d'une EDO avec la méthode d'Euler explicite	44
2.2	Erreur globale	45
2.3	Erreur de consistance	46
2.4	Erreur locale	47
2.5	Ordre d'une méthode	48
2.6	Contrôle du pas	50
2.7	Domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler explicite	51
2.8	A-stabilité : exemple	53
2.9	Domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler implicite	55
2.10	Raideur d'un système d'EDO : résolution avec la méthode d'Euler implicite	56
2.11	La méthode de Runge-Kutta d'ordre 1 explicite	58
2.12	La méthode de Runge-Kutta d'ordre 1 implicite	58
2.13	La méthode du point milieu	58
2.14	La méthode trapézoïdale	58
2.15	La méthode d'Adams – Bashforth à k pas	66
2.16	La méthode d'Adams – Moulton à k pas	68
2.17	La méthode BDF à k pas	70
2.18	Probabilités de réaction unimoléculaire	80
II	Modèles	83
3	Modèle macroscopique	85
3.1	L'agent réaction	86
3.2	Modélisation d'un système réactionnel biochimique par agents réaction	87
3.3	Modèle macroscopique : diagramme de classe UML	93
3.4	Exemple d'implémentation C++ de la méthode <code>live()</code>	94
3.5	Exemple d'implémentation C++ des méthodes <code>compute_rate()</code>	95
3.6	Exemple d'implémentation C++ de la méthode <code>integrate_rate()</code> : cas de la méthode d'Euler explicite <i>in virtuo</i>	95
3.7	Exemple d'implémentation C++ de la méthode <code>integrate_rate()</code> : cas de la méthode du point milieu explicite <i>in virtuo</i>	96
3.8	Exemple d'implémentation C++ de la méthode <code>integrate_rate()</code> : cas de la méthode de Runge-Kutta 4 classique <i>in virtuo</i>	97
3.9	Réification des interactions	99
3.10	Exemples de résolution d'EDO raides par des méthodes explicites <i>in virtuo</i>	100
3.11	Exemples de résolution d'EDO raides par des méthodes <i>in virtuo</i>	101
3.12	L'agent diffusion	102
3.13	Modélisation du phénomène de diffusion par agents diffusion	103
3.14	Modélisation de la cinétique biochimique en milieu hétérogène : association agents réaction - agents diffusion	103
4	Modèle microscopique	107
4.1	Modèle microscopique : diagramme de classe UML	109
4.2	Algorithme des agents espèces moléculaires	110
4.3	Représentation géométrique des espèces moléculaires	111
4.4	Mouvement brownien en deux dimensions : cas d'une surface plane	118
4.5	Mouvement brownien en deux dimensions : cas d'une surface sphérique	120
4.6	Approximation d'un ellipsoïde par une boîte englobante orientée	129
4.7	Algorithme de détection de collision <code>Species3D</code> – <code>Species3D</code>	130
4.8	Détection de collision <code>Species2D</code> – <code>Species2D</code> : cas d'une surface plane	131
4.9	Détection de collision <code>Species2D</code> – <code>Species2D</code> : cas d'une surface sphérique	132
4.10	Gestion des collisions : principe	137

4.11	Gestion des collisions : algorithme	139
III	Exemple d'application : la coagulation du sang	147
5	Exemple macroscopique	149
5.1	La droite de Thivolle	151
5.2	Schéma réactionnel de notre modèle du temps de Quick	153
5.3	Implémentation C++ de notre modèle du temps de Quick	155
5.4	Comparaisons des erreurs globales relatives : méthodes RK1 et RK2 <i>in silico</i> / méthodes RK1 et RK2 <i>in virtuo</i>	158
5.5	Comparaisons des erreurs globales relatives : méthodes RK2 et RK4 <i>in silico</i> / méthodes RK2 et RK4 <i>in virtuo</i>	159
5.6	La droite de Thivolle <i>in virtuo</i>	162
5.7	Comparaisons TP <i>in vitro</i> / TP <i>in virtuo</i> de 24 patients	162
5.8	Comparaisons TP <i>in vitro</i> / TP <i>in virtuo</i> de 26 patients	163
5.9	Comparaisons TP <i>in vitro</i> / TP <i>in virtuo</i> de 10 patients traités par AVK	164
5.10	Comparaisons INR <i>in vitro</i> / INR <i>in virtuo</i> de 10 patients traités par AVK	164
6	Exemple microscopique	167
6.1	Exemple de vésicule phospholipidique	169
6.2	Le complexe prothrombinase	170
6.3	Caractéristiques géométriques des différentes espèces moléculaires	173
6.4	Modèle numérique de la réaction prothrombinase	174
6.5	Mouvement brownien de translation de la vésicule	175
6.6	Mouvement brownien de rotation de la vésicule	176
6.7	Rendu 3D en ARéVi	177
6.8	Modélisation tridimensionnelle de la prothrombine	178
6.9	Simulation de la réaction prothrombine - phospholipides : évolution de la concentration en II	182
6.10	Simulation de la réaction prothrombine - phospholipides : évolution de la concentration en PCPS	183
6.11	Simulation de la réaction prothrombine - phospholipides : évolution de la concentration en $II \cdot PCPS_n$	183
6.12	Distribution de la concentration de la prothrombine en solution : initiation	184
6.13	Distribution de la concentration de la prothrombine en solution : équilibre	184
6.14	Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme <i>via</i> la solution	187
6.15	Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme <i>via</i> la membrane	187
6.16	Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme <i>via</i> la solution et <i>via</i> la membrane	188
6.17	Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme <i>via</i> la solution et <i>via</i> la membrane ; 100 %, 1 % ou 0.1 % des collisions sont productives	193
	Conclusion	195
A	Démonstrations mathématiques	199
B	Mouvement brownien	207
C	Détection de collision	209
D	Temps de Quick	215

Bibliographie

219

Liste des tableaux

Remerciements	iii
Avant-propos	v
Table des matières	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xv
Liste des notations	xvii
Introduction	1
1 Modélisation et simulation de la cinétique biochimique	6
I Étude bibliographique	9
1 Éléments théoriques	11
2 État de l'art	39
2.1 La méthode du point milieu explicite	59
2.2 La méthode trapézoïdale explicite	60
2.3 La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 classique	60
2.4 La méthode du point milieu implicite	61
2.5 La méthode trapézoïdale implicite	61
2.6 La méthode de Runge-Kutta-Fehlberg d'ordre 4(5)	63
2.7 La méthode de Dormand-Prince d'ordre 5(4)	64
2.8 Les coefficients des méthodes d'Adams – Bashforth	66
2.9 Les coefficients des méthodes d'Adams – Moulton	68
2.10 Les coefficients des méthodes BDF	70
2.11 Récapitulatif des méthodes à un pas	73
2.12 Récapitulatif des méthodes à pas multiples	74

II	Modèles	83
3	Modèle macroscopique	85
4	Modèle microscopique	107
III	Exemple d'application : la coagulation du sang	147
5	Exemple macroscopique	149
5.1	Concentrations initiales des différentes espèces	154
5.2	Réactions du modèle du temps de Quick	154
5.3	Constantes cinétiques associées aux réactions du modèle du temps de Quick	154
5.4	Temps de Quick <i>in virtuo</i> des différentes dilutions d'un plasma sain	161
6	Exemple microscopique	167
6.1	Paramètres cinétiques de la réaction prothrombine - phospholipides	182
6.2	Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : constantes cinétiques observées	188
	Conclusion	195
7.1	Rappel : modélisation et simulation de la cinétique biochimique	198
A	Démonstrations mathématiques	199
B	Mouvement brownien	207
C	Détection de collision	209
D	Temps de Quick	215
D.1	TP et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 24 patients	217
D.2	TP et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 26 patients	218
D.3	TP, INR et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 10 patients sous AVK	218
	Bibliographie	219

Liste des notations

Symboles

T température
 η viscosité

Unités

\AA ångström
 K kelvin
 L litre
 m mètre
 M molaire
 mol mole
 PI poiseuille
 s seconde

Constantes

k_B constante de Boltzmann, soit $1.3806503 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1}$
 N_A nombre d'Avogadro, soit $6.02214199 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Acronymes

ARÉVI Atelier de Réalité Virtuelle
AVK Antagonistes de la Vitamine K
CERV Centre Européen de Réalité Virtuelle
EBV Ecosystémique et Biologie Virtuelles
EDO Equations Différentielles Ordinaires
EDP Equations aux Dérivées Partielles
GSL GNU Scientific Library
INR International Normalized Ratio
ISI International Sensivity Index

PC	phosphatidylcholine
PS	phosphatidylsérine
SMA	Système multi-agents
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick

Introduction

Biologists can be divided into two classes : experimentalists who observe things that cannot be explained, and theoreticians who explain things that cannot be observed.

AHARON KATZIR-KATCHALSKY

LA *coagulation du sang* ou *hémostase* est le phénomène physiologique responsable de la formation d'un caillot en cas de brèche vasculaire. Elle fait intervenir des protéines, enzymes ou inhibiteurs, des cellules, endothéliales ou plaquettaires, qui mettent en œuvre activations et inhibitions au niveau de la brèche pour assurer et restreindre la formation du caillot là où et quand ce dernier est nécessaire. La coagulation du sang présente ainsi une grande diversité de composants et d'interactions, qui révèle alors la *complexité* du phénomène. C'est pourquoi l'élaboration de protocoles de diagnostic, ou la mise au point de thérapies pour les pathologies induites par des troubles de l'hémostase, nécessitent d'aborder l'étude de cette complexité.

L'étude des *systèmes biologiques complexes* est un véritable défi scientifique, qui passe inéluctablement par l'expérimentation. La démarche expérimentale nécessite avant tout l'élaboration d'un modèle, *i.e.* la construction d'une représentation simplifiée, concrète ou théorique, d'un phénomène naturel. L'expérience consiste alors à tester des hypothèses sur celui-ci, en modifiant par exemple certains de ses paramètres; on parle alors d'expérimentation sur un modèle, *i.e.* de simulation. Les résultats des diverses expériences peuvent ensuite être extrapolés et élargis au processus réel, favorisant ainsi la compréhension de ce dernier.

Le premier type d'expérimentation des systèmes biologiques complexes est historiquement l'expérimentation *in vivo* qui utilise un modèle vivant, *e.g.* animal ou humain, pour tester différentes hypothèses. Les expériences *in vitro* ont ensuite pris part à cette quête de la compréhension des systèmes biologiques complexes, principalement par le biais de modèles en éprouvettes ou en tubes à essai. La dernière dizaine d'années a vu exploser la puissance de calcul des ordinateurs, et a alors introduit la notion de calcul *in silico*. Celui-ci entreprend l'élaboration *a priori* d'un modèle mathématique, qui est ensuite simulé numériquement sur ordinateurs, pour aboutir à l'extrapolation *a posteriori* des différents résultats. Discipline introduite au début des années 90, la Réalité Virtuelle [Fuchs *et al.*, 2003] permet de concevoir différemment l'apport de la simulation informatique en biologie, principalement par ses aspects immersifs et interactifs. Elle propose notamment, au travers des travaux menés au sein du Centre Européen de Réalité Virtuelle (CERV), une nouvelle forme d'expérimentation des systèmes biologiques complexes : l'expérimentation *in virtuo*[Ⓢ] [Tisseau, 2001; Rodin, 2004]. De manière analogue au calcul *in silico*, elle nécessite les phases d'élaboration *a priori* de modèles mathématiques et d'extrapolation *a posteriori* des résultats. Néanmoins, elle diffère de ce dernier en proposant, de par les aspects immersifs et interactifs de la Réalité Virtuelle, de placer l'utilisateur au cœur de la

[Ⓢ]L'expression *in virtuo* (dans le virtuel) est un néologisme construit par analogie avec les locutions adverbiales d'étymologie latine *in vivo* (dans le vivant) et *in vitro* (dans le verre). L'expression *in silico* (dans le silicium) est classiquement utilisée pour qualifier les calculs sur ordinateur; cependant, elle n'évoque pas la participation de l'homme à la simulation en cours d'exécution : c'est pourquoi nous lui préférons *in virtuo* qui, par sa racine commune, rappelle les conditions expérimentales de la réalité virtuelle.

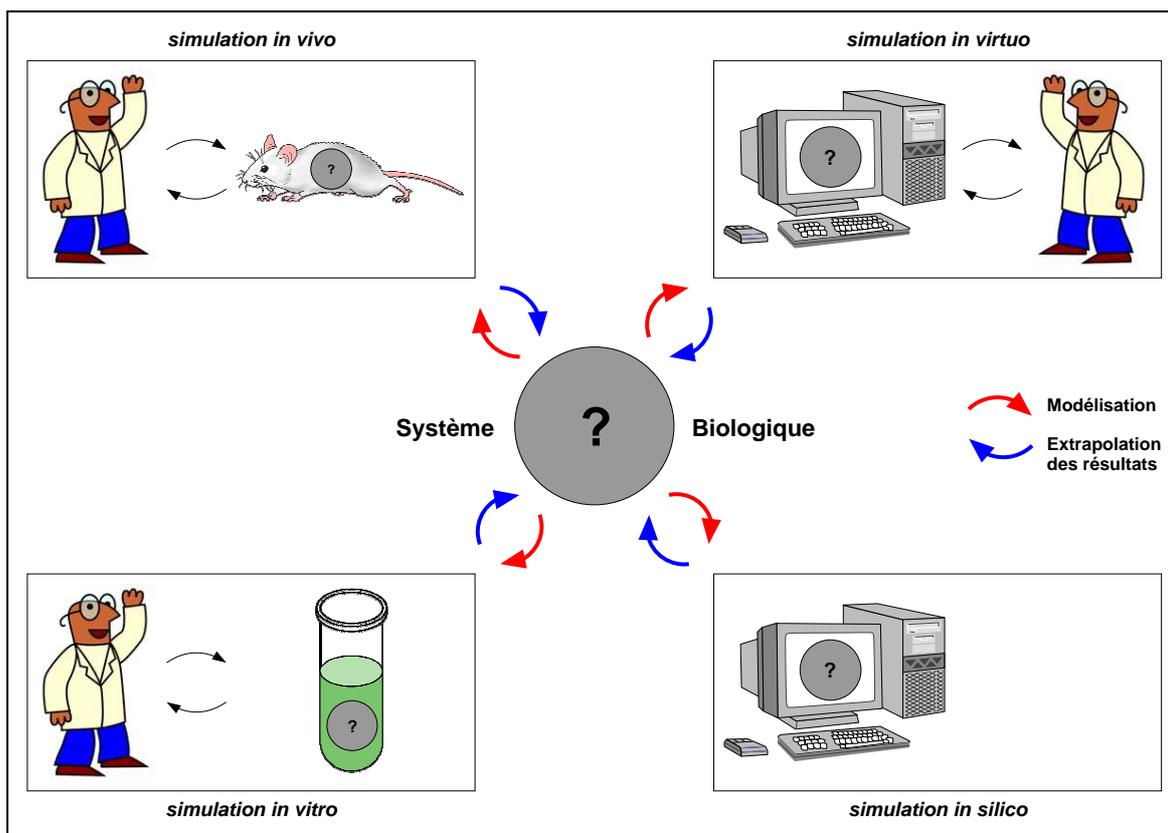


FIGURE 1 – Les différentes formes d’expérimentation des systèmes biologiques complexes. La démarche expérimentale consiste d’abord à construire un modèle du phénomène réel, puis à expérimenter ce modèle, pour enfin extrapoler les résultats au processus naturel. Dans le cadre de l’expérimentation *in vivo*, le modèle est vivant. Lors d’expériences *in vitro*, il est de type éprouvette ou tube à essai. Dans le contexte du calcul *in silico*, le modèle est numérique et exécuté sur ordinateur. L’expérimentation *in virtuo* diffère de ce dernier en proposant, de par les aspects immersifs et interactifs de la Réalité Virtuelle, de placer l’utilisateur au cœur de la simulation, *i.e.* de mettre « l’humain dans la boucle », et ramener ainsi la notion de simulation à sa définition originelle.

simulation. On parle alors de simulation participative, « l’humain est dans la boucle ». La notion de simulation rejoint ainsi plus ici sa définition originelle, à savoir l’expérimentation sur un modèle. La figure 1 résume ces différentes formes d’expérimentation des systèmes biologiques complexes.

Cette thèse s’inscrit dans le cadre de l’équipe Ecosystémique et Biologie Virtuelles (EBV) du CERV, qui s’intéresse à la mise au point du *virtuoscope*[Ⓢ], néologisme qui désigne ici un laboratoire virtuel pour l’étude des systèmes biologiques complexes en s’appuyant sur les concepts, les modèles et les outils de la Réalité Virtuelle. Ce projet de virtuoscope doit permettre à terme de mettre à la disposition des scientifiques des méthodes et des outils leur autorisant l’investigation des systèmes biologiques complexes au sein de laboratoires virtuels mettant en œuvre l’expérimentation *in virtuo* telle que l’offre la réalité virtuelle. Cette thèse est une contribution à ce projet de virtuoscope en proposant des méthodes informatiques pour l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique chimique des systèmes biologiques complexes.

[Ⓢ]De Rosnay [1975] a imaginé un outil, le *macroscope*, pour investiguer l’infiniment complexe ; nous lui préférons le terme de virtuoscope, car il rappelle que les systèmes biologiques complexes sont étudiés avant tout à travers les modèles que nous nous en faisons et que nous expérimentons au sein de nos laboratoires virtuels.

L'expérimentation *in virtuo*

Une expérimentation *in virtuo* est une expérimentation conduite dans un univers de modèles numériques en interaction et auquel l'homme participe. Dépassant la simple observation de l'activité du modèle numérique en cours d'exécution sur un ordinateur, l'utilisateur peut tester la réactivité et l'adaptabilité du modèle en fonctionnement, tirant ainsi profit du caractère comportemental des modèles numériques. A l'instar du biologiste qui réalise des expérimentations *in vitro*, l'expérimentation *in virtuo* permet d'observer le phénomène comme si l'on disposait d'un microscope virtuel déplaçable et orientable à volonté, et capable de mises au point variées. L'utilisateur spectateur - acteur - créateur peut ainsi se focaliser sur l'observation d'un type de comportement particulier, observer l'activité d'un sous-système ou bien l'activité globale du système. A tout moment, l'utilisateur peut interrompre le phénomène et faire un point précis sur les corps en présence et sur les interactions en cours ; puis il peut relancer la simulation là où il l'avait arrêtée. A tout moment, à l'aide d'interfaces comportementales sensorimotrices, l'utilisateur peut perturber le système en modifiant une propriété d'un élément (état, comportement), en retirant des éléments ou en ajoutant de nouveaux éléments ; il peut ainsi tester un comportement particulier, et plus généralement une idée, et immédiatement en observer les conséquences sur le système en fonctionnement. L'expérimentation *in virtuo* implique ainsi un vécu que ne suggère pas la simple analyse de résultats numériques. Entre la modélisation *a priori* et l'extrapolation des résultats *a posteriori*, il y a aujourd'hui la place pour une réalité virtuelle vécue par l'utilisateur qui peut ainsi franchir le cap des idées reçues pour accéder à celui des idées vécues.

D'un point de vue informatique, l'expérimentation *in virtuo* est mise en œuvre « technique-ment » au moyen d'un système multi-agents [Ferber, 1995], au sein duquel les agents sont :

- réactifs, *i.e.* ils obéissent au schéma stimulus \rightarrow réponse comme dans les sociétés d'insectes [Drogoul, 1993] ;
- autonomes, *i.e.* ils possèdent des capacités de perception, de décision et d'action [Tisseau, 2001].

De plus, le ou les processus qui leur sont associés sont ordonnancés selon le schéma des *itérations asynchrones et chaotiques* [Harrouet, 2000] :

- asynchrones : plutôt que d'être tous déclenchés au même instant, *i.e.* de manière synchrone, les processus sont activés les uns après les autres ; les actions engendrées par un processus sont immédiatement prises en compte par celui qui prend la main à sa suite ;
- chaotiques : les processus étant asynchrones, un ordre pré-établi dans leur déclenchement induirait un biais dans la simulation ; afin d'éviter celui-ci, un tirage aléatoire sans remise détermine leur ordre d'activation.

En outre, la durée totale de la simulation est subdivisée en cycles de longueur fixe Δt itérés n fois. Un cycle correspond au déclenchement de tous les processus, chacun étant exécuté une fois et une seule dans un ordre aléatoire. La figure 2 illustre le schéma des itérations asynchrones et chaotiques.

Ainsi, pour pouvoir expérimenter *in virtuo* un système biologique complexe, celui doit être modélisé par un système multi-agents du type de celui défini précédemment et dont la simulation est ordonnancée selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques.

La cinétique biochimique

Un système biologique complexe met inévitablement en œuvre des réactions chimiques. En effet, celles-ci, qu'elles soient enzymatiques ou autres, sont présentes dans la plupart des processus intra- ou extra-cellulaires. La modélisation d'un système biologique complexe implique alors nécessairement la modélisation d'un système réactionnel biochimique, composé d'espèces moléculaires en interaction *via* des réactions. Le comportement d'un tel système est donné classiquement par sa cinétique biochimique,

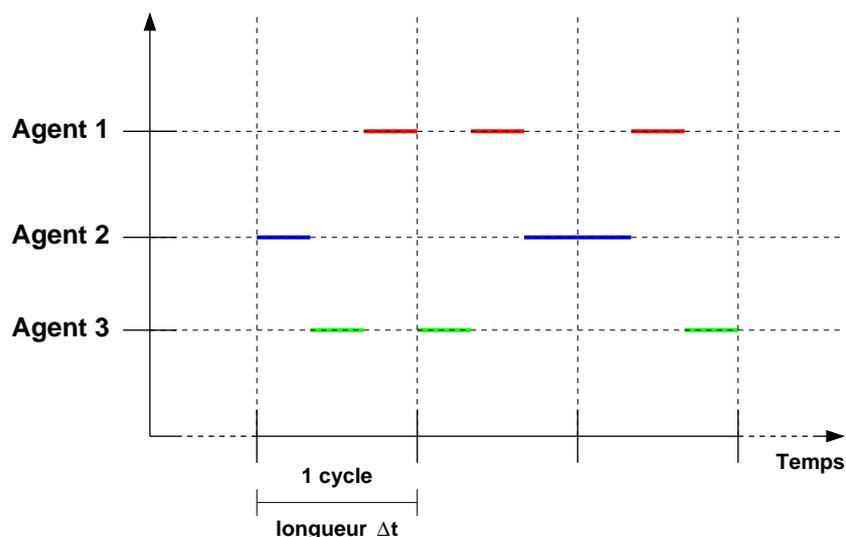


FIGURE 2 – **Les itérations asynchrones et chaotiques.** La figure décrit le schéma des itérations asynchrones et chaotiques sur l'exemple de trois agents. Les processus qui leur sont associés sont déclenchés les uns après les autres selon un tirage aléatoire sans remise. Un cycle correspond au déclenchement de tous les processus, chacun étant exécuté une fois et une seule. Chaque cycle possède en outre une longueur fixe Δt .

i.e. par l'évolution au cours du temps et/ou de l'espace des quantités des espèces moléculaires, évolution induite par les réactions. Notons que cette cinétique est par essence discrète et stochastique [van Kampen, 1992]; en effet le nombre de molécules est fini, et les évènements qui prennent place, *i.e.* déplacements et collisions entre molécules, sont de nature probabiliste.

Selon les propriétés physiques du milieu du système à simuler, la cinétique biochimique se modélise de manière différente :

- le milieu est homogène : les quantités des espèces sont supposées avoir une distribution spatiale uniforme au sein du milieu ; ainsi, seule compte l'évolution dans le temps : la cinétique biochimique est donnée selon la dimension temporelle ;
- le milieu est hétérogène : la présence de gradients dans les quantités des espèces, *i.e.* de variations spatiales de ces quantités, affecte localement les vitesses des réactions ; le modèle doit alors tenir compte de l'espace : la cinétique biochimique est représentée de manière spatio-temporelle.

Qui plus est, en fonction du degré de précision requis, la cinétique biochimique peut être abordée selon trois échelles de modélisation : l'échelle macroscopique, l'échelle mésoscopique, ou l'échelle microscopique.

A l'échelle macroscopique, les dimensions temporelles et spatiales sont proches de celles du laboratoire ; plus exactement, les dimensions temporelles varient entre la milliseconde et la seconde, et les dimensions spatiales sont de l'ordre du tube à essai. Le nombre de molécules est alors suffisamment grand pour supposer les phénomènes continus – ceux ci dérivent de lois physiques phénoménologiques et empiriques – on peut ainsi introduire la notion de concentration et décrire la cinétique par un *système d'équations différentielles*, qui est *ordinaire* dans le cas d'un milieu homogène et *aux dérivées partielles* dans le cas d'un milieu hétérogène. L'espace des états est alors continu et défini par la liste des concentrations des espèces moléculaires, dans le volume dans le cas d'un milieu homogène, aux différents points du volume dans le cas d'un milieu hétérogène. Les trajectoires qu'il suit sont continues en temps dans le cas d'un milieu homogène, et continues en temps et en espace dans le cas

d'un milieu hétérogène. Le système modélisé a alors un comportement parfaitement *déterministe* pour des conditions initiales données. Dans le cadre de la cinétique biochimique, les systèmes d'équations différentielles ne peuvent cependant pas être généralement résolus analytiquement, principalement à cause de leur non-linéarité. Une méthode numérique doit alors être employée afin d'obtenir une solution approchée de la solution exacte. Ainsi, le travail de recherche en informatique consiste principalement ici à construire les méthodes numériques les plus précises et les plus rapides pour résoudre ces systèmes d'équations différentielles.

A l'échelle mésoscopique les dimensions spatio-temporelles se ramènent à celles de la cellule, *i.e.* les dimensions temporelles varient approximativement de la microseconde à la milliseconde et les dimensions spatiales sont de l'ordre de quelques micromètres. Le nombre de molécules est ainsi beaucoup plus faible; les fluctuations d'un système étant inversement proportionnelles à la racine carrée du nombre de molécules [Meng *et al.*, 2004], la description de la cinétique biochimique doit dans ces conditions tenir compte du caractère discret et *stochastique* : l'hypothèse de continuité n'est alors plus valable. C'est pourquoi à cette échelle, elle est classiquement donnée par une *équation maîtresse stochastique* [Gillespie, 1992]. Celle-ci exprime la probabilité d'être dans un état donné à un instant donné, et ce pour tous les états possibles et pour tous les instants. Le comportement du système n'est plus déterministe, mais il est stochastique. Dans le cas d'un milieu homogène, l'espace des états est défini par la liste du nombre d'espèces moléculaires dans le volume, soit une quantité finie et discrète, et les trajectoires qu'il suit sont continues en temps. Le cas d'un milieu hétérogène est plus complexe; en effet, le volume global est discrétisé en sous-volumes choisis suffisamment petits pour pouvoir être supposés homogènes. L'espace des états est alors donné par la liste du nombre des différentes espèces moléculaires dans chaque sous-volume, les trajectoires qu'il suit sont aussi continues en temps. Dans les deux cas, ces trajectoires sont induites par des événements discrets, à savoir les réactions et les déplacements provoqués par la diffusion moléculaire. Notons que l'équation maîtresse stochastique est en fait une équation différentielle ordinaire linéaire à coefficients constants : il est alors théoriquement envisageable de la résoudre analytiquement. Néanmoins, celle-ci nécessite une variable pour chaque état possible du système; même dans les cas les plus simples, leur nombre peut être gigantesque et il devient alors impossible d'écrire cette équation. C'est pourquoi, Gillespie [1976, 1977] a introduit la *simulation stochastique exacte* (*exact stochastic simulation*). Plutôt que de décrire les différentes probabilités de toutes les trajectoires possibles, le principe est de ne générer qu'une seule trajectoire respectant à la fois les probabilités imposées par l'équation maîtresse stochastique et l'état initial du système. Elle évite ainsi l'écriture fastidieuse de cette équation, et en ayant recours à la simulation sur ordinateur, elle permet de reproduire le comportement aléatoire et discret du système qu'aurait donné cette même équation. Remarquons que les travaux de Gillespie sont à l'origine de toute la théorie de la cinétique biochimique à l'échelle mésoscopique. Ils ont en effet développé l'équation maîtresse stochastique dans le cas d'un milieu homogène, puis proposé les premiers algorithmes pour la simulation stochastique exacte. Ils ont aussi contribué à l'élaboration de l'équation maîtresse stochastique et aux premiers algorithmes pour la simulation stochastique exacte dans le cas d'un milieu hétérogène par Stundzia et Lumsden [1996]. Divers algorithmes ont alors été proposés successivement pour la simulation stochastique exacte en milieu homogène [Gibson et Bruck, 2000; Cao *et al.*, 2004] et en milieu hétérogène [Ander *et al.*, 2004; Elf et Ehrenberg, 2004]. Ainsi, le travail de recherche en informatique consiste essentiellement ici à construire les algorithmes les plus rapides pour la simulation stochastique exacte.

A l'échelle microscopique, les dimensions temporelles et spatiales sont à l'échelle de la molécule. Ainsi, les dimensions temporelles appartiennent à l'intervalle nanoseconde - microseconde, et les dimensions spatiales sont de l'ordre de quelques ångströms. A cette échelle, chaque espèce moléculaire est représentée individuellement. La simulation consiste ici à faire se mouvoir ces différentes espèces moléculaires au sein d'un volume, puis à collisionner pour éventuellement réagir. L'espace doit obligatoirement être pris en compte, c'est pourquoi on ne distingue plus modélisation temporelle et modélisation spatio-temporelle. L'espace des états est alors donné par la liste des positions et éventuellement orientations des différentes espèces moléculaires. Les trajectoires qu'il suit peuvent être discrètes ou continues. En effet, les déplacements des espèces moléculaires sont reproduits par des *marches aléatoires* qui se font, soit dans un espace discret, soit dans un espace continu. Dans les

Echelle	Modélisation	
	temporelle	spatio – temporelle
	Milieu homogène	Milieu hétérogène
macroscopique	Equations différentielles ordinaires	Equations différentielles aux dérivées partielles
mésoscopique	Equation maîtresse stochastique	Equation maîtresse stochastique
microscopique	Marches aléatoires	

} Modèle continu et déterministe
} Modèle discret et stochastique
} Modèle discret et/ou continu et stochastique

TABLEAU 1 – Modélisation et simulation de la cinétique biochimique.

deux cas, les déplacements ainsi que les réactions induites par les collisions entre les diverses espèces moléculaires sont données par des lois probabilistes : le comportement du système est à nouveau stochastique. Compte-tenu de la puissance de calcul requise par ce type de simulations, les techniques et méthodes informatiques pour la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique sont pour l'instant peu développées, le travail de recherche en informatique dans ce domaine en est encore à son avènement.

Le tableau 1 dresse un bilan de la modélisation et de la simulation de la cinétique chimique des systèmes biologiques complexes.

Dans ce mémoire, nous soutenons la thèse qu'il est possible d'expérimenter *in virtuo* la cinétique biochimique. Nous nous limitons néanmoins aux cas :

- de l'échelle macroscopique en milieu homogène,
- de l'échelle microscopique.

Plus exactement, nous soutenons alors qu'il est possible de résoudre un système d'équations différentielles ordinaires associé à la cinétique biochimique d'un système réactionnel, ainsi que de reproduire les marches aléatoires suivies par les espèces moléculaires à l'échelle microscopique, par un système multi-agents où les agents sont réactifs, autonomes et ordonnancés selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques.

Nous choisissons le phénomène de la coagulation du sang comme exemple applicatif, tout d'abord en raison de l'enjeu qu'il représente en terme de santé publique, mais surtout car les données cinétiques sont abondantes et les validations expérimentales relativement peu coûteuses et faciles à mettre en place.

Organisation du mémoire

Ce document s'articule autour de trois grandes parties : l'étude bibliographique qui donne certains éléments théoriques nécessaires à la compréhension de ce mémoire et qui au travers d'un état de l'art dégage la problématique de cette thèse (partie I), puis les modèles que nous proposons pour y répondre (partie II), et enfin l'application de ces derniers à l'exemple de la coagulation du sang (partie III). Quatre annexes viennent en outre s'y ajouter.

Partie I – Etude bibliographique

Le chapitre 1 présente les éléments théoriques de la cinétique biochimique nécessaires à la compréhension de ce mémoire.

Le chapitre 2 fait un état de l’art des méthodes informatiques classiquement utilisées pour simuler cette cinétique à l’échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu’à l’échelle microscopique.

Partie II – Modèles

Dans le chapitre 3, nous trouvons le modèle que nous proposons pour expérimenter *in virtuo* la cinétique biochimique à l’échelle macroscopique en milieu homogène.

Quant au chapitre 4, il détaille le modèle qui permet d’expérimenter *in virtuo* cette cinétique à l’échelle microscopique.

Partie III – Exemple d’application : la coagulation du sang

Le modèle développé dans le chapitre 3 est illustré dans le chapitre 5 sur l’exemple du test du temps de Quick, test de routine *in vitro* utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase.

Celui proposé dans le chapitre 4 est utilisé pour simuler l’activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase, réaction-clé de l’hémostase dans le chapitre 6.

La conclusion dresse un bilan du travail effectué et ouvre des voies de recherche en guise de perspectives.

L’annexe A détaille les démonstrations mathématiques de résultats présentés dans le chapitre 3.

L’annexe B liste quelques données théoriques, utilisées dans le chapitre 4, concernant le mouvement brownien.

L’annexe C donne un code source en langage C que nous avons développé pour la détection de collision dans le cadre de l’étude du chapitre 4.

L’annexe D contient des données à la fois théoriques et expérimentales associées à notre modélisation du test du temps de Quick détaillée dans le chapitre 5.

Ce document s’achève par l’énumération des différents éléments bibliographiques référencés tout le long du mémoire.

Première partie

Étude bibliographique

Chapitre 1

Éléments théoriques

***Résumé** – Dans ce chapitre, nous donnons les éléments théoriques de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu'à l'échelle microscopique, nécessaires à la compréhension des travaux présentés dans ce mémoire. Dans un premier temps, nous décrivons la cinétique telle qu'elle est typiquement abordée par les biochimistes, i.e. à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Ainsi, après quelques notions élémentaires, nous détaillons certaines réactions particulières comme les réactions de premier ordre, les réactions de second ordre, les réactions réversibles, les réactions contrôlées par la diffusion et enfin les réactions enzymatiques. Dans un second temps, nous traitons la théorie du phénomène de diffusion moléculaire qui est associée à celle de la cinétique biochimique aussi bien en milieu hétérogène qu'à l'échelle microscopique. Nous en exposons la théorie à l'échelle macroscopique qui est décrite par les lois de Fick, puis celle à l'échelle microscopique donnée par le mouvement brownien. Nous achevons en outre ce chapitre en montrant comment le modèle aléatoire et discret associé à la théorie du mouvement brownien explique le modèle déterministe et continu des lois de Fick.*

Introduction

LA théorie associée à la cinétique biochimique d'un système réactionnel diffère selon le milieu, homogène ou hétérogène, et selon l'échelle de modélisation, macroscopique, mésoscopique ou microscopique. Dans cette thèse, nous nous intéressons seulement aux cas de l'échelle macroscopique en milieu homogène et de l'échelle microscopique.

Ainsi dans ce chapitre, nous trouvons les éléments théoriques de la cinétique biochimique nécessaires à la compréhension des travaux présentés dans ce document. Nous abordons tout d'abord la cinétique des biochimistes, i.e. à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Nous décrivons ensuite la théorie de la diffusion moléculaire aussi bien à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle microscopique.

Notons que les notions présentées dans ce chapitre sont en premier lieu inspirées des entrées bibliographiques [Chandrasekhar, 1943; Berg, 1993; Purich et Allison, 2000; Atkins et de Paula, 2002]. Néanmoins, des références complémentaires citées tout le long du chapitre viennent s'y ajouter en second lieu.

1.1 La cinétique biochimique

La théorie des réactions chimiques décrit les interactions entre les différentes espèces composant un système chimique. Dans ces systèmes, une réaction transforme des réactifs en produits. Une réaction fait donc varier au cours du temps les quantités de ses composants. La *cinétique chimique* est la discipline qui étudie cette évolution temporelle. Lorsque les réactions étudiées appartiennent au vivant, on parle alors de *cinétique biochimique*.

Les réactions chimiques peuvent être étudiées en phase gazeuse comme en phase liquide, cependant la cinétique biochimique se limite généralement aux réactions qui se passent en solution. C'est pourquoi nous nous limiterons à ce cas dans cette thèse. Ainsi, après avoir introduit quelques notions élémentaires, nous décrivons la cinétique biochimique de diverses réactions qui sont mises en jeu au travers de nos travaux.

1.1.1 Notions élémentaires

La cinétique biochimique est l'étude de la vitesse des réactions biochimiques. Le but est de déterminer de manière empirique l'expression de la vitesse *via* des mesures expérimentales afin de décrire le mécanisme de la réaction. Généralement l'expression de la vitesse est de la forme $v = k \times f$, où k est la constante cinétique et f est fonction de la concentration en réactifs et produits. La constante k est une constante de proportionnalité, indépendante des quantités de réactifs et produits mais dépendante d'autres facteurs, principalement de la température. La constante k est propre à une réaction, et généralement fixe dans des conditions expérimentales identiques.

Prenons pour exemple la réaction donnée par l'équation (1.1).



Dans cet exemple, A et B sont les réactifs et C et D les produits; A, B, C et D représentant les composants de la réaction. Les quantités n_a , n_b , n_c et n_d sont les *coefficients stœchiométriques* de la réaction associés respectivement aux espèces A, B, C et D; la *stœchiométrie* définissant les proportions suivant lesquelles les réactifs se combinent et les produits se forment. De la stœchiométrie et du schéma réactionnel se déduit la relation entre l'évolution temporelle des composants de la réaction et la vitesse comme l'illustre l'équation (1.2).

$$v = -\frac{1}{n_a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{n_b} \frac{d[B]}{dt} = +\frac{1}{n_c} \frac{d[C]}{dt} = +\frac{1}{n_d} \frac{d[D]}{dt}, \quad (1.2)$$

où :

- $[A]$, $[B]$, $[C]$ et $[D]$ représentent les concentrations des différents composants de la réaction, qui s'expriment généralement en M ;
- v est la vitesse de la réaction qui s'exprime d'ordinaire en $M \cdot s^{-1}$.

L'évolution temporelle de la concentration de chaque composant de la réaction est reliée à la vitesse de la réaction par une équation différentielle ordinaire; la variation des réactifs étant logiquement négative car ceux-ci sont consommés, la variation des produits étant naturellement positive car ceux-ci sont formés. La forme générale de l'expression de la vitesse, ou *loi de vitesse*, de la réaction (1.1) est donnée dans l'équation (1.3).

$$v = k \times f([A]^\alpha, [B]^\beta, [C]^\gamma, [D]^\delta). \quad (1.3)$$

Cette loi de vitesse est déterminée expérimentalement; une fois obtenue, elle permet par exemple de prédire la vitesse de la réaction connaissant la composition du mélange, d'anticiper la composition du mélange réactionnel à un stade ultérieur de la réaction... Enfin une loi de vitesse donne aussi une

indication sur le mécanisme réactionnel, car le schéma proposé doit correspondre à la loi de vitesse mesurée.

L'équation (1.3) montre que la vitesse de la réaction est bien proportionnelle à la constante cinétique k ainsi qu'à la fonction f qui s'exprime à partir des concentrations des différents composants de la réaction. Ces concentrations sont élevées à une puissance, l'*ordre partiel* de la réaction par rapport à l'espèce en question. On appelle *ordre global*, ou ordre d'une réaction, la somme des ordres partiels. Dans notre exemple l'ordre partiel de la réaction par rapport à l'espèce A est α , par rapport à B est β , ... ; l'ordre global de la réaction étant $\alpha + \beta + \gamma + \delta$. Dans le cas général, il n'y a aucun lien entre coefficients stœchiométriques et ordres partiels, la notion d'ordre étant une donnée déterminée expérimentalement et purement empirique.

Très schématiquement, une réaction chimique provient, au niveau moléculaire, d'un seul évènement d'origine mécanique, *e.g.* une collision productive entre plusieurs molécules. Une réaction est dite *élémentaire* si son schéma n'implique à l'échelle moléculaire qu'un seul de ces évènements, *i.e.* si elle ne peut être décomposée en aucune étape intermédiaire ou si elle ne forme aucune espèce intermédiaire. On appelle *molécularité* d'une réaction élémentaire le nombre d'espèces qui doivent collisionner pour que la réaction ait lieu. Si nous considérons la réaction de l'exemple (1.1) comme étant élémentaire, sa molécularité est $n_a + n_b$. Remarquons que dans le cas d'une réaction élémentaire, coefficients stœchiométriques et molécularité sont liés. Le fait qu'une réaction élémentaire ait lieu est fondé sur la probabilité que les réactifs collisionnent : ainsi la molécularité d'une réaction élémentaire ne vaut *a priori* que un ou deux, la probabilité que trois espèces ou plus collisionnent étant très faible. Une réaction élémentaire n'est alors *a priori* que *unimoléculaire* ou *bimoléculaire*. Les réactions unimoléculaire et bimoléculaire élémentaires ont respectivement une cinétique d'ordre un et d'ordre deux[Ⓞ] ; il est toutefois essentiel de faire la distinction entre la molécularité et l'ordre : l'ordre d'une réaction est une quantité empirique, que l'on obtient à partir de la loi de vitesse expérimentale ; la molécularité se rapporte à une réaction élémentaire envisagée comme étape individuelle d'un mécanisme.

Une réaction chimique étudiée au niveau macroscopique peut se résumer à une simple réaction élémentaire. Cependant, elle est le plus souvent le résultat d'une composition de réactions élémentaires. Il est en fait plus fréquent de démontrer qu'une réaction se réalise à travers une série d'étapes élémentaires dont la composition devient une réaction dite *complexe*. Notons que dans ce cas, la molécularité n'a plus de signification.

Le modèle le plus commun formulant l'expression des vitesses des réactions biochimiques est celui des *lois d'action de masse*, développé par les norvégiens Peter Waage et Cato Guldberg (voir par exemple la traduction anglaise [Waage et Guldberg, 1986]). Ces lois partent du postulat que la fréquence des collisions augmente avec la concentration en réactifs : la réaction s'en trouve accélérée. Elles indiquent qu'à une température donnée la vitesse de la réaction est égale à une constante de proportionnalité multipliée par le produit des concentrations des réactifs dont les coefficients stœchiométriques deviennent exposants. Dans notre exemple, la réaction (1.1) a pour expression de sa vitesse, selon les lois d'actions de masse, l'équation (1.4).

$$v = k \times [A]^{n_a} \times [B]^{n_b}. \quad (1.4)$$

Nous remarquons que dans ce cas particulier les ordres partiels deviennent égaux aux coefficients stœchiométriques.

Les travaux présentés dans cette thèse n'impliquent que des réactions où la loi de vitesse découle du modèle des lois d'action de masse ayant une cinétique de premier ordre (ordre un) ou de second ordre (ordre deux). C'est pourquoi nous ne décrivons, dans cette section, que celles-ci, ainsi que les cas particuliers de réactions réversibles, de réactions contrôlées par la diffusion et de réactions enzymatiques. Pour une description plus détaillée de la cinétique biochimique voir par exemple [Atkins et de Paula, 2002].

[Ⓞ] Attention, la réciproque n'est pas forcément vraie.

1.1.2 Cinétique de premier ordre

Une réaction possède une cinétique de premier ordre si sa loi de vitesse est de la forme

$$v = k \times [C], \quad (1.5)$$

où k s'exprime en s^{-1} . La figure 1.1 énumère quelques schémas réactionnels de premier ordre.

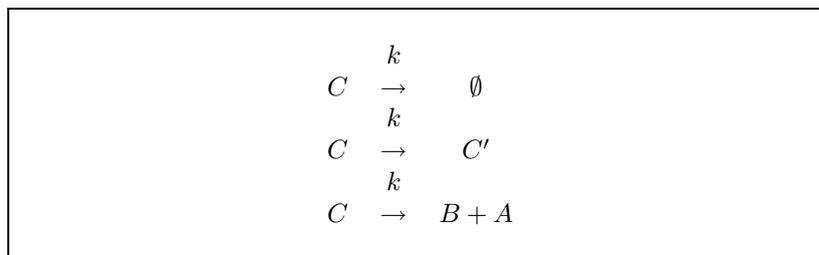


FIGURE 1.1 – Exemples de schémas réactionnels de premier ordre.

1.1.3 Cinétique de second ordre

Une réaction présente une cinétique de second ordre si sa loi de vitesse est de la forme (1.6) lorsque le réactif est unique, ou de la forme (1.7) lorsque la réaction possède deux réactifs.

$$v = k \times [A]^2, \quad (1.6)$$

$$v = k \times [A] \times [B], \quad (1.7)$$

où k s'exprime en $M^{-1} \cdot s^{-1}$. La figure 1.2 donne quelques schémas réactionnels de second ordre.

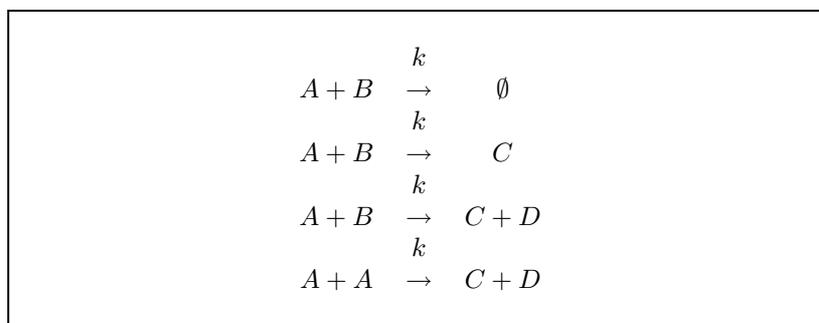


FIGURE 1.2 – Exemples de schémas réactionnels de second ordre.

1.1.4 Réactions réversibles

Les réactions *réversibles* sont définies par des schémas réactionnels du type



où les produits peuvent réagir à nouveau pour former les réactifs, *i.e.* la réaction inverse est possible. Sur cet exemple, la loi de vitesse de la réaction est donnée par

$$v = k_{on} \times [A] \times [B] - k_{off} \times [C]. \quad (1.9)$$

Lorsque que la réaction est à l'état d'équilibre, *i.e.* t tend vers l'infini, nous avons

$$v_{\infty} = k_{on} \times [A]_{\infty} \times [B]_{\infty} - k_{off} \times [C]_{\infty} = 0,$$

soit

$$K_D = \frac{[A]_{\infty}[B]_{\infty}}{[C]_{\infty}} = \frac{k_{off}}{k_{on}}, \quad (1.10)$$

où K_D est la constante d'équilibre de la réaction. K_D s'exprime généralement en M et représente l'affinité entre les espèces A et B[Ⓣ]. Elle présente aussi un intérêt pratique : connaissant l'une des constantes cinétiques, elle permet d'en déduire l'autre.

1.1.5 Réactions contrôlées par la diffusion

Le mécanisme d'une réaction bimoléculaire repose de manière très schématique sur l'idée que les molécules doivent se rencontrer et que la collision n'est productive que si celles-ci possèdent une énergie minimale. Une réaction se décompose alors en deux étapes élémentaires :

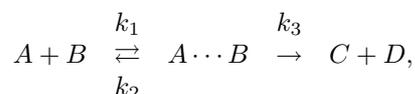
- un processus de transport qui va amener les deux réactifs à se rencontrer et à collisionner ;
- la réaction en elle-même, *i.e.* la transformation des réactifs en produits.

C'est le phénomène de diffusion, détaillé dans la section 1.2, qui est responsable du processus de transport et qui favorise alors la rencontre entre les différents réactifs. Au moment de cette rencontre, les molécules doivent posséder une énergie supérieure à l'*énergie d'activation* pour que la réaction ait lieu, *i.e.* leur énergie doit dépasser un certain seuil – la *barrière énergétique* – afin que la collision soit productive. Dans le cas contraire la réaction n'a pas lieu et les réactifs peuvent à nouveau diffuser librement.

Reprenons l'exemple (1.1) ; supposons que les coefficients stœchiométriques soient tous égaux à un et que la cinétique suive le modèle des lois d'action de masse. La loi de vitesse est alors donnée par

$$v = k \times [A] \times [B].$$

Selon le mécanisme décrit précédemment, cette réaction peut être décomposée de la manière suivante :



où :

- $A \cdots B$ représente une *paire de rencontre* entre l'espèce A et l'espèce B ;
- k_1 est la constante cinétique associée à la rencontre entre l'espèce A et l'espèce B ;
- k_2 est la constante cinétique associée à la séparation de la paire de rencontre $A \cdots B$;
- k_3 est la constante cinétique associée à la formation des produits.

[Ⓣ]La constante K_D est parfois appelée constante de dissociation. Certains auteurs utilisent la constante d'association K_A égale à l'inverse de K_D , *i.e.* $1/K_D$, pour quantifier l'affinité entre deux espèces. La constante d'association semble toutefois beaucoup moins utilisée que la constante de dissociation.

En supposant la concentration de la paire de rencontre $A \cdots B$ constante, nous obtenons

$$\frac{d[A \cdots B]}{dt} \approx 0,$$

soit

$$[A \cdots B] \approx \frac{k_1}{k_2 + k_3} \times [A] \times [B].$$

La vitesse de formation des produits étant donnée par

$$v = k_3[A \cdots B],$$

ainsi

$$v \approx \frac{k_1 \times k_3}{k_2 + k_3} \times [A] \times [B],$$

et

$$k \approx \frac{k_1 \times k_3}{k_2 + k_3}.$$

Deux cas-limites peuvent maintenant être distingués :

- la vitesse de séparation de la paire de rencontre est très lente devant la vitesse de formation du produit, dans ce cas

$$k_2 + k_3 \approx k_3,$$

ainsi

$$k \approx k_1,$$

la vitesse globale de la réaction est alors imposée par la vitesse du processus de transport, nous sommes dans le cas d'une *réaction contrôlée par la diffusion* : l'étape cinétiquement limitante est le phénomène de diffusion ;

- la vitesse de séparation de la paire de rencontre est rapide devant la vitesse de formation du produit, ainsi

$$k_2 + k_3 \approx k_2,$$

soit

$$k \approx \frac{k_1}{k_2} \times k_3 = K_D \times k_3,$$

où K_D est la constante d'équilibre associée à la formation/dissociation de la paire de rencontre ; la vitesse globale de la réaction est alors dictée par la vitesse de la réaction proprement dite, il s'agit du cas d'une *réaction contrôlée par une activation énergétique* : l'étape cinétiquement limitante est la réaction en elle-même.

Marian von Smoluchowski [1917] est à l'origine de la théorie des réactions contrôlées par la diffusion. Dans celle-ci, le principe est d'approximer la vitesse de la réaction par la vitesse à laquelle les réactifs diffusent l'un vers l'autre. Dans sa théorie, les molécules sont représentées par des sphères dures et chaque collision entre deux molécules susceptibles de réagir implique une réaction. Ceci revient à dire que la surface entière de chaque sphère est uniformément réactive. La constante cinétique d'une réaction contrôlée par la diffusion est alors donnée par

$$k_{smol} = 4\pi(D_A + D_B)(r_A + r_B)N_A/1000, \quad (1.11)$$

où :

- k_{smol} s'exprime en $M^{-1} \cdot s^{-1}$;
- D_A et D_B sont respectivement les coefficients de diffusion – cf. section 1.2 – des espèces A et B en $m^2 \cdot s^{-1}$;
- r_A et r_B sont respectivement les rayons des molécules A et B en m .

Expérimentalement, on peut vérifier la validité de cette loi. Bien que l'accord entre les valeurs observées et mesurées ne soit pas parfait, il est cependant suffisant pour vérifier la validité de l'approche.

Selon cette théorie, en solution, les constantes cinétiques des réactions bimoléculaires ne peuvent excéder environ $10^9 M^{-1} \cdot s^{-1}$ car la vitesse de diffusion devient alors un facteur limitant. A titre d'exemple, des molécules ayant une géométrie proche de celle de la prothrombine ont une constante cinétique bimoléculaire d'environ $6.5 \times 10^6 M^{-1} \cdot s^{-1}$.

Les travaux présentés dans cette thèse n'impliquent pas de réactions contrôlées par une activation énergétique, c'est pourquoi nous n'en détaillons pas la théorie. Pour une description détaillée de celle-ci voir par exemple [Atkins et de Paula, 2002].

1.1.6 Cinétique enzymatique

Les *enzymes* sont des protéines dont la fonction principale est de *catalyser* des réactions, *i.e.* d'augmenter la vitesse de ces réactions d'un facteur très élevé tout en se retrouvant inchangées à la fin de celles-ci. Le schéma général d'une réaction enzymatique est donné par



où :

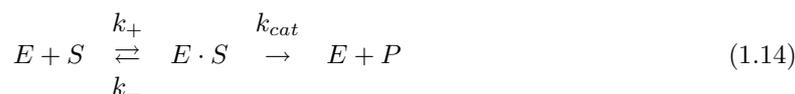
- E est l'enzyme ;
- S est le substrat ;
- P est le produit.

La majeure partie des réactions biochimiques implique des enzymes, c'est pourquoi il est utile ici de décrire leur cinétique.

Ce sont les travaux du chimiste britannique Adrian Brown qui ont initié la compréhension de la cinétique enzymatique. A la fin du XIX^{ième} siècle, de nombreux scientifiques tentèrent de décrire les vitesses des réactions impliquant des enzymes par les lois d'action de masse ; Adrian Brown mesura que la vitesse de réaction différait d'une cinétique de second ordre classique [Brown, 1892] et que ce résultat pouvait s'expliquer si l'on admettait l'existence de la formation d'un complexe enzyme · substrat [Brown, 1902] précédant la transformation du substrat en produit : une réaction enzymatique serait ainsi composée de deux réactions élémentaires, la première formant le complexe $E \cdot S$, la seconde décomposant le complexe $E \cdot S$ en enzyme « régénérée » et en produit, soit



Par la suite, le français Victor Henri [1903] proposa un schéma général pour décrire la cinétique des réactions impliquant des enzymes



où :

- k_+ est la constante cinétique de second ordre, en $M^{-1} \cdot s^{-1}$, caractérisant l'association entre l'enzyme et le substrat ;

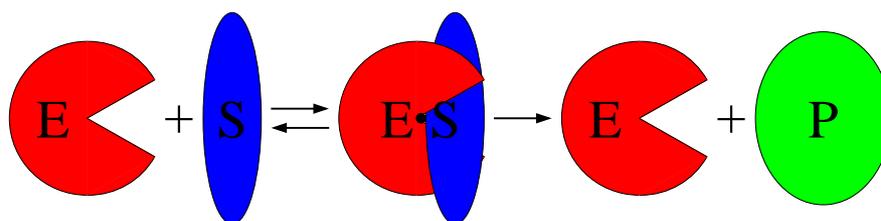


FIGURE 1.3 – **Schéma général d'une réaction enzymatique.** L'enzyme (E) et le substrat (S) s'associent pour former un complexe (E·S) qui peut, soit régénérer l'enzyme et le substrat, soit engendrer l'enzyme et le produit (P).

- k_- est la constante cinétique de premier ordre, en s^{-1} , spécifiant la dissociation du complexe $E \cdot S$;
- k_{cat} est la constante cinétique de premier ordre, en s^{-1} , qui qualifie la libération du produit par le complexe $E \cdot S$; elle est aussi appelée *constante catalytique* de l'enzyme.

Ainsi, l'enzyme et le substrat s'associent pour former un complexe {enzyme · substrat}; instable, celui-ci, soit se dissocie en une paire {enzyme, substrat}, soit se transforme en une paire {enzyme, produit}. Ce mécanisme est illustré sur la figure 1.3.

Le système d'équations différentielles ordinaires associées au mécanisme (1.14) est donné par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E]}{dt} = -k_+ \times [E] \times [S] + k_- \times [E \cdot S] + k_{cat} \times [E \cdot S] \\ \frac{d[S]}{dt} = -k_+ \times [E] \times [S] + k_- \times [E \cdot S] \quad 0 \\ \frac{d[E \cdot S]}{dt} = +k_+ \times [E] \times [S] - k_- \times [E \cdot S] - k_{cat} \times [E \cdot S] \\ \frac{d[P]}{dt} = \quad 0 \quad \quad 0 \quad +k_{cat} \times [E \cdot S] \end{array} \right. \quad (1.15)$$

Ce système est non-linéaire, ce qui empêche sa résolution explicite. Victor Henri propose alors l'hypothèse d'*équilibre rapide* ou de *pré-équilibre* qui permet d'approximer la solution du système. Cette hypothèse implique que la réaction de formation du complexe $E \cdot S$ est en équilibre dès l'initiation du processus, *i.e.* suppose que la relation (1.16) est valable dès le début de la réaction, ainsi

$$K_S = \frac{k_-}{k_+} = \frac{[E][S]}{[E \cdot S]}, \quad (1.16)$$

et K_S représente alors l'affinité du substrat pour l'enzyme; elle a pour unité le M .

Une dizaine d'années plus tard, Michaelis et Menten [1913] confirment le travail expérimental de Victor Henri et proposent une expression générale de la vitesse d'une réaction enzymatique, basée sur l'hypothèse d'équilibre rapide, donnée par l'équation (1.17).

$$v_i = \frac{k_{cat} \times [E]_T \times [S]}{K_S + [S]}, \quad (1.17)$$

où $[E]_T$ représente la concentration totale d'enzyme, $[E]_T = [E] + [E \cdot S]$.

Lorsque $[S]$ est très petite devant K_S , *i.e.* $K_S + [S] \approx K_S$, la loi de vitesse tend vers

$$v_i \approx \frac{k_{cat} \times [E]_T}{K_S} \times [S]$$

i.e. une cinétique d'ordre un en $[S]$.

Lorsque $[S]$ est très grande devant K_S , *i.e.* $K_S + [S] \approx [S]$, la loi de vitesse tend vers

$$v_i \approx k_{cat} \times [E]_T,$$

i.e. une constante. Le produit $k_{cat} \times [E]_T$ définit une vitesse, qui est la vitesse maximale théorique que la réaction enzymatique peut atteindre pour une concentration donnée d'enzyme. C'est pourquoi ce produit est généralement noté v_{max} et l'équation (1.17) donnée sous la forme

$$v_i = \frac{v_{max} \times [S]}{K_S + [S]}. \quad (1.18)$$

Nous remarquons que, selon cette équation, K_S est la concentration de substrat pour laquelle v_i vaut $v_{max}/2$. L'expression (1.18) s'obtient sur l'hypothèse de l'équilibre rapide qui est valide seulement si la concentration en substrat est très grande devant la concentration en enzyme. Cependant, au cours de la réaction le substrat est consommé, ainsi il arrive un instant où l'hypothèse d'équilibre rapide n'est plus valable et donc l'équation (1.18) n'approxime plus la loi de vitesse de la réaction. C'est pourquoi v_i représente en fait la vitesse initiale de la réaction enzymatique.

Le mécanisme (1.14) est traditionnellement attribué à Leonor Michaelis et Maud Menten bien qu'ils aient eux-mêmes clairement reconnu Victor Henri comme premier auteur ; c'est pourquoi il est plus approprié de s'y référer par « mécanisme de Henri-Michaelis-Menten ».

Plus tard, Briggs et Haldane [1925] remettent en question l'hypothèse d'équilibre rapide et propose l'hypothèse d'*état stationnaire*. Celle-ci suppose que la concentration du complexe $[E \cdot S]$ tend rapidement vers la stationnarité et donc néglige sa vitesse d'évolution, *i.e.*

$$\frac{d[E \cdot S]}{dt} \approx 0. \quad (1.19)$$

Cette approximation élimine de nouveau la non-linéarité du système (1.15) et donne la solution approchée

$$v_i = \frac{v_{max} \times [S]}{K_M + [S]}, \quad (1.20)$$

traditionnellement appelée « équation de Michaelis-Menten », en hommage aux deux biochimistes. K_M est généralement appelée « constante de Michaelis » et a pour unité le M . Tout comme K_S , elle représente la concentration de substrat pour laquelle v_i vaut $v_{max}/2$. L'expression de K_M est donnée par l'équation (1.21).

$$K_M = \frac{k_- + k_{cat}}{k_+}. \quad (1.21)$$

L'équation (1.20) définit un morceau d'hyperbole et est représentée sur la figure 1.4.

Bien que l'hypothèse d'équilibre rapide et l'hypothèse d'état stationnaire[Ⓣ] conduisent à la même expression pour la vitesse initiale, elles sont conceptuellement différentes : la première suppose que la réaction réversible entre l'enzyme et le substrat est en équilibre, *i.e.* que le complexe $E \cdot S$ se dissocie beaucoup plus fréquemment qu'il ne subit l'acte catalytique, ainsi la constante K_S représente la « vraie » affinité entre l'enzyme et le substrat ; la seconde conjecture que la réaction de formation du complexe enzyme · substrat, sa dissociation et la libération du produit se compensent, ainsi l'acte catalytique n'est plus négligé, la constante K_M ne représente donc pas l'affinité entre l'enzyme et le substrat, bien qu'elle y soit apparentée ; elle reste toutefois un bon indicateur. Les études cinétiques modernes des enzymes sont généralement fondées sur l'hypothèse d'état stationnaire.

[Ⓣ]Nous pouvons remarquer que l'hypothèse d'équilibre rapide est un cas particulier de l'hypothèse d'état stationnaire et que si k_{cat} est très petite devant k_- , nous avons alors $K_M \approx K_S$.

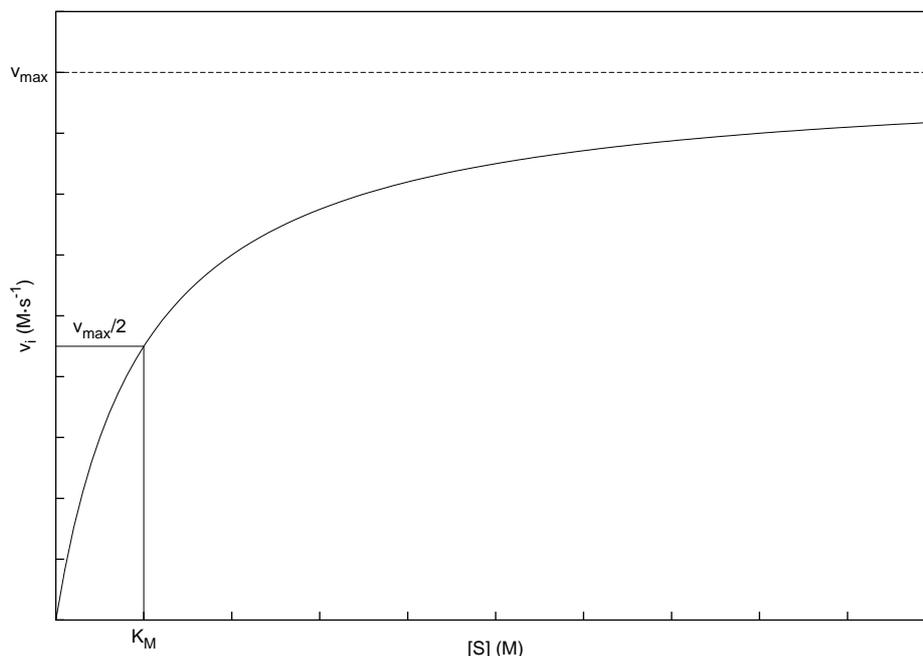


FIGURE 1.4 – **Vitesse initiale d’une réaction enzymatique.** La vitesse initiale v_i évolue selon un morceau d’hyperbole en fonction de la concentration en substrat $[S]$. v_{max} est la vitesse maximale théorique que la réaction enzymatique peut atteindre pour une concentration donnée d’enzyme. K_M correspond à la concentration de substrat pour laquelle v_i vaut v_{max} .

Le ratio k_{cat}/K_M désigne l’*efficacité catalytique* de l’enzyme pour le substrat. En effet, une enzyme peut afficher une forte affinité pour un substrat (K_M faible) tout en catalysant très lentement la réaction (k_{cat} petit) ; inversement, elle peut présenter une faible affinité pour le substrat (K_M élevé) tout en catalysant fortement la réaction (k_{cat} grand) ; l’un ou l’autre de ces deux paramètres ne suffit donc pas pour caractériser l’enzyme : c’est pourquoi le rapport k_{cat}/K_M est utilisé. Il représente ainsi un excellent indicateur pour quantifier la *spécificité*[Ⓞ] de l’enzyme pour le substrat.

La valeur maximale du rapport k_{cat}/K_M est la constante cinétique associée à l’association de l’enzyme et du substrat, soit k_+ . Cette constante a elle-même pour limite théorique la constante associée à la vitesse de diffusion des molécules dans le milieu réactionnel, soit k_{smol} donnée dans l’équation (1.11). Ainsi l’efficacité catalytique maximale d’une enzyme pour un substrat vaut approximativement $10^9 M^{-1} \cdot s^{-1}$ en solution. Lorsque le rapport k_{cat}/K_M approche cette valeur, la réaction enzymatique est contrôlée par la diffusion.

Cette section a décrit comment s’exprime dans le cas général la loi de vitesse d’une réaction enzymatique, réaction très commune en cinétique biochimique. Nous nous sommes toutefois limités au cas d’une enzyme agissant sur un substrat ; certaines réactions impliquent diverses formes d’inhibition (*e.g.* compétitive, non compétitive), des enzymes allostériques . . . , où la loi de vitesse diffère de celles présentées ici. Les notions décrites ici sont cependant suffisantes pour la compréhension de cette thèse. Pour plus de détails voir par exemple [Segel, 1993].

Dans cette section, nous avons présenté différents aspects de la cinétique biochimique. Nous détaillons à présent le phénomène de diffusion.

[Ⓞ]La spécificité d’une enzyme pour un substrat est classiquement imagée par un système « clef – serrure » où le substrat est la clef et l’enzyme la serrure.

1.2 La diffusion

Le phénomène de *diffusion* est un processus fondamental de transport de matière en mécanique des fluides. Les exemples classiques qui lui sont associés sont la dissipation d'un parfum dans une pièce vide ou encore la dispersion d'encre colorée dans un liquide transparent. Il est attribué aux mouvements aléatoires des molécules : il est ainsi de nature stochastique, c'est d'ailleurs ce qui le différencie de phénomènes comme l'advection.

La théorie de la diffusion exprime en termes physiques comment cette matière se déplace au sein du fluide. Cette section décrit cette théorie tout d'abord à l'échelle macroscopique où elle se représente par des équations phénoménologiques, *i.e.* des équations qui sont des résumés empiriques d'observations expérimentales, puis ensuite à l'échelle microscopique où elle se caractérise par un modèle mécanique fondé sur l'aléatoire.

1.2.1 Théorie macroscopique : les lois de Fick

À l'échelle macroscopique la théorie de la diffusion se décrit par des lois empiriques, les lois de Fick [1855].

1.2.1.1 Première loi de Fick

La première loi de Fick indique qu'un gradient de concentration d'une substance dissoute dans une solution induit un flux de matière proportionnel mais de sens opposé à celui du gradient, le flux étant la quantité de matière qui se déplace par unité de surface et par unité de temps. La constante de proportionnalité est donnée par le coefficient de diffusion de la substance. L'expression de la première loi de Fick est donnée par l'équation aux dérivées partielles (1.22) et est illustrée sur la figure 1.5.

$$J_x(x, t) = -D \frac{\partial C}{\partial x}(x, t), \quad (1.22)$$

où :

- J_x est le flux de matière selon l'axe des x en $mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$;
- D est le coefficient de diffusion de la substance en $m^2 \cdot s^{-1}$;
- $C(x, t)$ la concentration de la substance à l'abscisse x à l'instant t en $mol \cdot m^{-3}$.

Ainsi, si la concentration varie fortement en fonction de la distance, le flux est élevé et inversement, si elle est uniforme, le flux net résultant est nul. Le flux étant de sens opposé à celui du gradient, il en résulte que la matière se déplace des zones à concentrations plus élevées vers les zones à concentrations plus faibles.

1.2.1.2 Seconde loi de Fick

La seconde loi de Fick s'obtient à partir de la précédente, sur l'hypothèse de la conservation de la matière. Considérons un volume délimité par deux surfaces d'aires S et séparées d'une distance δx , comme il est illustré sur la figure 1.6. Le flux de matière se propage de la surface à l'abscisse x vers la surface à l'abscisse $x + \delta x$. S'il y a conservation de la matière, la variation de la concentration au sein du volume durant l'intervalle de temps δt est donnée par la différence entre le flux entrant et le flux sortant, soit

$$\begin{aligned} \frac{1}{\delta t} \cdot [C(t + \delta t) - C(t)] &= \frac{1}{\delta t} \cdot \frac{[J_x(x) - J_x(x + \delta x)] \cdot S \cdot \delta t}{S \cdot \delta x} \\ \Leftrightarrow \frac{C(t + \delta t) - C(t)}{\delta t} &= - \frac{J_x(x + \delta x) - J_x(x)}{\delta x}. \end{aligned}$$

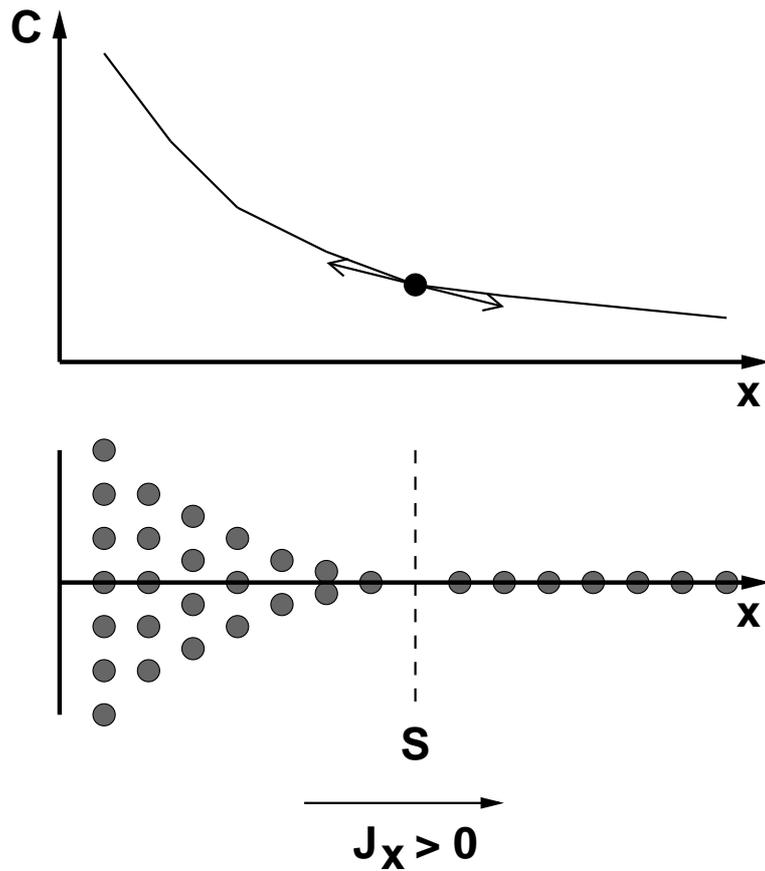


FIGURE 1.5 – **Première loi de Fick.** La figure illustre sur une dimension la première loi de Fick qui stipule que le flux de matière (nombre de particules passant une fenêtre imaginaire S par unité de temps) est proportionnel mais de sens opposé au gradient de concentration en ce point.

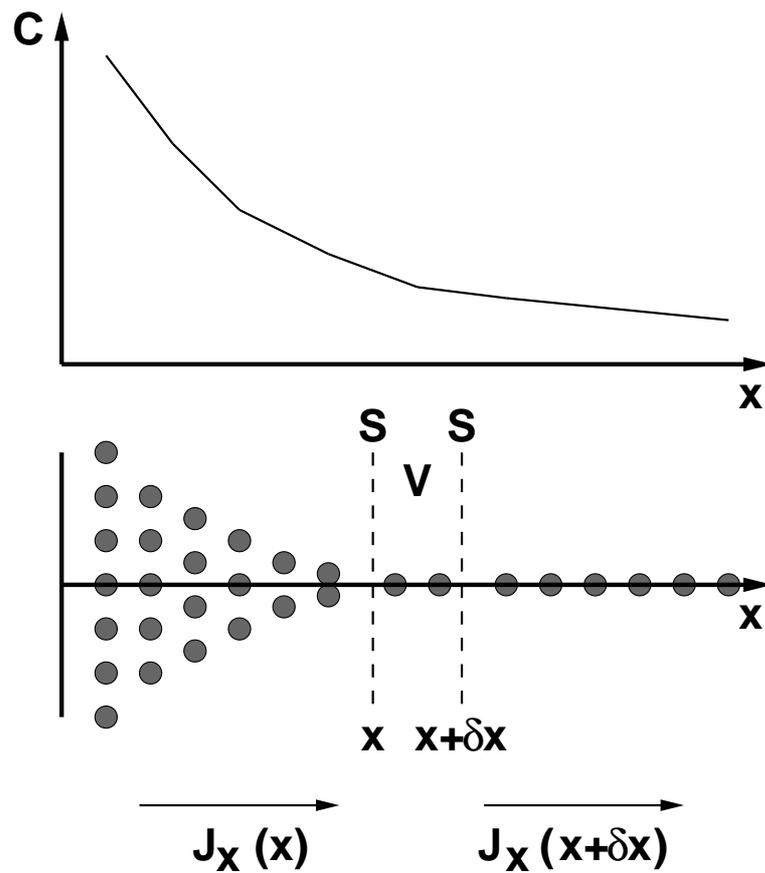


FIGURE 1.6 – **Seconde loi de Fick.** La figure illustre sur une dimension la seconde loi de Fick qui indique que le flux net résultant dans un volume V est égal à la différence entre le flux entrant, en provenance de la région de forte concentration, et le flux sortant, en direction de la région de faible concentration.

A la limite $\delta t \rightarrow 0$ et $\delta x \rightarrow 0$, l'équation devient

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = -\frac{\partial J_x}{\partial x}(x, t).$$

En insérant l'équation (1.22) dans la précédente, nous obtenons

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}(x, t), \quad (1.23)$$

qui est la célèbre *équation de diffusion*. Celle-ci relie la variation temporelle de la concentration en un point à la variation spatiale de la concentration autour de ce point. Plus exactement, l'équation de diffusion montre que la variation temporelle de la concentration en un point est proportionnelle à la courbure de la concentration s'exprimant en fonction des dimensions spatiales, la constante de proportionnalité étant toujours le coefficient de diffusion. Une variation spatiale de la concentration induit donc une variation temporelle rapide; une courbure nulle indique que la concentration est stationnaire, indépendante du temps, les flux entrant et sortant se compensent. Ainsi l'équation de diffusion indique comment une distribution initiale non uniforme de matière va se redistribuer dans l'espace au cours du temps.

1.2.1.3 Équation généralisée de la diffusion

Les lois de Fick sont généralisables à n dimensions selon la notation vectorielle

$$\begin{cases} J &= -D\nabla C \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= -\nabla \cdot J \end{cases} \quad (1.24)$$

où ∇ est l'opérateur gradient et $\nabla \cdot$ l'opérateur divergence. La combinaison de ces deux équations donne l'expression de l'équation de diffusion généralisée à n dimensions

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C = D\Delta C, \quad (1.25)$$

où Δ est le laplacien, dont l'expression dépend du système de coordonnées choisi.

En coordonnées cartésiennes, dans un espace à trois dimensions, l'équation de diffusion est donnée par

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, y, z, t) = D \left[\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right],$$

qui devient en coordonnées sphériques

$$\frac{\partial C}{\partial t}(\rho, \theta, \phi, t) = D \left[\frac{1}{\rho^2} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho^2 \frac{\partial C}{\partial \rho} \right) + \frac{1}{\rho^2 \sin^2 \phi} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2} + \frac{1}{\rho^2 \sin \phi} \frac{\partial}{\partial \phi} \left(\sin \phi \frac{\partial C}{\partial \phi} \right) \right].$$

Les solutions de ces différentes équations se déterminent en fonction des différentes conditions aux limites et initiales imposées.

1.2.1.4 Exemple de solution à l'équation de la diffusion

Considérons un axe, *e.g.* l'axe x , où la concentration initiale au point $x = 0$ est fixée à C_0 . Les particules diffusent alors selon la loi donnée par l'équation (1.22), comme l'illustre la figure 1.7. L'équation à résoudre est donc l'équation (1.23), qui est d'ordre deux par rapport à x et d'ordre un par rapport à t : il faut donc préciser deux conditions aux limites pour la dimension spatiale, celles-ci sont données par

$$\lim_{x \rightarrow \pm\infty} C(x, t) = 0,$$

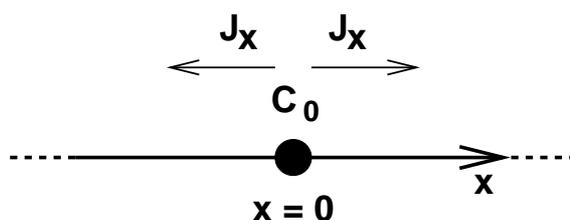


FIGURE 1.7 – **Diffusion selon un axe : exemple.** La concentration initiale au point $x = 0$ est fixée à C_0 . Les particules diffusent alors le long de l'axe x selon les lois de Fick.

et une condition initiale pour la dimension temporelle, donnée par

$$C(x, 0) = C_0 \cdot \delta(x),$$

où $\delta(x)$ est la fonction Dirac.

La solution vaut alors

$$C(x, t) = \frac{C_0}{(4\pi Dt)^{1/2}} \exp(-x^2/4Dt). \quad (1.26)$$

Ainsi à chaque instant donné, la distribution de la concentration selon l'axe x est gaussienne. La figure 1.8 donne l'allure de cette distribution à différents instants du processus. La figure indique que plus l'on s'approche de la source plus la concentration est élevée, mais que plus le temps s'écoule et plus la distribution de la concentration tend à devenir uniforme.

Dans cette section, nous avons décrit la théorie macroscopique du phénomène de diffusion et mis en évidence les différentes propriétés de celui-ci, à savoir :

- le transport de matière se fait des zones à forte concentration vers les zones de plus faible concentration ;
- la concentration est plus forte à proximité de la source et elle décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne de celle-ci ;
- à l'équilibre le système tend vers une distribution uniforme de la concentration.

Cette théorie est donnée par les lois de Fick, qui sont des équations aux dérivées partielles, elle implique donc un modèle déterministe et continu. La section suivante indique qu'à l'échelle microscopique la théorie de la diffusion se décrit par un modèle aléatoire et discret.

1.2.2 Théorie microscopique : le mouvement brownien

Le *mouvement brownien* est le mouvement aléatoire, désordonné et incessant d'une particule immergée dans un fluide. Les molécules constituant le fluide, présentes en très grand nombre, de dimensions et de masse très petites devant celles de la particule immergée, sont en agitation thermique constante, bombardant ainsi de collisions la particule immergée. C'est ce bombardement de collisions qui est responsable du mouvement erratique de la particule – le mouvement brownien.

Après un bref historique de l'étude du mouvement brownien, cette section en décrit la théorie qui définit celle de la diffusion à l'échelle microscopique.

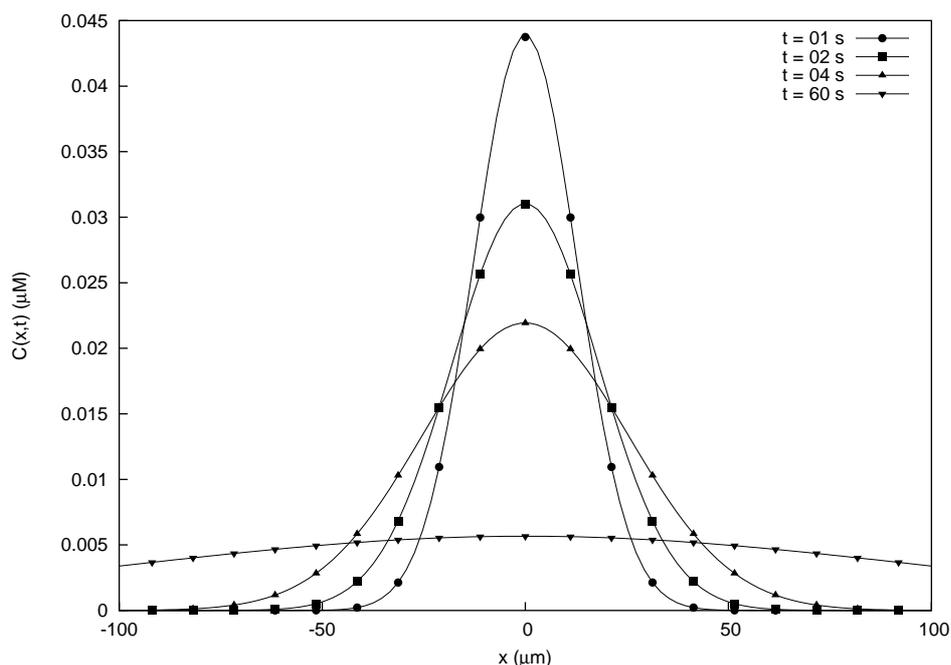


FIGURE 1.8 – **Exemples de solutions de l'équation de diffusion.** La figure représente la solution (1.26) de l'équation de diffusion aux instants $t = 1$ s (\bullet), $t = 2$ s (\blacksquare), $t = 4$ s (\blacktriangle) et $t = 60$ s (\blacktriangledown); la concentration initiale C_0 et le coefficient de diffusion D valent ici respectivement $1.4 \mu\text{M}$ et $81.0 \mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

1.2.2.1 Bref historique

L'histoire de l'étude du mouvement brownien peut être découpée en quatre phases :

- la découverte,
- les observations,
- le développement théorique,
- les confirmations expérimentales.

La découverte

Les premières observations du mouvement brownien sont attribuées au botaniste écossais Robert Brown [1828][©]. A l'origine, celui-ci cherchait à comprendre le mode d'action du pollen dans le processus de fécondation. A l'aide d'un microscope il examina la forme des granules de grains de pollen en immersion dans l'eau d'une plante, la *Clarkia pulchella* ; c'est ainsi qu'il aperçut très distinctement ceux-ci en mouvement.

Les observations

Puis il fallut attendre environ 30 ans, le développement de la thermodynamique et de la théorie cinétique des gaz pour stimuler diverses observations ou tentatives d'explication du phénomène. En

[©]L'appellation *mouvement brownien* est en l'honneur du botaniste. Bien qu'en fait des observations similaires et antérieures aux siennes ont été rapportées (la paternité de la découverte – au sens d'une description détaillée de faits expérimentaux – appartient au néerlandais Jan Ingenhousz qui avait noté en 1785 le mouvement irrégulier de la poudre de charbon de bois à la surface d'une solution alcoolique), Robert Brown fut le premier à accorder une étude scientifique sérieuse au phénomène.

vain toutefois ; en effet les scientifiques, sur la base du théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique, orientèrent leurs mesures sur les vitesses des particules en mouvement. Cependant les observations présentaient un comportement plutôt surprenant, à savoir que plus l'intervalle de temps de mesure (Δt) était faible, plus les vitesses mesurées ($\Delta x/\Delta t$) augmentaient, apparemment sans limite, créant ainsi une grande confusion dans l'interprétation des résultats. Ceci s'explique simplement par le fait que les scientifiques de l'époque n'avaient pas à leur disposition une théorie quantitative leur indiquant la donnée à mesurer, et donc leur attestant que la vitesse n'était pas celle-ci, au cours de leurs expériences ; il fallut ainsi attendre 1905 et les travaux d'Albert Einstein.

Le développement théorique

Albert Einstein publie quatre articles [Einstein, 1905, 1906, 1907, 1908][Ⓒ] sur la théorie du mouvement brownien durant les années 1905-1908. Les deux premiers ont clairement eu un rôle fondateur tandis que les deux suivants ont eu un impact plus mineur. Le plus surprenant est qu'Albert Einstein fonde sa théorie et écrit le premier article sous l'hypothèse de l'agitation thermique moléculaire sans connaître les observations faites sur le mouvement brownien :

« Il se peut que le mouvement dont il est question ici soit identique à ce que l'on appelle « mouvement moléculaire brownien ». Les informations dont je dispose à ce sujet sont cependant si peu précises qu'il ne m'a pas été possible de me faire une opinion ».

En se basant sur la théorie moléculaire de la chaleur, il indique que des molécules dissoutes et des corps en suspension dans un fluide se comportent de façon parfaitement identique pour ce qui est de la pression osmotique ; ceci implique que les corps en suspension, du fait du mouvement moléculaire du fluide, exécutent dans celui-ci des mouvements désordonnés, éventuellement très lents. Ces mouvements désordonnés induisent un processus de diffusion dont le coefficient, D , est donné par la célèbre formule connue aujourd'hui sous le nom d'Einstein – Sutherland ou encore de loi de Stokes – Einstein :

$$D = \frac{k_B T}{f}. \quad (1.27)$$

Dans le cas de petites sphères et en utilisant la loi de Stokes, il obtient :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}, \quad (1.28)$$

où :

- R est le rayon de la sphère ;
- $6\pi\eta R$ étant le coefficient de frottement hydrodynamique associé au mouvement de translation.

Ainsi le coefficient de diffusion ne dépend, en dehors de constantes universelles et de la température absolue, que de la viscosité du fluide et de la taille des corps en suspension. Ensuite, par une démonstration de nature probabiliste, il obtient l'expression de la moyenne des carrés de la distance Δx que parcourt une particule selon l'axe des x durant un intervalle de temps Δt :

$$\overline{\Delta x^2} = 2D\Delta t = \frac{1}{3} \frac{k_B T}{\pi\eta R} \Delta t, \quad (1.29)$$

et donc le déplacement quadratique moyen :

$$\sqrt{\overline{\Delta x^2}} = \sqrt{2D\Delta t}. \quad (1.30)$$

Ce déplacement quadratique moyen est proportionnel à la racine carrée du temps, et non pas au temps directement[Ⓓ]. Il donne enfin une formule pour estimer le déplacement quadratique moyen mais surtout une méthode de détermination du nombre d'Avogadro. Il termine son article par :

[Ⓒ]La traduction anglophone de ces articles est disponible dans [Einstein, 1956]. La traduction francophone du premier article est disponible dans [Einstein, 1989]

[Ⓓ]L'auteur explique dans le second article [Einstein, 1906] quel en est l'impact.

« Espérons qu'un chercheur parviendra bientôt à régler cette question importante pour la théorie de la chaleur ».

La question posée ici est celle de l'existence du mouvement mentionné dans le titre et donc de l'importance d'une observation et validation expérimentale de ses résultats.

Entre le premier et le second article, il prend connaissance des observations faites sur le phénomène, notamment celles de Gouy [1888], et titre son second article :

« Sur la théorie du mouvement brownien ».

Dans celui-ci, il développe une méthode générale pour obtenir le coefficient de diffusion ainsi que le déplacement quadratique moyen, que le mouvement soit de translation ou bien de rotation, d'une particule de forme sphérique. Dans le cas d'un mouvement de translation il retrouve les formules (1.28) et (1.30) ; dans le cas d'un mouvement de rotation il obtient

$$D_{rot} = \frac{k_B T}{8\pi\eta R^3}, \quad (1.31)$$

où :

- R est le rayon de la sphère ;
 - $8\pi\eta R^3$ étant le coefficient de frottement hydrodynamique associé au mouvement de rotation.
- et

$$\sqrt{\Delta\theta_x^2} = \sqrt{2D_{rot}\Delta t}, \quad (1.32)$$

pour le déplacement quadratique moyen en rotation autour de l'axe x durant un intervalle de temps Δt .

Selon sa théorie, en posant

$$\frac{\sqrt{\Delta x^2}}{\Delta t} = \sqrt{2D} \times \frac{1}{\sqrt{\Delta t}}, \quad (1.33)$$

l'auteur indique que durant un intervalle de temps Δt , la vitesse moyenne est inversement proportionnelle à la racine de Δt ; plus Δt diminue, plus la vitesse moyenne augmente. Ainsi toute tentative pour mesurer la vitesse instantanée ($\sqrt{\Delta x^2}/\Delta t$, avec Δt le plus petit possible) donnera des résultats sans aucun sens, et c'est pour cette raison que les scientifiques qui considéraient la vitesse comme quantité à mesurer dans l'étude du mouvement brownien échouèrent dans leurs investigations...

Ayant pris connaissance des deux premiers articles d'Albert Einstein, le physicien polonais Marian von Smoluchowski [1906] publie sa propre théorie sur le mouvement brownien^①. Celle-ci s'inspire fortement de la théorie cinétique des gaz et repose sur un système composé de sphères dures, les plus petites de masse inférieure représentant les molécules constituant le fluide, les plus grosses de masse supérieure représentant les particules diluées dans le fluide. C'est ainsi qu'à partir du théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique, il indique que la vitesse d'une particule va fluctuer autour d'une valeur d'équilibre mais que ces fluctuations sont négligeables ; il suppose donc que la vitesse de la particule est constante mais chaque impact d'une molécule constituant le fluide va modifier sa direction d'une faible quantité, celle-ci étant calculée en supposant que les collisions sont des chocs élastiques. Ainsi à chaque choc, supposé à intervalle régulier, la particule va parcourir une même distance fixe^② et changer de direction d'une faible quantité de manière aléatoire. Le chemin ainsi parcouru par la particule est une chaîne de segments de droite de longueurs égales. Dans le cas particulier où la

^①Marian von Smoluchowski a commencé à élaborer sa théorie sur le mouvement brownien dès 1900, mais il ne l'avait pas publiée car selon lui, elle manquait d'une validation expérimentale. Suite aux publications d'Albert Einstein, il soumet ses travaux.

^②L'auteur reprend ici l'idée du libre parcours moyen.

particule est une sphère, la moyenne des carrés de la distance Δr parcourue par seconde est donnée par :

$$\overline{\Delta r^2} = \frac{64}{81} \frac{m \overline{v^2}}{\pi \eta R}, \quad (1.34)$$

où :

- m est la masse d'une molécule constituant le fluide ;
- $\overline{v^2}$ est la variance de la vitesse des molécules constituant le fluide ;
- R le rayon de la particule.

Selon le théorème de l'énergie cinétique et en remarquant que dans le cas d'une sphère $\overline{\Delta x^2} = \overline{r^2}/3$, nous obtenons, à partir de l'équation (1.34), pour la moyenne des carrés de la distance parcourue par la particule par seconde selon l'axe x

$$\overline{\Delta x^2} = \frac{64}{81} \frac{k_B T}{\pi \eta R}. \quad (1.35)$$

En ramenant sous la même forme le résultat obtenu par Einstein dans l'équation (1.29), nous obtenons :

$$\overline{\Delta x^2} = \frac{1}{3} \frac{k_B T}{\pi \eta R}. \quad (1.36)$$

Les deux résultats diffèrent seulement d'un rapport $64/27$, *i.e.* le résultat de Smoluchowski est approximativement 2.37 fois plus grand que celui d'Einstein ; ils sont remarquablement proches compte tenu des approximations et des développements complètement différents de chacun. Smoluchowski reconnaîtra par la suite que le bon résultat est celui d'Einstein.

Plus tard, le physicien français Paul Langevin [1908] développe une approche « phénoménologique » du mouvement brownien, complètement différente et beaucoup plus simple que celles d'Einstein et de Smoluchowski.

Selon lui, les interactions d'une particule immergée dans un fluide avec les molécules le constituant peuvent être décomposées en une somme de deux forces :

- une force de frottement visqueux, $-f dx/dt$, due au mouvement de la particule au sein du fluide et caractérisée par le coefficient de frottement f (vision continue de la structure du fluide) ;
- une force aléatoire fluctuante, $\mathcal{X}(t)$, représentant les impacts incessants des molécules constituant le fluide et donc les impulsions responsables de son déplacement (vision discrète de la structure du fluide).

L'expression de la fonction $\mathcal{X}(t)$ est inconnue, c'est une fonction aléatoire qui va donc être décrite par ses propriétés statistiques. Qui plus est, elle est supposée indépendante de la vitesse et de la position de la particule.

Partant du principe fondamental de la dynamique, en considérant seulement l'axe x et en supposant que la particule soit une sphère, il obtient :

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -6\pi\eta R \frac{dx}{dt} + \mathcal{X}(t), \quad (1.37)$$

où :

- m est la masse de la particule ;
- R le rayon de la particule.

Indiquant que les collisions responsables du déplacement de la particule se compensent, *i.e.* $\overline{\mathcal{X}(t)} = 0$, et en utilisant le théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique l'auteur résout l'équation (1.37), et retrouve le résultat d'Einstein – équation (1.29) – sur la moyenne des carrés de la distance parcourue pendant un intervalle de temps Δt .

L'équation (1.37) n'est pas une équation différentielle classique, c'est une équation différentielle stochastique ; elle est historiquement le premier exemple et est maintenant devenue célèbre pour décrire les comportements aléatoires.

Les confirmations expérimentales

Suite à une série d'expériences rigoureuses dont les publications ont démarré en 1908, le physicien français Jean Perrin valide avec grande précision la théorie d'Einstein sur le mouvement brownien.

Il affirme tout d'abord que l'hypothèse de l'agitation moléculaire, émise notamment par Gouy [1888], est la cause unique du mouvement brownien [Perrin, 1908b,d] et propose une première validation expérimentale de la théorie d'Einstein. Toutefois, suite à des enregistrements cinématographiques de mouvements browniens, Henri [1908] questionne la validité de celle-ci étant donné que dans ses expériences la valeur théorique de la moyenne des carrés des déplacements est plus de quatre fois plus faible que celle mesurée. Il observe bien en revanche que la moyenne des carrés du déplacement est proportionnelle au temps de la mesure, c'est pourquoi selon lui le problème de la théorie d'Einstein proviendrait de la non-applicabilité de la loi de Stokes à l'échelle microscopique. Perrin [1908c] démontre que la loi de Stokes est valable pour les particules soumises au mouvement brownien et l'un des ses étudiants, Chaudesaigues [1908], valide alors avec une grande précision la formule (1.29) d'Einstein. Svedberg [1907] avait déjà affirmé avoir contrôlé expérimentalement cette formule, mais selon Perrin [1909b] ses résultats au contraire la discréditent. Il revalidera plus tard la formule d'Einstein mais en changeant la nature des grains, modifiant ainsi les conditions expérimentales [Perrin et Dabrowski, 1909] ; il vérifiera même la validité de la formule (1.32), équivalente à la précédente pour le mouvement brownien de rotation [Perrin, 1909a]. Il propose aussi une méthode de détermination précise du nombre d'Avogadro [Perrin, 1908a,d], qui permet ainsi l'estimation des grandeurs moléculaires.

Les travaux décrits dans cette section ont eu une portée bien plus grande que la compréhension et l'explication d'un phénomène physique. En effet, les travaux d'Einstein et de Smoluchowski ont contribué à l'étude des processus stochastiques et des marches aléatoires. Paul Langevin a, quant à lui, ouvert le chapitre de la théorie des équations différentielles stochastiques. Quant aux travaux de Jean Perrin, en plus d'avoir souligné que les fractales existent dans la nature, ils ont conclu à l'existence des atomes et donc à une structure discrète de la matière ; ils furent d'ailleurs récompensés par un prix nobel en 1926.

Pour un historique plus détaillé de l'étude du mouvement brownien, voir par exemple [Brush, 1968; Haw, 2002; Mazo, 2002].

1.2.2.2 Théorie

Classiquement, la théorie du mouvement brownien est décrite soit par le modèle de marche aléatoire, qui découle directement des théories d'Albert Einstein et de Marian von Smoluchowski, soit par le modèle de Langevin. Bien que les descriptions modernes de la théorie du mouvement brownien utilisent le modèle de Langevin, probablement car il est beaucoup plus simple et plus direct, nous n'utilisons dans cette thèse que le modèle de marche aléatoire et c'est seulement celui-ci que nous décrivons ici.

Marche aléatoire à une dimension

Imaginons une particule se déplaçant selon un seul axe, *e.g.* l'axe x , d'une façon telle que tous les intervalles de temps δt , elle parcourt une distance δx , soit vers la gauche soit vers la droite. Les quantités δt et δx sont fixes ; les probabilités de se déplacer vers la gauche ou vers la droite sont

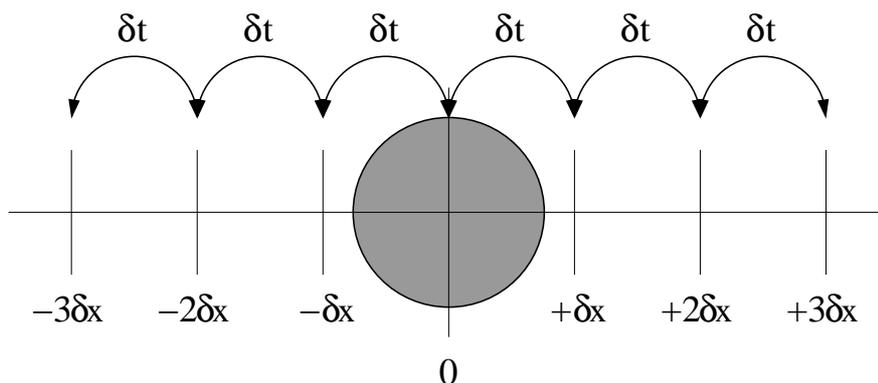


FIGURE 1.9 – **Marche aléatoire selon un axe.** La particule parcourt une distance δx selon l'axe x chaque δt . Les probabilités de se déplacer vers la gauche ou vers la droite sont égales et valent 0.5. Les différents déplacements élémentaires sont indépendants les uns des autres.

égales et valent 0.5. Les différents déplacements élémentaires sont indépendants les uns des autres, le principe est ainsi équivalent à celui d'un jeu de « pile ou face ». Enfin, la position future de la particule ne dépend de ses positions passées qu'à travers sa position présente : le processus est *markovien*. La figure 1.9 illustre la notion de marche aléatoire[Ⓢ].

Nous supposons que la particule est initialement au point $x = 0$. Au bout de n pas, la particule peut alors se trouver aux différentes positions : $-n\delta x$, $-(n-1)\delta x$, \dots , $-\delta x$, 0 , $+\delta x$, \dots , $+(n-1)\delta x$, $+n\delta x$. Soit D_n la suite de variables aléatoires associée au nombre de déplacements vers la droite au bout de n pas ; soient p la probabilité d'aller à droite et q la probabilité d'aller à gauche. La probabilité que la particule ait effectué exactement k sauts vers la droite au bout de n pas est donnée par la *loi binomiale*

$$P(D_n = k) = \frac{n!}{k!(n-k)!} p^k q^{n-k}. \quad (1.38)$$

Celle-ci est illustrée sur la figure 1.10, dans le cas $p = q = 0.5$ et $n = 9$. La moyenne de D_n est alors donnée par

$$\overline{D_n} = np, \quad (1.39)$$

la moyenne des carrés de D_n par

$$\overline{D_n^2} = (np)^2 + npq, \quad (1.40)$$

et la variance par

$$\text{Var}[D_n] = \overline{D_n^2} - \overline{D_n}^2 = npq. \quad (1.41)$$

Soit X_n la suite de variables aléatoires associée à la position de la particule sur l'axe x au bout de n pas. Le déplacement de la particule étant égal au nombre de sauts vers la droite moins le nombre de sauts vers la gauche, nous avons

$$X_n = [D_n - (n - D_n)]\delta x,$$

soit

[Ⓢ]L'analogie classique du mouvement induit par une marche aléatoire est celle faite avec le déplacement d'une personne ivre.

$$X_n = (2D_n - n)\delta x. \quad (1.42)$$

Ainsi, de la distribution de D_n , nous pouvons déduire la distribution de X_n . Nous avons pour la moyenne de X_n

$$\overline{X_n} = \overline{(2D_n - n)\delta x},$$

soit

$$\overline{X_n} = (2\overline{D_n} - n)\delta x. \quad (1.43)$$

Nous obtenons pour la moyenne des carrés de X_n

$$\overline{X_n^2} = \overline{\left((2D_n - n)\delta x\right)^2},$$

soit

$$\overline{X_n^2} = (4\overline{D_n^2} - 4n\overline{D_n} + n^2)\delta x^2. \quad (1.44)$$

Enfin la variance de X_n est donnée par

$$\text{Var}[X_n] = \overline{X_n^2} - \overline{X_n}^2,$$

soit

$$\text{Var}[X_n] = 4\text{Var}[D_n]\delta x^2. \quad (1.45)$$

Les probabilités p et q sont égales et valent 0.5; nous obtenons donc

$$\overline{X_n} = 0, \quad (1.46)$$

$$\overline{X_n^2} = \text{Var}[X_n] = n\delta x^2. \quad (1.47)$$

Lorsque n est grand, la loi binomiale (1.38) tend vers une *loi gaussienne* ou *loi normale*, donnée par

$$P(D_n = k) \approx \frac{1}{(2\pi npq)^{1/2}} \exp(-(k - np)^2/(2npq)). \quad (1.48)$$

Celle-ci est illustrée sur la figure 1.11, dans le cas $p = q = 0.5$ et $n = 99$. En posant $x = (2k - n)\delta x$, nous avons

$$P(X_n = x) = P((2D_n - n)\delta x = (2k - n)\delta x),$$

soit

$$P(X_n = x) = P(D_n = k). \quad (1.49)$$

En substituant $\Delta t = n\delta t$, $p = q = 0.5$ et $D = \delta x^2/2\delta t$, la distribution de la variable aléatoire X_n s'approche de la distribution d'une variable aléatoire continue ayant pour densité

$$\frac{1}{(4\pi D\Delta t)^{1/2}} \exp(-x^2/4D\Delta t), \quad (1.50)$$

i.e. une loi gaussienne de moyenne nulle et de variance $2D\Delta t$.

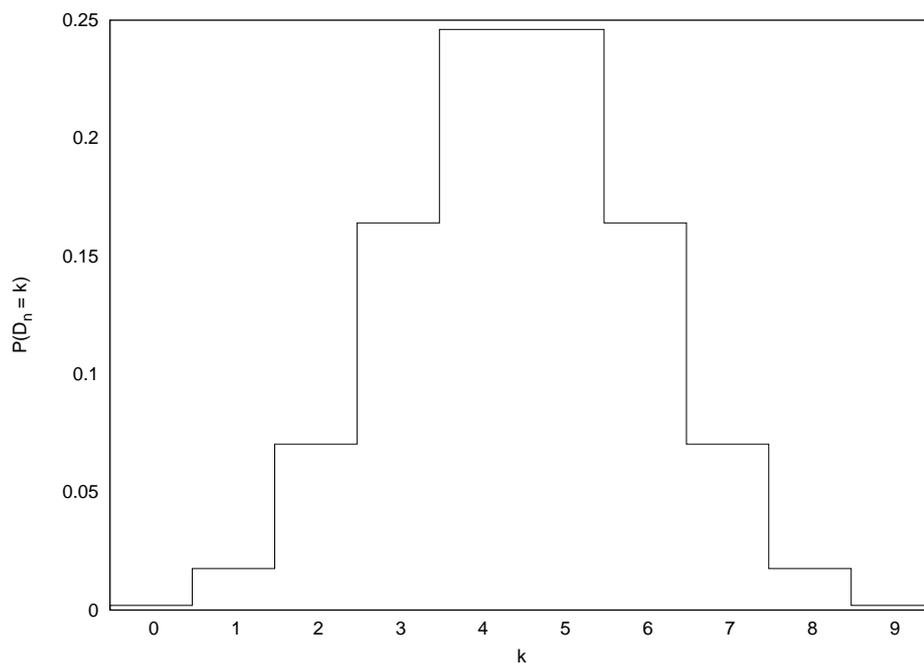


FIGURE 1.10 – **Loi binomiale.** La figure représente la loi binomiale (1.38), dans le cas $p = q = 0.5$ et $n = 9$.

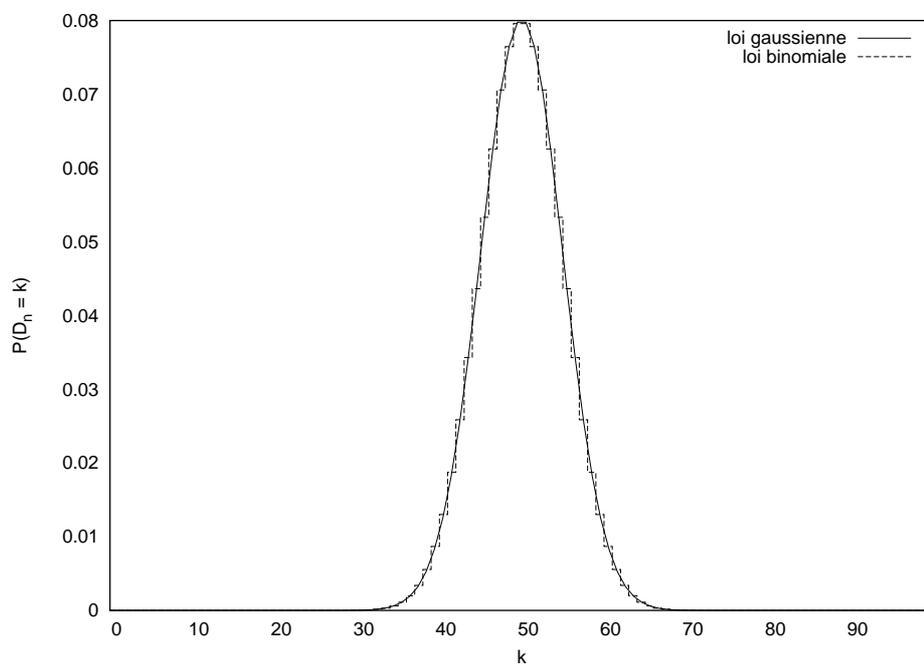


FIGURE 1.11 – **Loi gaussienne.** La courbe continue représente la loi gaussienne donnée par l'équation (1.48), la courbe discontinue la loi binomiale donnée par l'équation (1.38) dans le cas $p = q = 0.5$ et $n = 99$. Quand n est grand, la loi binomiale (1.38) tend vers la loi gaussienne (1.48).

Calcul des paramètres de la marche aléatoire

Soit une particule soumise au mouvement brownien se déplaçant selon l'axe x . Selon le théorème de l'énergie cinétique, nous avons

$$\frac{1}{2}m\overline{v_x^2} = \frac{1}{2}k_B T, \quad (1.51)$$

où :

- m est la masse de la particule ;
- $\overline{v_x^2}$ est la moyenne des carrés de la vitesse de la particule selon l'axe x .

L'équation (1.51) peut se réécrire sous la forme

$$\overline{v_x^2} = \frac{k_B T}{m}, \quad (1.52)$$

ou encore

$$\sqrt{\overline{v_x^2}} = \sqrt{\frac{k_B T}{m}}, \quad (1.53)$$

$\sqrt{\overline{v_x^2}}$ étant la vitesse quadratique moyenne. Nous pouvons utiliser celle-ci pour approximer la vitesse instantanée, soit

$$v_x = \frac{\delta x}{\delta t} \approx \sqrt{\overline{v_x^2}}, \quad (1.54)$$

δx et δt étant les paramètres de la marche aléatoire. Sachant que

$$D = \frac{\delta x^2}{2\delta t}, \quad (1.55)$$

nous obtenons

$$\delta t = \frac{2D}{v_x^2} \approx \frac{2mD}{k_B T}, \quad (1.56)$$

et

$$\delta x = \frac{2D}{v_x} \approx 2D\sqrt{\frac{m}{k_B T}}. \quad (1.57)$$

Marche aléatoire à deux ou trois dimensions

Les mouvements selon les axes étant indépendants, les cas à deux et trois dimensions se décrivent de la même façon que le cas à une dimension. Chaque δt , la particule va parcourir une distance δi selon chaque axe i , $i = x, y$ en deux dimensions, $i = x, y, \text{ ou } z$ en trois dimensions, indépendamment les uns des autres.

Soient X la variable aléatoire associée au déplacement selon l'axe x , Y la variable aléatoire associée au déplacement selon l'axe y et Z la variable aléatoire associée au déplacement selon l'axe z . Soit D le coefficient de diffusion de la particule.

En deux dimensions, nous avons

$$\begin{cases} \overline{X} = 0, & \overline{X^2} = 2D\Delta t, \\ \overline{Y} = 0, & \overline{Y^2} = 2D\Delta t. \end{cases} \quad (1.58)$$

En trois dimensions, nous obtenons

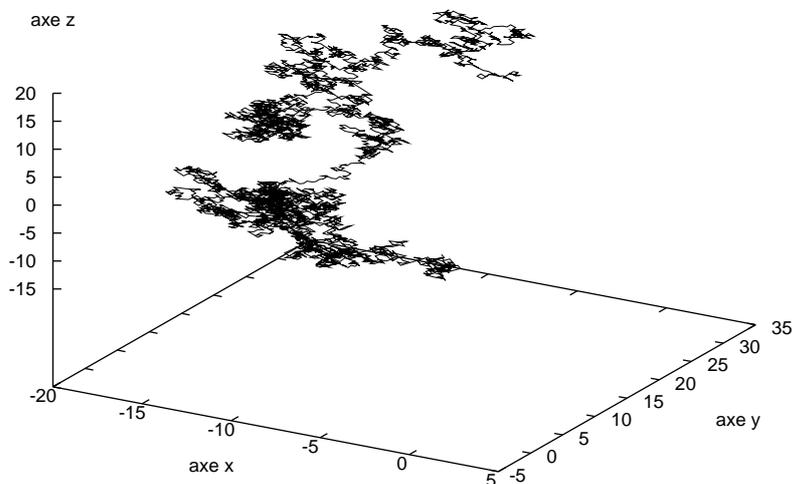


FIGURE 1.12 – **Exemple de marche aléatoire en trois dimensions.** La figure représente un exemple de trajectoire suivie par une particule effectuant une marche aléatoire en trois dimensions. Celle-ci est placée initialement en $(0,0,0)$ puis exécute un chemin composé de 5000 pas.

$$\begin{cases} \overline{X} = 0, & \overline{X^2} = 2D\Delta t, \\ \overline{Y} = 0, & \overline{Y^2} = 2D\Delta t, \\ \overline{Z} = 0, & \overline{Z^2} = 2D\Delta t. \end{cases} \quad (1.59)$$

La densité de probabilité de chaque variable aléatoire est donnée par les mêmes lois que dans le cas à une dimension.

La figure 1.12 illustre un exemple de marche aléatoire en trois dimensions.

Mouvement brownien de rotation

Une particule soumise au mouvement brownien a aussi un mouvement de rotation. Celui-ci se décrit aussi par une marche aléatoire, de manière identique au mouvement de translation.

Dans le cas à une dimension : chaque δt la particule va tourner d'un angle $\delta\theta$ autour de son axe x , la probabilité de tourner vers la gauche étant égale à la probabilité de tourner vers la droite. Les différentes rotations élémentaires sont indépendantes les unes des autres. La figure 1.13 illustre le processus.

Soit Θ_{X_n} la suite de variables aléatoires associée à la rotation autour de l'axe x . Nous retrouvons donc pour la moyenne, la moyenne des carrés et la variance

$$\overline{\Theta_X} = 0, \quad \overline{\Theta_X^2} = 2D_{rot}\Delta t \quad (1.60)$$

La distribution de Θ_{X_n} s'obtient aussi à partir des lois binomiale et gaussienne.

Tout comme le mouvement de translation, le mouvement brownien de rotation possède une énergie cinétique moyenne associée de $k_B T/2$. Ainsi d'une manière similaire à la translation, les paramètres de la marche aléatoire associée à la rotation s'en déduisent.

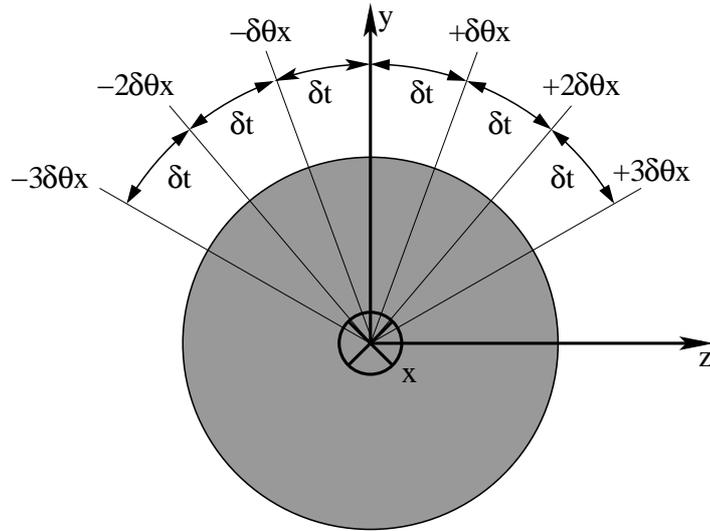


FIGURE 1.13 – **Marche aléatoire autour d'un axe.** La particule tourne d'un angle $\delta\theta x$ autour de l'axe x chaque δt . Les probabilités de pivoter vers la gauche ou vers la droite sont égales et valent 0.5. Les différentes rotations élémentaires sont indépendantes les unes des autres.

Enfin, les cas à deux ou trois dimensions se généralisent de manière identique à la translation.

Marche aléatoire et lois de Fick

Dans ce paragraphe, nous décrivons comment les lois de Fick, détaillées dans la section 1.2.1, peuvent être déduites du modèle de marche aléatoire du mouvement brownien.

Supposons que nous connaissions le nombre de molécules en chaque point de l'axe x , comme illustré sur la figure 1.14. A l'instant t , $N(x, t)$ molécules et $N(x + \delta x, t)$ molécules sont présentes respectivement à l'abscisse x et à l'abscisse $x + \delta x$. Le nombre net de molécules qui traversent la surface S dans le sens de l'axe x durant l'intervalle de temps δt est donné par

$$pN(x, t) - qN(x + \delta x, t),$$

δt et δx sont les paramètres de la marche aléatoire, p et q sont respectivement la probabilité d'aller à droite et la probabilité d'aller à gauche. Les probabilités p et q étant égales et valant 0.5, l'équation devient

$$-\frac{1}{2}[N(x + \delta x, t) - N(x, t)].$$

Le flux J_x est ainsi donné par

$$J_x(x, t + \delta t) = -\frac{1}{2}[N(x + \delta x, t) - N(x, t)]/S\delta t.$$

Ce qui, une fois réarrangé, devient

$$J_x(x, t + \delta t) = -\frac{\delta x^2}{2\delta t} \frac{1}{\delta x} \left[\frac{N(x + \delta x, t)}{A\delta x} - \frac{N(x, t)}{A\delta x} \right].$$

En remarquant que $N(x + \delta x, t)/A\delta x$ et que $N(x, t)/A\delta x$ sont respectivement les concentrations $C(x + \delta x, t)$ et $C(x, t)$ aux points $x + \delta x$ et x à l'instant t , nous obtenons

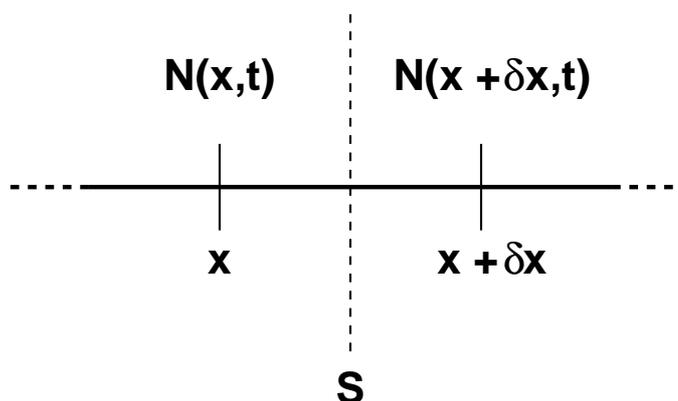


FIGURE 1.14 – Marche aléatoire et première loi de Fick. A l'instant t , le nombre de molécules aux points x et $x + \delta x$ est donné respectivement par $N(x, t)$ et $N(x + \delta x, t)$.

$$J_x(x, t + \delta t) = -\frac{\delta x^2}{2\delta t} \left[\frac{C(x + \delta x, t) - C(x, t)}{\delta x} \right].$$

A la limite $\delta t \rightarrow 0$ et $\delta x \rightarrow 0$ et en identifiant que le coefficient de diffusion D soit égal à $\delta x^2/2\delta t$, nous retrouvons la première loi de Fick

$$J_x(x, t) = -D \frac{\partial C}{\partial x}(x, t).$$

Supposons maintenant que nous connaissons le nombre de molécules en chaque point de l'axe x , comme illustré sur la figure 1.15. A l'instant t , le nombre de molécules aux points $x - \delta x$, x et $x + \delta x$ sont donnés respectivement par $N(x - \delta x, t)$, $N(x, t)$ et $N(x + \delta x, t)$. La variation du nombre de molécules au point x entre les instants t et $t + \delta t$ est donnée par

$$N(x, t + \delta t) - N(x, t) = \Delta N(x, t + \delta t) = pN(x - \delta x, t) - qN(x, t) - pN(x, t) + qN(x + \delta x, t),$$

p et q étant respectivement la probabilité d'aller à droite et la probabilité d'aller à gauche. Celles-ci étant égales à 0.5, nous avons

$$\Delta N(x, t + \delta t) = \frac{1}{2}(N(x - \delta x, t) - 2N(x, t) + N(x + \delta x, t)).$$

En divisant les différents nombres de molécules par le nombre d'Avogadro et par le volume, l'équation devient

$$\Delta C(x, t + \delta t) = \frac{1}{2}(C(x - \delta x, t) - 2C(x, t) + C(x + \delta x, t)).$$

Puis en réarrangeant, nous obtenons

$$\frac{\Delta C(x, t + \delta t)}{\Delta t} = \frac{\Delta x^2}{2\Delta t} \left[\frac{C(x - \delta x, t) - 2C(x, t) + C(x + \delta x, t)}{\Delta x^2} \right].$$

A la limite $\delta t \rightarrow 0$ et $\delta x \rightarrow 0$, et en identifiant à nouveau $D = \delta x^2/2\delta t$, nous retrouvons la seconde loi de Fick

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}(x, t).$$

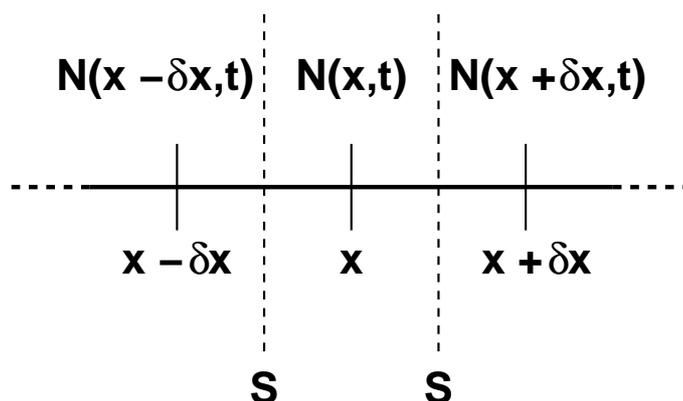


FIGURE 1.15 – Marche aléatoire et seconde loi de Fick. A l'instant t , le nombre de molécules aux points $x - \delta x$, x et $x + \delta x$ est donné respectivement par $N(x - \delta x, t)$, $N(x, t)$ et $N(x + \delta x, t)$.

Bilan

Selon la théorie décrite précédemment, les mouvements de translation et de rotation, selon chaque axe, d'une particule soumise au mouvement brownien, sont décrits indépendamment les uns des autres par une marche aléatoire. Les paramètres de ces différentes marches aléatoires, qu'elles représentent la translation ou la rotation, se calculent à partir du théorème de l'énergie cinétique. Les distributions des variables aléatoires associées à chacun de ces mouvements s'obtiennent à partir des lois binomiale ou gaussienne; de plus, ces variables aléatoires ont une moyenne nulle et ont une moyenne des carrés égale à $2D\Delta t$. Enfin les lois de Fick, qui décrivent la théorie de la diffusion à l'échelle macroscopique, se déduisent du modèle de marche aléatoire du mouvement brownien.

Conclusion

La théorie associée à la cinétique biochimique d'un système réactionnel diffère selon le milieu, homogène ou hétérogène, et selon l'échelle de modélisation, macroscopique, mésoscopique ou microscopique. Dans cette thèse, nous nous intéressons seulement aux cas de l'échelle macroscopique en milieu homogène et de l'échelle microscopique. C'est pourquoi dans ce chapitre, nous avons donné les éléments théoriques de la cinétique biochimique dans ces cas bien précis, éléments nécessaires à la compréhension des travaux présentés dans ce document.

Nous avons tout d'abord détaillé certains points de la cinétique biochimique telle qu'elle est abordée par les biochimistes, *i.e.* à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Après quelques concepts élémentaires, nous avons décrit diverses cinétiques comme celle de premier et celle de second ordre; ces notions sont utilisées tout au long de ce mémoire. Nous nous sommes ensuite attardés sur quelques réactions particulières comme les réactions réversibles, les réactions contrôlées par la diffusion et les réactions enzymatiques; la connaissance de ces quelques exemples est très utile à la compréhension des chapitres applicatifs, particulièrement le chapitre 6.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la théorie du phénomène de diffusion moléculaire, qui intervient dans celle de la cinétique biochimique aussi bien en milieu hétérogène, qu'à l'échelle microscopique. Nous en avons alors présenté la théorie macroscopique donnée par les lois de Fick; celles-ci nous permettent de dégager des perspectives dans le chapitre 3. Nous en avons ensuite décrit la théorie microscopique, soit celle du mouvement brownien; celle-ci est indispensable à la compréhension des chapitres 2 et 4. Nous avons en outre montré comment la théorie microscopique et son modèle aléatoire et discret permet d'expliquer le modèle déterministe et continu de la théorie macroscopique.

Chapitre 2

État de l'art

***Résumé** – Dans ce chapitre, nous faisons un état de l'art des méthodes informatiques utilisées pour la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu'à l'échelle microscopique. A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est représentée par un système d'EDO, généralement impossible à résoudre analytiquement : une méthode numérique est alors employée afin d'approximer la solution exacte. Nous détaillons alors l'ensemble de ces méthodes numériques. Ainsi, après une revue des concepts de base de la résolution numérique des systèmes d'EDO dans le contexte de la cinétique biochimique, nous distinguons deux familles de méthodes, les méthodes à un pas et les méthodes à pas multiples. A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est reproduite par des marches aléatoires dans un espace discret ou continu. Nous décrivons alors l'ensemble des méthodes informatiques utilisées pour représenter la cinétique biochimique à cette échelle par des marches aléatoires, en nous limitant au cas continu. Pour cela, nous décrivons successivement comment sont simulés le mouvement brownien, les réactions bimoléculaires et les réactions unimoléculaires dans lesquels sont impliquées les différentes espèces moléculaires. Chaque étude s'achève par un bilan qui met en évidence qu'aucune de ces méthodes informatiques ne permet l'expérimentation in vitro de la cinétique biochimique.*

Introduction

CETTE thèse traite de simulation informatique de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu'à l'échelle microscopique. Ce chapitre fournit un état de l'art des méthodes informatiques utilisées pour ces simulations.

A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement donnée par un système d'EDO. Celui-ci ne peut cependant être que très rarement résolu analytiquement dans le contexte de la cinétique biochimique. La simulation consiste alors à adopter une méthode numérique pour approximer la solution exacte. C'est pourquoi dans la section 2.1, nous trouvons un état de l'art des méthodes numériques les plus couramment usitées pour la résolution d'un tel système.

A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement reproduite par des marches aléatoires. Celles-ci se font dans un espace qui est, soit discret, soit continu ; nous nous bornons ici seulement au cas continu. Dans la section 2.2, nous donnons alors un état de l'art des méthodes informatiques employées pour la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique par des marches aléatoires dans un espace continu.

Dans chaque cas, l'étude se base sur les méthodes informatiques implémentées dans les divers logiciels de simulation de cinétique biochimique.

2.1 Échelle macroscopique

Considérons un système réactionnel biochimique composé de p espèces (E_1, \dots, E_p) et de q réactions (R_1, \dots, R_q). La *matrice de stœchiométrie* M associée est donnée par

$$M = \begin{array}{cccc} & R_1 & R_2 & \cdots & R_q \\ \begin{bmatrix} m_{1,1} & m_{1,2} & \cdots & m_{1,q} \\ m_{2,1} & m_{2,2} & \cdots & m_{2,q} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{p,1} & m_{p,2} & \cdots & m_{p,q} \end{bmatrix} & \begin{matrix} E_1 \\ E_2 \\ \vdots \\ E_p \end{matrix} \end{array} \quad (2.1)$$

Les coefficients $m_{i,j}$ obéissent aux règles suivantes :

- si l'espèce E_i n'est pas un composant (réactif ou produit) de la réaction R_j alors $m_{i,j} = 0$;
- si l'espèce E_i est le ou l'un des réactifs de la réaction R_j alors $m_{i,j} = -n_{i,j}$ où $n_{i,j}$ est le coefficient stœchiométrique de l'espèce E_i dans la réaction R_j ;
- si l'espèce E_i est le ou l'un des produits de la réaction R_j alors $m_{i,j} = +n_{i,j}$ où $n_{i,j}$ est le coefficient stœchiométrique de l'espèce E_i dans la réaction R_j .

Soient $y(t)$ le vecteur des concentrations des espèces E_1, \dots, E_p et $v(y(t))$ le vecteur des vitesses des réactions R_1, \dots, R_q , donnés respectivement dans les équations (2.2) et (2.3).

$$y(t) = \begin{bmatrix} [E_1](t) \\ [E_2](t) \\ \vdots \\ [E_p](t) \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

$$v(y(t)) = \begin{bmatrix} v_1(y(t)) \\ v_2(y(t)) \\ \vdots \\ v_q(y(t)) \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

Le système d'équations différentielles associé au système réactionnel biochimique est donné par l'équation (2.4)

$$\frac{dy}{dt}(t) = M \times v(y(t)) \quad (2.4)$$

qui peut aussi s'écrire sous la forme

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[E_1]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{1,j} v_j(y(t)) \\ \vdots \\ \frac{d[E_i]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{i,j} v_j(y(t)) \\ \vdots \\ \frac{d[E_p]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{p,j} v_j(y(t)). \end{array} \right. \quad (2.5)$$

Les équations différentielles du système (2.5) sont :

- ordinaires : elles ne font intervenir que des dérivations par rapport à une seule variable – le temps ;
- du premier ordre : elles ne font intervenir que les dérivées premières ;
- autonomes : les fonctions du membre droit de l'équation ne dépendent pas explicitement du temps.

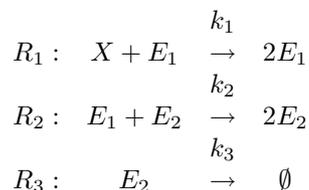
Il existe deux types de problèmes dans le contexte de la résolution des systèmes d'EDO :

- le problème de Cauchy, qui consiste à calculer la solution connaissant l'état initial du système ;
- le problème aux limites, qui consiste à calculer la solution connaissant l'état initial ainsi que l'état à un instant donné du système.

Classiquement dans le cas particulier de la cinétique biochimique, les concentrations initiales des espèces sont connues ; le problème à résoudre est donc ici un problème de Cauchy. Résoudre un système d'EDO dans le cadre de la cinétique biochimique revient donc à résoudre le problème donné par l'équation (2.6).

$$\left\{ \begin{array}{l} [E_1](0) = [E_1]_0 \\ \vdots \\ [E_i](0) = [E_1]_0 \\ \vdots \\ [E_p](0) = [E_p]_0 \\ \frac{d[E_1]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{1,j} v_j(y(t)) \\ \vdots \\ \frac{d[E_i]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{i,j} v_j(y(t)) \\ \vdots \\ \frac{d[E_p]}{dt}(t) = \sum_{j=1}^q m_{p,j} v_j(y(t)). \end{array} \right. \quad (2.6)$$

A titre d'illustration prenons un exemple classique en cinétique biochimique : le schéma réactionnel introduit par Lotka [1920a,b], maintenant communément appelé schéma réactionnel de Lotka-Volterra donné par



Dans ce système, E_1 et E_2 représentent les espèces. L'espèce X est une espèce externe au système, elle permet la synthèse de l'espèce E_1 et sa concentration est supposée constante, donc l'équation différentielle qui lui est associée est égale à zéro. La réaction R_1 est une réaction de synthèse ; dans la réaction R_2 , E_2 transforme E_1 en E_2 et la réaction R_3 est une réaction de dégradation.

Nous obtenons pour $y(t)$

$$y(t) = \begin{bmatrix} [E_1](t) \\ [E_2](t) \end{bmatrix}$$

la matrice de stœchiométrie est définie par

$$M = \begin{bmatrix} -1+2 & -1 & 0 \\ 0 & -1+2 & -1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$$

les vitesses de réactions sont données par

$$v(y(t)) = \begin{bmatrix} k_1 \times [X](t) \times [E_1](t) \\ k_2 \times [E_1](t) \times [E_2](t) \\ k_3 \times [E_2](t) \end{bmatrix}$$

Le système d'EDO associé est donc

$$\begin{cases} \frac{d[E_1]}{dt}(t) = +k_1 \times [X](t) \times [E_1](t) & -k_2 \times [E_1](t) \times [E_2](t) & 0 \\ \frac{d[E_2]}{dt}(t) = & 0 & +k_2 \times [E_1](t) \times [E_2](t) & -k_3 \times [E_2](t). \end{cases}$$

Si les concentrations initiales sont données par

$$\begin{cases} [E_1](0) = [E_1]_0 \\ [E_2](0) = [E_2]_0 \end{cases}$$

alors le problème de Cauchy à résoudre est

$$\begin{cases} [E_1](0) = [E_1]_0 \\ [E_2](0) = [E_2]_0 \\ \frac{d[E_1]}{dt}(t) = +k_1 \times [X](t) \times [E_1](t) & -k_2 \times [E_1](t) \times [E_2](t) & 0 \\ \frac{d[E_2]}{dt}(t) = & 0 & +k_2 \times [E_1](t) \times [E_2](t) & -k_3 \times [E_2](t). \end{cases}$$

Dans le cas particulier de systèmes réactionnels biochimiques, le système d'EDO associé est généralement *non linéaire*, e.g. le système précédent ; ceci est généralement dû à la cinétique de second ordre ou à la cinétique de Henri-Michaelis-Menten. Dans ce cas particulier cela implique que l'on ne peut trouver la solution analytique du système d'EDO et qu'il doit donc être résolu à l'aide d'une méthode numérique.

Ainsi le but de cette section est, après une revue des concepts de base de l'intégration des systèmes d'EDO utilisés dans le cadre de la cinétique biochimique, de faire un état de l'art des méthodes numériques classiquement utilisées pour la résolution de ces systèmes. Ainsi cet état de l'art ne prétend pas discuter toutes les méthodes numériques décrites dans la littérature pour la résolution de systèmes d'EDO mais seulement celles qui sont implémentées dans les différents logiciels de simulation de cinétique biochimique. Pour une description approfondie et détaillée de la résolution numérique des systèmes d'EDO dans le cas général voir [Ascher et Petzold, 1998] et plus particulièrement [Hairer *et al.*, 1993; Hairer et Wanner, 1996].

2.1.1 Concepts de base

Afin d'approximer le système (2.6), l'intervalle d'intégration T est discrétisé en N pas

$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n < \dots < t_{N-1} < t_N = t_0 + T, \quad 0 \leq n \leq N.$$

Le principe de la résolution numérique d'un système d'EDO consiste à approcher les valeurs des solutions exactes $y(t_n)$ aux nœuds de subdivisions par des valeurs numériques y_n , au moyen d'itérations successives de pas d'intégration; chaque pas consiste à passer de l'état y_{n-1} , valeur approchée de $y(t_{n-1})$, à l'état y_n , valeur approchée de $y(t_n)$, en utilisant une méthode numérique.

Les différents concepts de la résolution numérique d'un système d'EDO tel le système (2.6) sont illustrés dans cette section sur la base d'une méthode numérique, la méthode d'Euler explicite donnée par l'équation (2.7).

$$y_n = y_{n-1} + h_n \times f(t_{n-1}, y_{n-1}), \quad (2.7)$$

où

$$h_n = t_n - t_{n-1},$$

h_n étant la longueur du $n^{\text{ième}}$ pas, et

$$f(t, y(t)) = \frac{dy}{dt}(t).$$

Dans le cas général de la résolution de systèmes d'EDO, les problèmes de Cauchy s'expriment classiquement sous la forme

$$\begin{cases} y(0) &= y_0 \\ \frac{dy}{dt}(t) &= f(t, y(t)) \end{cases}$$

Toutefois dans le cas particulier de la cinétique biochimique les systèmes d'EDO associés sont autonomes, *i.e.* la variable t n'apparaît pas explicitement dans l'expression de la fonction f . C'est pourquoi, dans la suite de cette section, toutes les fonctions f sont exprimées sous la forme

$$\frac{dy}{dt}(t) = f(y(t)).$$

2.1.1.1 Premier exemple

Afin d'introduire les premières notions de la résolution numérique des systèmes d'EDO dans le cadre de la cinétique biochimique, prenons l'exemple de la réaction de dégradation donnée dans l'équation (2.8).



L'espèce E a pour concentration initiale $[E](0) = 1.0 \mu M$ et la réaction a pour constante cinétique $k = 5.0 s^{-1}$.

En posant $y(t) = [E](t)$, le système d'EDO associé est

$$\begin{cases} y(0) &= 1.0 \\ \frac{dy}{dt}(t) &= -k \times y(t) \end{cases} \quad (2.9)$$

et la solution analytique est

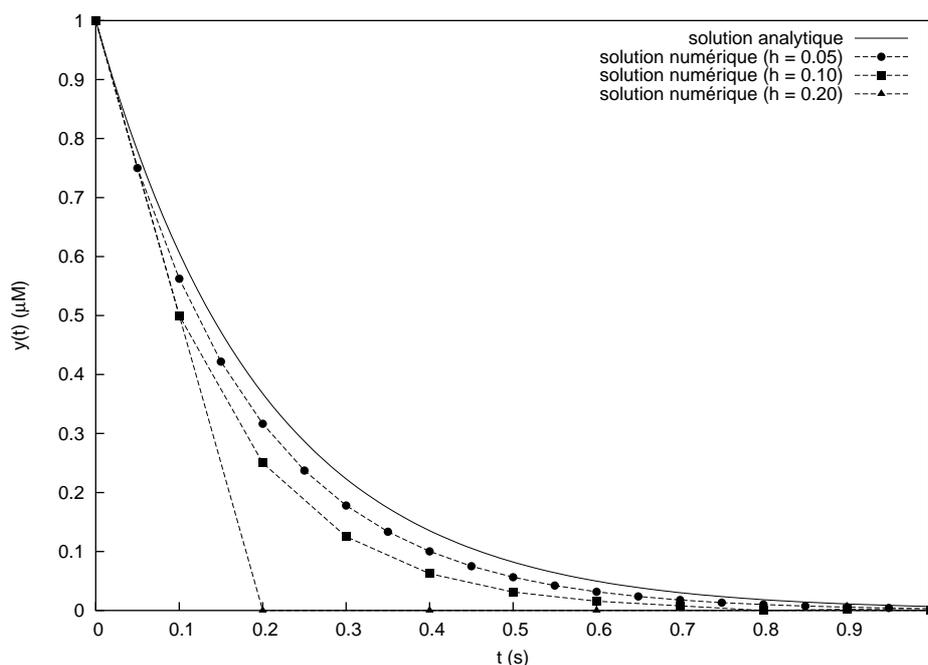


FIGURE 2.1 – Exemples de résolution numérique d’une EDO avec la méthode d’Euler explicite. La courbe continue représente la solution analytique de l’exemple (2.9), les courbes discontinues les solutions approchées obtenues avec la méthode d’Euler explicite utilisant un pas fixe valant respectivement $h = 0.05$ (\bullet), $h = 0.1$ (\blacksquare) et $h = 0.2$ (\blacktriangle). Chaque point y_n est calculé en utilisant la tangente au point précédent y_{n-1} .

$$y(t) = e^{-k \times t} \quad (2.10)$$

Supposons maintenant que nous cherchions à résoudre le système (2.9) numériquement sur l’intervalle $[0, 1]$. Pour cela l’intervalle d’intégration est divisé en pas de longueurs h et la résolution numérique consiste à calculer y_n connaissant y_{n-1} en utilisant la méthode d’Euler explicite. La figure 2.1 représente les solutions approchées de ce système que l’on obtient quand h vaut successivement 0.05, 0.1 et enfin 0.2[Ⓐ]. La solution analytique est de plus représentée.

Le schéma de la méthode est explicite : la valeur de y_n au point t_n est calculée à partir de la valeur y_{n-1} au point t_{n-1} , ceci de manière itérative. Plus exactement, la méthode d’Euler explicite calcule et utilise la tangente au point t_{n-1} pour estimer la solution au point t_n . Qui plus est la figure 2.1 illustre le fait que réduire le pas d’intégration améliore la précision de la méthode. Ainsi, si celui-ci est choisi suffisamment petit, on peut espérer que la solution approchée y_n ne soit pas trop éloignée de la solution exacte $y(t_n)$.

2.1.1.2 Erreur globale, erreur de consistance, erreur locale

Comme le montre la figure 2.1, la résolution numérique d’un système d’EDO engendre forcément une erreur numérique[Ⓑ] ; celle-ci doit pouvoir être estimée. Pour cela, trois types d’erreurs sont classiquement définies :

[Ⓐ] On aurait pu tout aussi bien discrétiser l’intervalle d’intégration en pas ayant chacun des longueurs h_n différentes.

[Ⓑ] Par erreur numérique nous entendons une erreur due au fait que l’algorithme ne fournit qu’une approximation de la solution réelle et non pas une erreur d’arrondi.

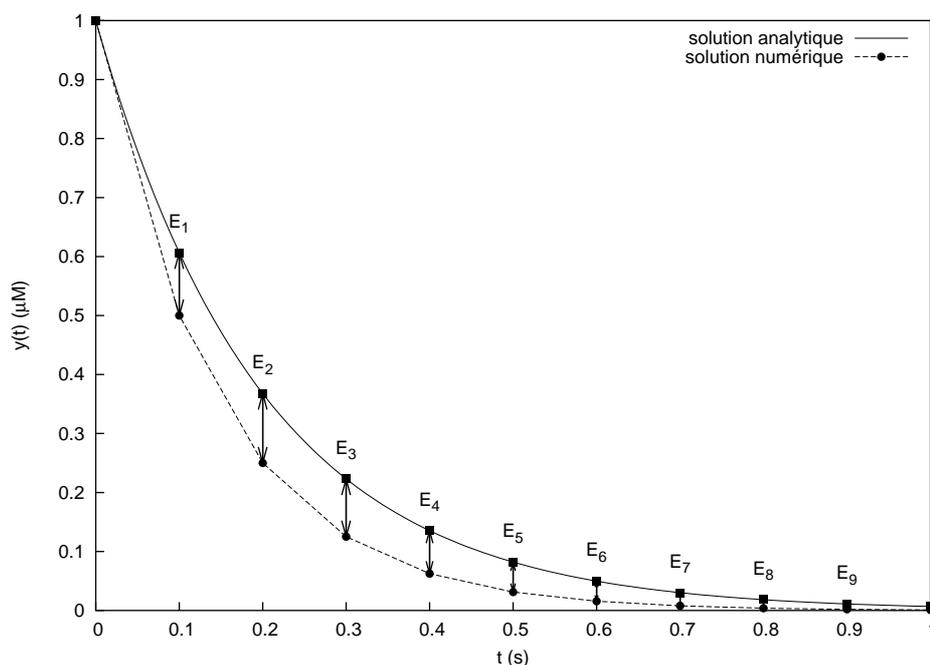


FIGURE 2.2 – **Erreur globale.** La courbe continue représente la solution exacte, la courbe discontinue (●) la solution approchée obtenue avec la méthode d'Euler explicite. L'erreur globale est définie par la différence en un point entre la solution exacte et la solution approchée.

- l'erreur globale E_n , qui correspond à la différence au point t_n , entre la solution exacte et la solution obtenue avec la méthode numérique

$$E_n = y(t_n) - y_n \quad (2.11)$$

- l'erreur de consistance e_n , qui est l'erreur numérique commise sur un pas, de t_{n-1} à t_n , propre à une méthode numérique, définie par la différence au point t_n entre la solution exacte et la solution approchée que l'on obtiendrait si on appliquait cette méthode numérique au point exact (t_{n-1} , $y(t_{n-1})$). Dans le cas de la méthode d'Euler explicite, nous avons pour e_n

$$e_n = y(t_n) - [y(t_{n-1}) + h_n \times f(y(t_{n-1}))] \quad (2.12)$$

- l'erreur locale l_n , qui est l'erreur numérique commise sur un pas, de t_{n-1} à t_n , définie par

$$l_n = z(t_n) - y_n \quad (2.13)$$

où $z(t_n)$ est la solution exacte du problème de Cauchy

$$\begin{cases} z'(t) &= f(z(t)) \\ z(t_{n-1}) &= y_{n-1} \end{cases}$$

Les figures 2.2, 2.3 et 2.4 illustrent respectivement l'erreur globale, l'erreur de consistance et l'erreur locale sur l'exemple (2.9).

L'erreur qui nous intéresse est l'erreur globale ; cependant, en pratique, elle est difficile à estimer. Il est en revanche généralement facile et peu coûteux d'estimer soit l'erreur de consistance soit l'erreur locale[⊙]. L'erreur globale est de l'ordre de la somme des erreurs locales, ainsi estimer les erreurs locales

[⊙]L'erreur de consistance et l'erreur locale sont par ailleurs étroitement liées car elles reproduisent l'erreur numérique commise sur un pas.

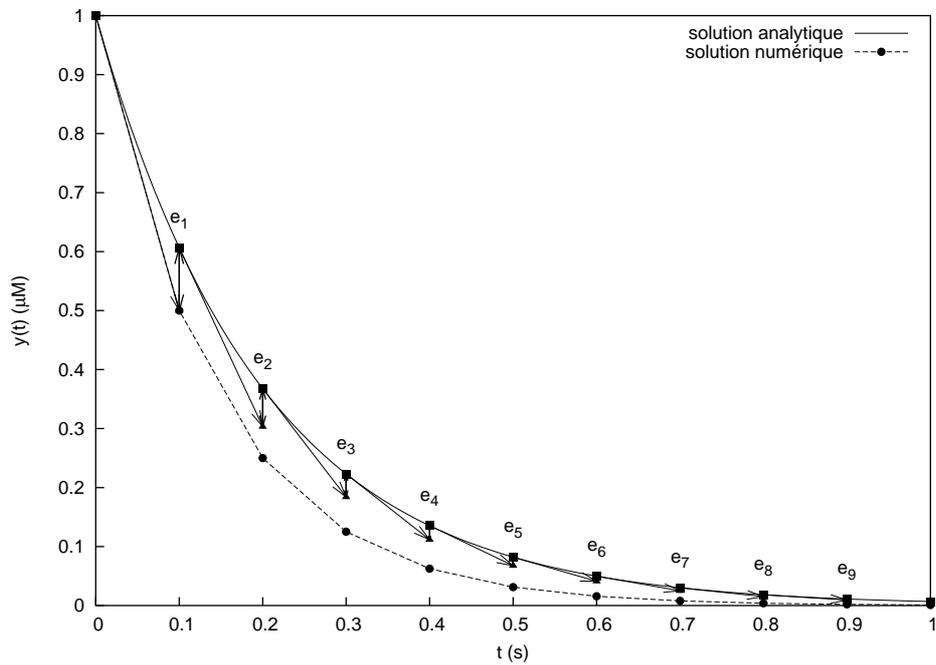


FIGURE 2.3 – **Erreur de consistance.** La courbe continue représente la solution exacte, la courbe discontinue (\bullet) la solution approchée obtenue avec la méthode d'Euler explicite. L'erreur de consistance est l'erreur commise sur un pas, de t_{n-1} à t_n , propre à une méthode numérique, ici la méthode d'Euler explicite, définie par la différence au point t_n entre la solution exacte $y(t_n)$ et la solution approchée y_n que l'on obtiendrait si on appliquait cette méthode numérique au point t_{n-1} en utilisant la solution exacte $y(t_{n-1})$.

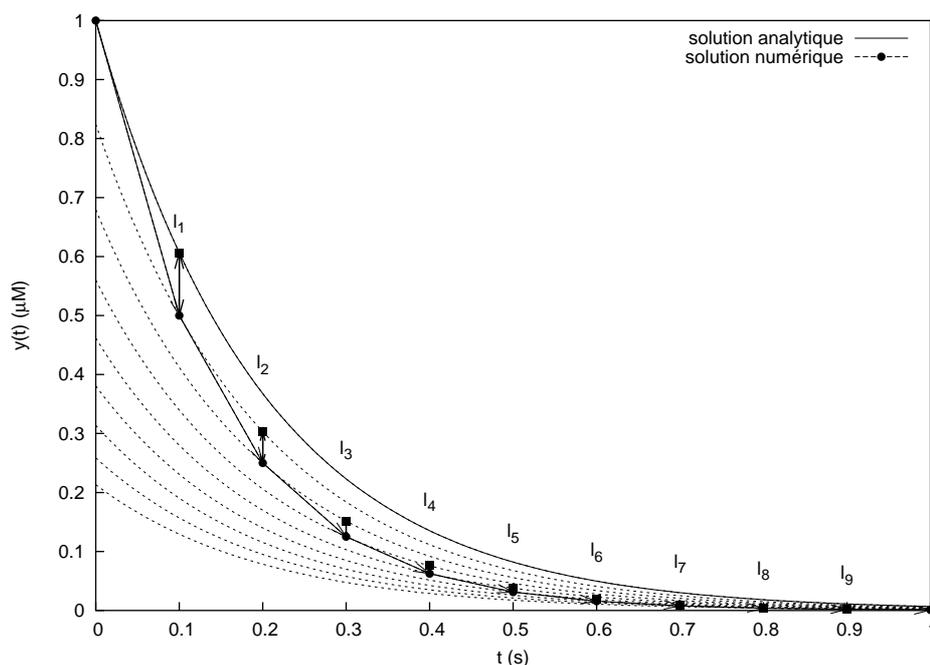


FIGURE 2.4 – **Erreur locale.** La courbe continue représente la solution exacte, la courbe discontinue (●) la solution approchée obtenue avec la méthode d'Euler explicite. L'erreur locale l_n est l'erreur numérique commise sur un pas, de t_{n-1} à t_n , définie par $l_n = z(t_n) - y_n$ où $z(t_n)$ est solution exacte du problème de Cauchy $z'(t) = f(z(t))$, $z(t_{n-1}) = y_{n-1}$ et où y_n est la solution approchée.

revient indirectement à estimer l'erreur globale.

2.1.1.3 Ordre d'une méthode

L'équation (2.14) donne le développement en série de Taylor de la solution exacte $y(t_n)$.

$$y(t_n) = y(t_{n-1}) + h_n \times y'(t_{n-1}) + h_n^2 \times \frac{y''(t_{n-1})}{2!} + \dots + h_n^p \times \frac{y^{(p)}(t_{n-1})}{p!} + \dots \quad (2.14)$$

En insérant l'équation (2.14) dans l'équation (2.12) nous obtenons pour la méthode d'Euler explicite l'erreur de consistance donnée dans l'équation (2.15).

$$e_n = h_n^2 \times \frac{y''(t_{n-1})}{2!} + \dots + h_n^p \times \frac{y^{(p)}(t_{n-1})}{p!} + \dots = \mathcal{O}(h_n^2) \quad (2.15)$$

Le terme d'erreur de l'expression (2.15) est un $\mathcal{O}(h_n^2)$, la méthode d'Euler explicite est alors d'ordre un[⊙].

Prenons maintenant à titre d'exemple la méthode du point milieu explicite donnée par l'équation

$$\begin{aligned} y_{n-1/2} &= y_{n-1} + \frac{h_n}{2} \times f(y_{n-1}) \\ y_n &= y_{n-1} + h_n \times f(y_{n-1/2}) \end{aligned} \quad (2.16)$$

[⊙]Pour être vraiment rigoureux, il faudrait étudier aussi la *stabilité* de la méthode d'Euler explicite ; l'expression (2.15) nous indique que la méthode est *consistante* d'ordre un ; si elle est de plus stable, elle est alors *convergente* d'ordre un [Ascher et Petzold, 1998].

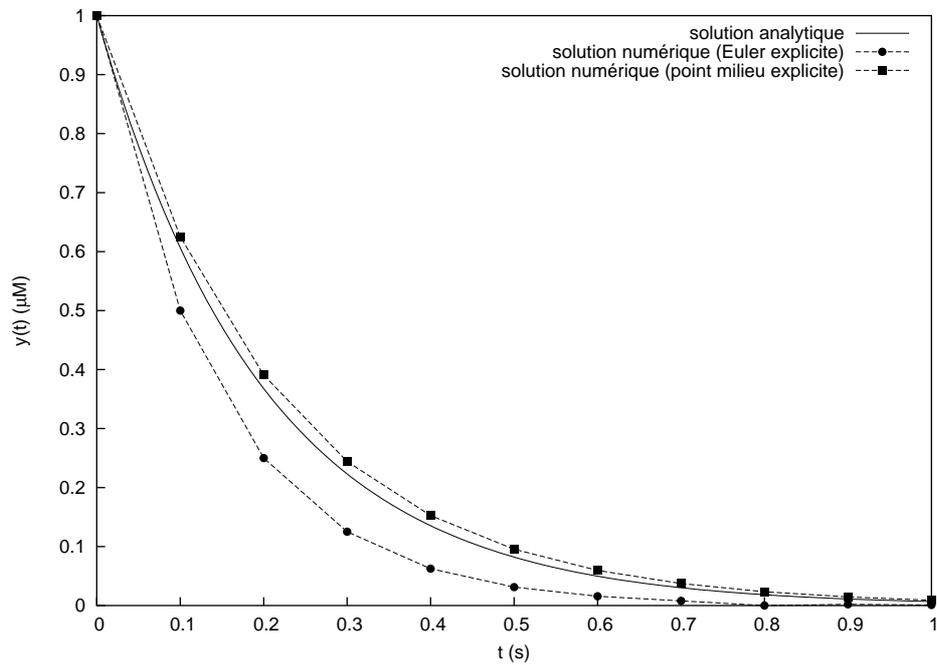


FIGURE 2.5 – **Ordre d'une méthode.** La figure représente la solution analytique et les solutions approchées de l'équation (2.9) résolue respectivement avec la méthode d'Euler explicite (●) et avec la méthode du point milieu explicite (■), le pas étant constant, fixé à $h = 0.1$ et choisi volontairement élevé afin d'obtenir une erreur numérique significative. La méthode du point milieu explicite (ordre = 2) démontre une précision numérique supérieure à la méthode d'Euler explicite (ordre = 1).

L'erreur de consistance associée est donnée par

$$e_n = y(t_n) - [y(t_{n-1}) + h_n \times f(y(t_{n-1})) + \frac{h_n}{2} \times f(y(t_{n-1}))]. \quad (2.17)$$

Le terme d'erreur est dans ce cas un $\mathcal{O}(h_n^3)$, la méthode du point milieu explicite est donc d'ordre deux. La méthode trapézoïdale explicite donnée par l'équation (2.18) est aussi une méthode d'ordre deux.

$$\begin{aligned} \widehat{y}_n &= y_{n-1} + h_n \times f(y_{n-1}) \\ y_n &= y_{n-1} + \frac{h_n}{2} \times f(y_{n-1}) + \frac{h_n}{2} \times f(\widehat{y}_n) \end{aligned} \quad (2.18)$$

La figure 2.5 représente la solution analytique de l'exemple (2.9) ainsi que les solutions approchées obtenues en utilisant une résolution à pas fixe par les schémas explicites d'Euler et du point milieu. La méthode du point milieu explicite affiche une précision numérique supérieure à la méthode d'Euler explicite.

L'ordre d'une méthode reflète sa précision numérique : en effet, plus celui-ci est élevé plus la précision l'est aussi. Plus exactement, dans le cas d'une méthode d'ordre p , on divise le pas par $k^{1/p}$ pour diviser l'erreur globale par k ; par exemple quand $p = 3$, on divise le pas par $1000^{1/3} = 10$ pour diviser l'erreur globale par 1000. L'idée va donc être de construire des méthodes ayant un ordre élevé, ce qui va permettre à précision imposée d'utiliser un pas h_n plus grand et donc accélérer le calcul de la résolution. Toutefois, il ne faut pas forcément utiliser l'ordre le plus élevé possible : nous verrons dans les sections 2.1.2 et 2.1.3 qu'à un pas h_n identique donné, plus l'ordre est élevé, plus la méthode est coûteuse en temps de calcul ; ainsi le choix de l'ordre d'une méthode dépend de la précision numérique requise.

2.1.1.4 Contrôle du pas

Nous avons vu que, classiquement, l'erreur qui est estimée est celle commise sur un pas, à savoir l'erreur de consistance ou l'erreur locale. Afin d'assurer une résolution numérique de qualité, celles-ci doivent être faibles. Ces erreurs sont directement liées à la valeur du pas h_n : en effet, plus h_n est petit plus elles sont faibles et inversement. C'est pourquoi, afin de les maîtriser, le principe est d'imposer une tolérance sur l'erreur commise sur un pas et d'ajuster le pas h_n en conséquence, *i.e.* d'ajuster h_n pour que l'erreur de consistance e_n ou l'erreur locale l_n soient approximativement les mêmes à chaque pas d'intégration : c'est le *contrôle du pas*. Il faut remarquer toutefois qu'une faible tolérance impose un pas h_n petit et par là même un temps de calcul élevé, et inversement ; il y a donc un équilibre à choisir entre précision et temps de calcul.

La figure 2.6 illustre un exemple de résolution numérique utilisant le contrôle du pas du système (2.9) par la méthode d'Euler explicite. La solution analytique y est aussi représentée. A chaque pas d'intégration, la longueur de celui-ci est ajustée afin de garantir un même ordre d'erreur sur chacun des pas. La valeur de la tolérance sur l'erreur est en général fournie par l'utilisateur.

A l'origine les méthodes numériques résolvaient les systèmes d'EDO avec un pas h_n fixe ; cependant ceci impliquait que, dans les régions où la solution variait beaucoup, les erreurs numériques étaient élevées et que, dans les régions où la solution variait peu, la résolution était lente, en terme de temps de calcul, par rapport à ce qu'elle aurait pu être ; c'est pourquoi toutes les méthodes modernes utilisent maintenant le contrôle du pas.

2.1.1.5 A-Stabilité d'une méthode

La notion de A-stabilité s'illustre classiquement en considérant l'équation test de Dahlquist

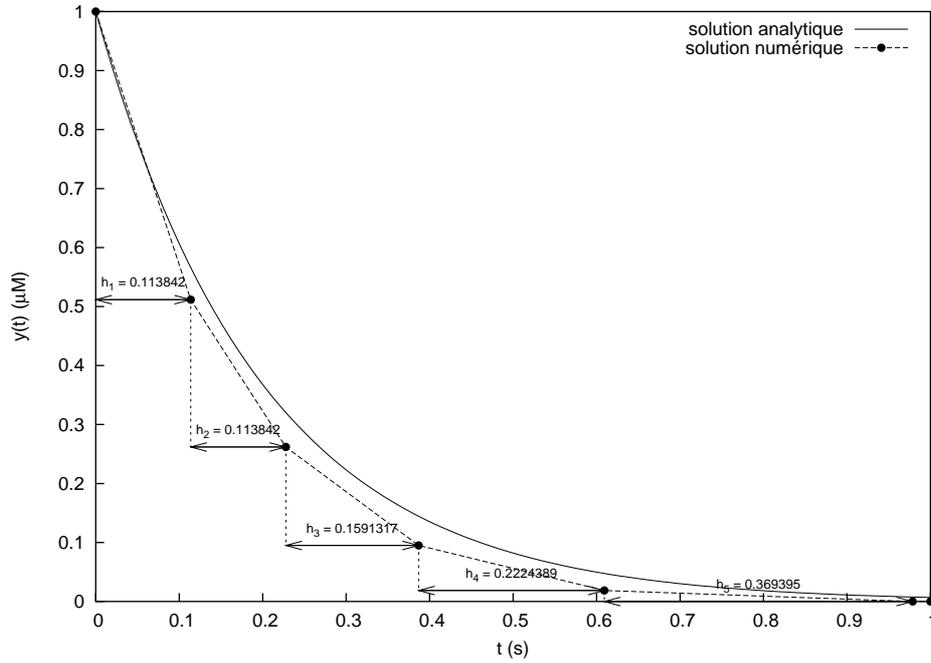


FIGURE 2.6 – **Contrôle du pas.** La figure donne la solution analytique de l'exemple (2.9) ainsi que la solution approchée (●) obtenue par la méthode d'Euler explicite utilisant un contrôle du pas – la tolérance sur l'erreur a été choisie volontairement élevée afin d'obtenir une erreur numérique conséquente.

$$\begin{cases} y(0) = y_0 \\ \frac{dy}{dt} = \lambda y \end{cases} \quad (2.19)$$

où

$$\begin{cases} \lambda \in \mathbb{C}, \\ \mathcal{R}e(\lambda) < 0. \end{cases}$$

La solution exacte est donnée par

$$y(t_n) = y_0 \cdot \exp(\lambda t_n) \quad (2.20)$$

Une méthode numérique est *A-stable* si, pour tout pas $h_n > 0$, la solution approchée y_n de l'équation (2.19) obtenue avec cette méthode tend vers 0 quand n tend vers l'infini, *i.e.*

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} y_n = 0 \quad (2.21)$$

Dans le cas de la méthode d'Euler explicite, quand $h_n = h$ est fixe pour tout n , la solution y_n de l'équation (2.19) est donnée par

$$\begin{aligned} y_n &= y_{n-1} + h\lambda y_{n-1} \\ &= (1 + h\lambda)y_{n-1} \\ &= (1 + h\lambda)^n y_0 \end{aligned}$$

Nous constatons que y_n tend vers 0 si et seulement si $|1 + h\lambda| < 1$. La méthode d'Euler explicite n'est donc pas A-stable.

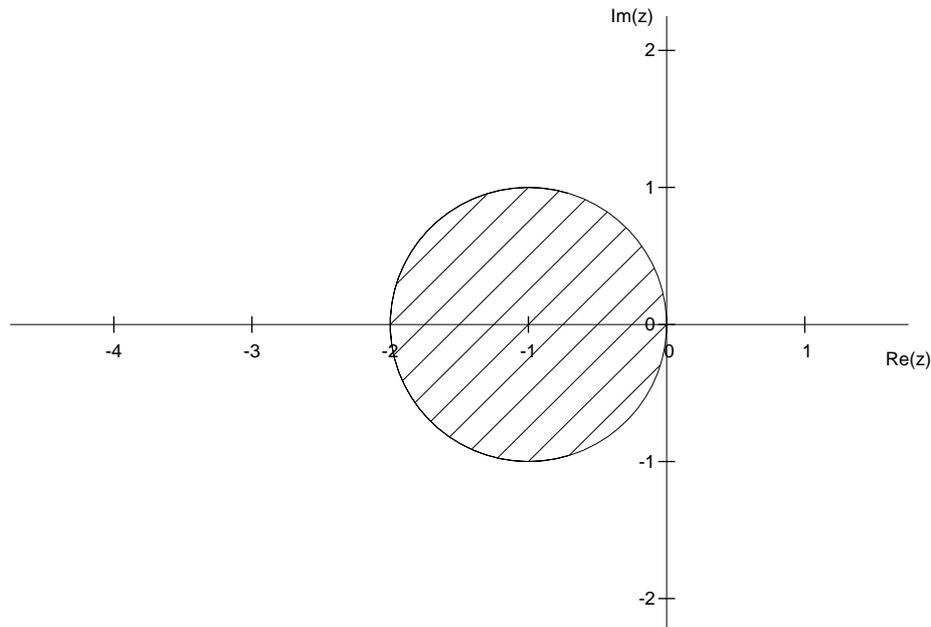


FIGURE 2.7 – **Domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler explicite.** Le domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler explicite est la région du plan complexe définie par le disque de rayon 1 et de centre $(-1, 0)$.

Considérons une méthode dont la solution approchée y_n pour l'équation(2.19) est une fonction de $z = h\lambda$. Alors la région du plan complexe pour laquelle

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} y_n = f(z = h\lambda) = 0 \quad (2.22)$$

s'appelle *domaine de A-stabilité* de la méthode.

Le domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler explicite est la région du plan complexe définie par

$$|1 + z| < 1$$

soit le disque de rayon 1 et de centre $(-1, 0)$, illustré sur la figure 2.7.

Comme $\mathcal{R}e(\lambda) < 0$ et $h > 0$, nous pouvons aussi dire qu'une méthode numérique est A-stable si son domaine de A-stabilité contient entièrement le demi-plan complexe défini par $\mathcal{R}e(z) < 0$.

Les considérations précédentes peuvent être généralisées à un système d'EDO non linéaire, que l'on rencontre typiquement dans le contexte de la cinétique biochimique. Pour étudier dans ce cas la A-stabilité, on se ramène à l'équation

$$\begin{cases} y(0) &= y_0 \\ \frac{dy}{dt} &= J \times y \end{cases} \quad (2.23)$$

où J est la matrice jacobienne associée au système d'EDO.

Si l'on applique la méthode d'Euler explicite à l'équation (2.23) avec un pas $h_n = h$ fixe pour tout n , on obtient

$$y_n = (I + hJ)^n y_0$$

où I est la matrice identité.

La suite de matrices $(I + hJ)^n$ tend vers 0 quand n tend vers l'infini si et seulement si son rayon spectral est strictement inférieur à 1 ; le rayon spectral étant la plus grande valeur propre en module de la matrice $(I + hJ)$. Si $|\lambda_{max}|$ est le rayon spectral de la matrice jacobienne J alors la suite de matrices $(I + hJ)^n$ tend vers 0 quand n tend vers l'infini si et seulement si

$$|1 + h\lambda_{max}| < 1$$

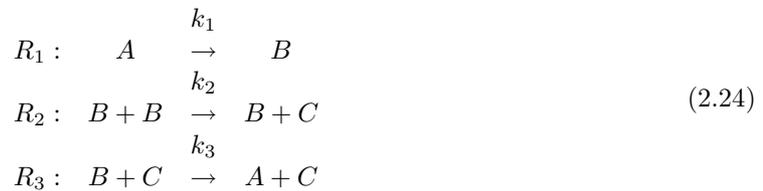
soit

$$h < \frac{2}{-\lambda_{max}}$$

Ainsi selon la valeur du pas h , on se trouve ou non dans le domaine de A-stabilité de la méthode. Pour qu'une méthode numérique puisse résoudre un système d'EDO il est impératif qu'elle soit dans son domaine de A-stabilité, il est sinon impossible pour celle-ci d'obtenir la solution : la valeur du pas h doit dans ce cas être ajustée afin de se repositionner dans ce domaine. Dans le cas particulier de la méthode d'Euler explicite, il faut que la valeur du pas h permette de rester dans le disque de rayon 1 et de centre $(-1, 0)$. La A-stabilité impose donc une contrainte sur la valeur du pas h . En revanche, une méthode A-stable n'est soumise à aucune contrainte sur le pas h par la A-stabilité, étant donné que, quelque soit la valeur du pas h , on se trouve toujours dans le domaine de A-stabilité de la méthode. Il est enfin important de noter que la contrainte imposée au pas h par la A-stabilité n'est pas une contrainte de précision numérique comme celle imposée par le contrôle du pas, mais une contrainte de stabilité de la méthode.

Exemple

L'exemple typique de cinétique chimique utilisé pour illustrer ces notions est celui de Robertson [1966]. Le schéma réactionnel est donné par



où

$$\begin{aligned} k_1 &= 0.04 \\ k_2 &= 3.0 \times 10^7 \\ k_3 &= 1.0 \times 10^4 \end{aligned}$$

Le système d'EDO associé est donné par

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{d[A]}{dt} &= -k_1 \times [A](t) & 0 & +k_3 \times [B](t) \times [C](t) \\ \frac{d[B]}{dt} &= +k_1 \times [A](t) & -k_2 \times [B](t) \times [B](t) & -k_3 \times [B](t) \times [C](t) \\ \frac{d[C]}{dt} &= 0 & +k_2 \times [B](t) \times [B](t) & 0 \end{aligned} \right. \tag{2.25}$$

avec

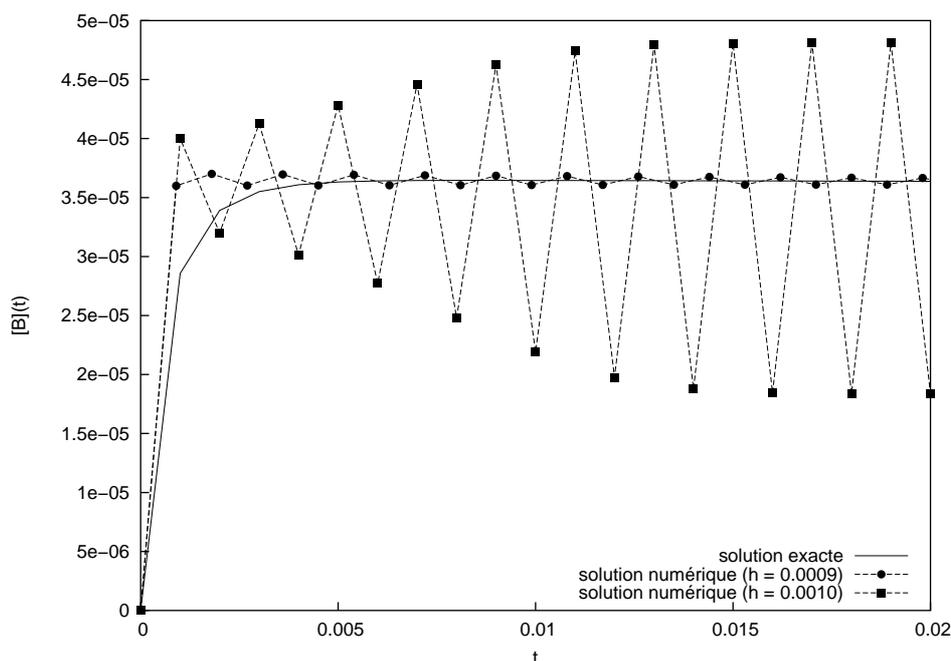


FIGURE 2.8 – **A-stabilité : exemple.** La figure illustre la solution $[B](t)$ que l'on obtient quand le système d'EDO (2.25) est résolu par la méthode d'Euler explicite utilisant un pas fixe $h = 0.0009$ (●) ainsi qu'un pas fixe $h = 0.0010$ (■). La courbe continue fait office de solution exacte.

$$\begin{cases} [A](0) = 1.0 \\ [B](0) = 0.0 \\ [C](0) = 0.0 \end{cases}$$

La matrice jacobienne J du système (2.25) est donnée par

$$J = \begin{bmatrix} -k_1 & +k_3 \times [C] & +k_3 \times [B] \\ +k_1 & -k_3 \times [C] - 2 \times k_2 \times [B] & -k_3 \times [B] \\ 0 & +2 \times k_2 \times [B] & 0 \end{bmatrix} \quad (2.26)$$

Dans le voisinage du point quasi-stationnaire $[A] = 1.0$, $[B] = 0.0000365$ et $[C] = 0.0$, nous avons $\lambda_{max} \approx -2189.63$. Ainsi pour ne pas violer le critère de A-stabilité, h doit être inférieur à 0.00091.

La figure 2.8 représente l'allure de la solution $[B](t)$ lorsque le système d'EDO (2.25) est résolu par la méthode d'Euler explicite utilisant un pas fixe $h = 0.0009$ ainsi qu'un pas fixe $h = 0.001$. La solution que l'on obtient avec une méthode adaptée est aussi représentée et fait office de solution exacte.

On observe que la solution obtenue quand le pas h vaut 0.001 oscille fortement, la méthode ne peut résoudre le système, le critère de A-stabilité étant violé. Quand le pas h vaut 0.0009, le critère de A-stabilité est respecté et la résolution numérique donne une solution qui tend vers la solution exacte avec toutefois de légères oscillations. La A-stabilité impose bien une contrainte sur la valeur du pas h .

2.1.1.6 Raideur d'un système d'équations différentielles

Lors de la résolution numérique d'un système d'EDO, la valeur du pas d'intégration h_n est dictée à la fois par la précision numérique souhaitée mais aussi, nous l'avons vu dans la section précédente, par la A-stabilité. Il arrive que la contrainte imposée par la A-stabilité soit plus importante que celle

imposée par la précision numérique, *i.e.* la A-stabilité exige un pas h_n plus petit que le pas h_n requis pour respecter la précision numérique souhaitée : le système d'EDO est *raide*.

La raideur apparaît classiquement dans les problèmes où le système modélisé implique des échelles de temps multiples. Par exemple en cinétique biochimique, la raideur est fréquente dans les problèmes où les réactions ont des vitesses ayant des ordres de grandeur différents.

En plus du système d'EDO à résoudre, la raideur dépend :

- de la précision numérique souhaitée,
- de la longueur de l'intervalle d'intégration,
- de la région de A-stabilité de la méthode.

La raideur provient donc d'une contrainte requise par la A-stabilité qui dicte un pas d'intégration h_n bien inférieur à celui nécessaire pour assurer la précision numérique. Le temps de calcul en est donc fortement augmenté : l'idée va donc être d'utiliser dans ce cas une méthode où le critère de A-stabilité n'est plus aussi restrictif.

La méthode d'Euler implicite

La méthode d'Euler implicite est donnée par l'équation (2.27).

$$y_n = y_{n-1} + h_n \times f(y_n) \quad (2.27)$$

Tout comme la version explicite, cette méthode est d'ordre un. Les erreurs commises sur un pas des méthodes d'Euler explicite et implicite sont donc du même ordre de grandeur, ainsi la précision numérique impose les mêmes contraintes pour celles-ci.

Contrairement à la méthode d'Euler explicite qui utilise la tangente au point (t_{n-1}, y_{n-1}) , la méthode d'Euler implicite utilise la tangente au point inconnu (t_n, y_n) : le schéma est implicite, *i.e.* les valeurs y_n inconnues apparaissent des deux cotés de l'équation (2.27).

Si nous appliquons la méthode d'Euler implicite (2.27) à l'équation test de Dahlquist (2.19) avec un pas fixe $h_n = h$ pour tout n , nous obtenons

$$\begin{aligned} y_n &= y_{n-1} + h_n \lambda y_n \\ &= \frac{1}{(1 - h\lambda)} y_{n-1} \\ &= \frac{1}{(1 - h\lambda)^n} y_0 \end{aligned}$$

Le domaine de A-stabilité de la méthode est donné par

$$|1 - z| > 1$$

i.e. la région du plan complexe définie par l'extérieur du disque de rayon 1 et de centre $(1, 0)$, illustrée sur la figure 2.9.

Le domaine de A-stabilité de la méthode d'Euler implicite contient entièrement le demi-plan complexe défini par $\operatorname{Re}(z) < 0$, la méthode d'Euler implicite est donc A-stable. Ainsi lors de l'intégration d'un système d'EDO par la méthode d'Euler implicite la A-stabilité ne requiert plus aucune restriction sur le pas h_n , seule la précision numérique impose une contrainte sur celui-ci. C'est par ailleurs l'intérêt de ce type de méthodes : utiliser un schéma implicite pour obtenir une méthode A-stable pour laquelle seule la précision numérique détermine la valeur des pas d'intégration h_n .

Toutefois, l'utilisation d'une méthode implicite telle la méthode d'Euler pour la résolution d'un système d'EDO implique la résolution d'un système d'équations généralement non-linéaires à chaque

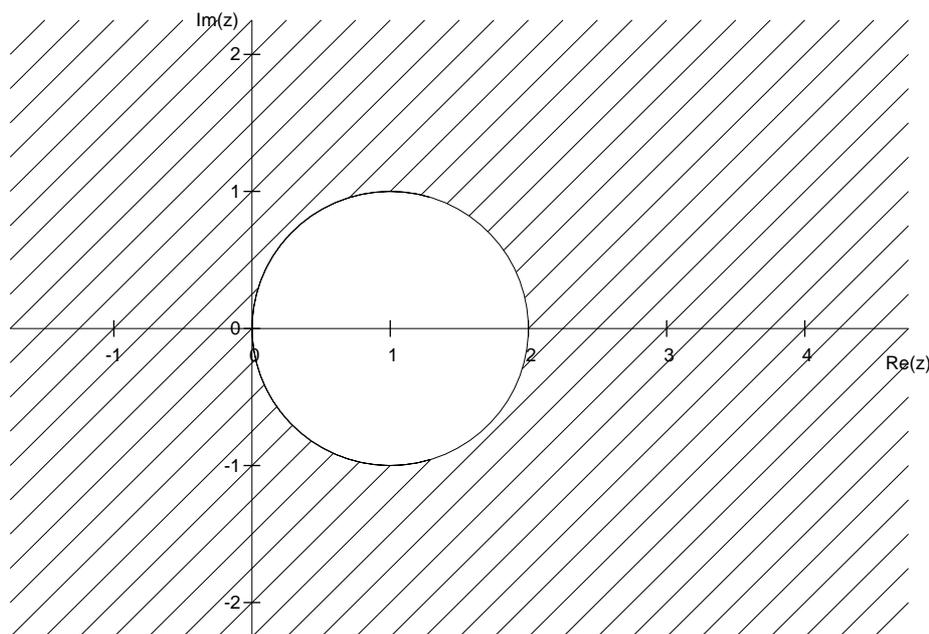


FIGURE 2.9 – **Domaine de A-stabilité de la méthode d’Euler implicite.** Le domaine de A-stabilité de la méthode d’Euler implicite est le plan complexe privé du disque de rayon 1 et de centre $(1, 0)$.

pas d’intégration. Plusieurs méthodes numériques existent pour résoudre ce genre de système, par exemple les itérations fonctionnelles ou les itérations de Newton[Ⓔ]. Néanmoins, ces méthodes numériques restent très coûteuses en terme de temps de calcul. Ainsi l’intégration d’un système d’EDO sera plus coûteuse avec une méthode implicite qu’avec la méthode explicite sur un même pas. Mais dans le cas d’un système raide, *i.e.* où la A-stabilité impose à la méthode explicite une forte contrainte sur le pas h_n , la résolution avec la méthode implicite nécessite moins de pas d’intégration que la méthode explicite, il en résulte un gain dans le temps de calcul global.

Exemple

Reprenons l’exemple (2.24). La figure 2.10 représente l’allure de la solution $[B](t)$ du système d’EDO associé (équation (2.25)) lorsque celui-ci est résolu par les méthodes d’Euler, explicite et implicite, utilisant un pas fixe $h = 0.001$. La solution que l’on obtient avec une méthode adaptée est aussi représentée et fait office de solution exacte.

Avec un pas $h = 0.001$, le schéma explicite de la méthode d’Euler ne peut résoudre le système d’EDO dû à des contraintes de A-stabilité ; la version implicite, étant A-stable, résout en revanche ce système sans aucune difficulté.

Avec un pas $h = 1.0 \times 10^{-6}$, les méthodes, explicite et implicite, d’Euler résolvent le système d’EDO ; néanmoins, la résolution utilisant la version explicite est approximativement 30 fois plus rapide que celle utilisant la version implicite.

[Ⓔ]Tous les codes modernes utilisent généralement les itérations de Newton ou une variante pour l’intégration de systèmes d’EDO avec une méthode implicite.

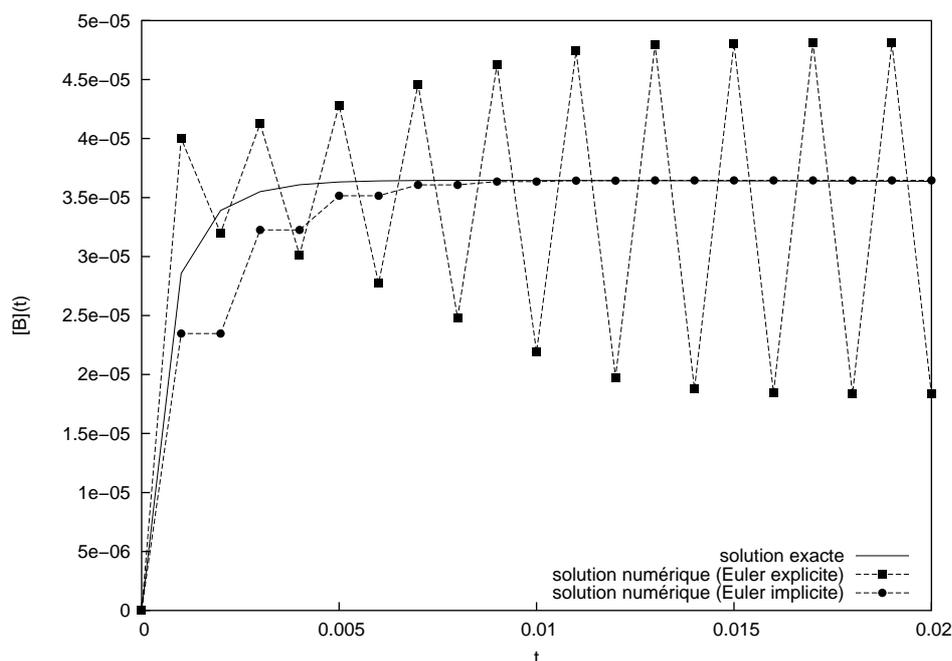


FIGURE 2.10 – **Raideur d'un système d'EDO : résolution avec la méthode d'Euler implicite.** La figure donne la solution $[B](t)$ que l'on obtient quand le système d'EDO (2.25) est résolu par les méthodes d'Euler explicite (■) et implicite (●) utilisant un pas fixe $h = 0.001$. La courbe continue fait office de solution exacte.

2.1.1.7 Bilan

Dans le cadre de la cinétique biochimique, les systèmes d'EDO s'expriment classiquement sous la forme d'un problème de Cauchy. Ils sont généralement non linéaires, la solution analytique ne peut alors être déterminée : ces systèmes doivent donc être résolus numériquement.

L'intervalle d'intégration est alors discrétisé et une méthode numérique va permettre d'approximer les valeurs de la solution aux différentes subdivisions.

La résolution numérique entraîne nécessairement une erreur numérique : celle-ci doit pouvoir être estimée. Pour cela, trois erreurs sont typiquement définies : l'erreur globale, l'erreur de consistance et l'erreur locale. L'erreur qui nous intéresse est l'erreur globale ; elle reste toutefois difficile à déterminer dans la pratique, c'est pourquoi ce sont classiquement l'erreur de consistance ou l'erreur locale qui sont évaluées. Celles-ci correspondent à l'erreur commise sur un pas. L'erreur globale étant de l'ordre de la somme des erreurs sur un pas, estimer ces erreurs revient indirectement à estimer l'erreur globale.

L'ordre d'une méthode reflète sa précision numérique : plus il est élevé meilleure est la résolution. Ainsi pour une précision numérique donnée à respecter, augmenter l'ordre permet d'accroître la valeur du pas h_n : la résolution en est donc *a priori* accélérée. Toutefois ordre élevé signifie souvent méthode coûteuse. Ainsi, selon la précision souhaitée et afin d'obtenir un temps de calcul optimum, il faut faire un choix judicieux dans l'ordre de la méthode à utiliser. Les méthodes d'Euler, explicite ou implicite, ne doivent généralement pas être utilisées compte-tenu de leur faible précision numérique (ordre = 1), elles ont plus un rôle pédagogique[©].

Le contrôle du pas permet de garantir une qualité optimale dans la résolution numérique du système d'EDO. Pour cela, la valeur du pas h_n est ajustée dynamiquement afin d'assurer un ordre de grandeur imposé par l'utilisateur pour l'erreur sur un pas. Dans le cadre de la cinétique biochimique les

[©]Nous remarquons toutefois que la plupart des outils cités dans cet état de l'art les ont implémentées.

solutions sont sujettes à varier fortement dans certaines régions puis à varier faiblement dans d'autres : par rapport à une résolution à pas fixe, le contrôle du pas va garantir une précision numérique en diminuant le pas h_n dans les régions où les solutions varient fortement et va accélérer la résolution en augmentant le pas h_n dans les régions où les solutions varient faiblement.

La A-stabilité d'une méthode peut imposer une contrainte sur la valeur numérique du pas h_n : il est en effet possible que pour certaines valeurs du pas d'intégration la méthode ne soit plus stable et ne puisse donc plus résoudre le système d'EDO. Les méthodes dites A-stables n'ont pas cette contrainte. Dans le cas contraire, la A-stabilité impose en général à la résolution un pas h_n maximum qui ne doit pas être dépassé.

A chaque pas d'intégration, la précision numérique à assurer impose une limite maximum pour h_n . La A-stabilité peut aussi dicter une limite maximum pour h_n . Lorsque la contrainte exigée par la A-stabilité est largement inférieure à la limite maximum imposée pour garantir la précision numérique, on dit que le système d'EDO est raide. Pour résoudre ce type de systèmes, l'idée est d'utiliser des méthodes ayant un schéma implicite. Celles-ci sont généralement A-stables, *i.e.* la A-stabilité n'impose plus aucune contrainte sur la valeur du pas h_n , seule la précision numérique dicte la valeur du pas h_n . Sur un pas h_n donné, le coût d'une méthode implicite est largement supérieur à celui d'une méthode explicite ; néanmoins quand le système d'EDO est raide les méthodes implicites restent globalement plus efficaces. En revanche, quand il est non raide, les méthodes les plus performantes sont les méthodes explicites. Ainsi dans le cas de systèmes d'EDO non raides il faut utiliser une méthode explicite et dans le cas de systèmes d'EDO raides il faut utiliser une méthode implicite. Dans le cadre de la cinétique biochimique, les systèmes d'EDO associés sont généralement raides, les méthodes à utiliser doivent donc être implicites. Toutefois cette raideur est souvent transitoire, *i.e.* dans certaines régions le problème est raide et dans d'autres il ne l'est plus. Ainsi dans les zones où le système n'est pas raide il y a une perte de temps de calcul à utiliser une méthode implicite alors qu'une méthode explicite aurait tout aussi bien assuré la résolution. C'est pourquoi, en plus d'un pas adaptatif, la méthode numérique idéale à utiliser dans le cadre de la cinétique biochimique est une méthode capable de détecter la raideur et, selon le résultat, de choisir soit un schéma explicite soit un schéma implicite.

Cette section nous a présenté les concepts de base de l'intégration numérique des systèmes d'EDO dans le contexte de la cinétique biochimique. Les sections 2.1.2 et 2.1.3 suivantes discutent les méthodes numériques implémentées dans les différents logiciels de simulation de cinétique biochimique qui permettent la résolution de ces systèmes. Ces méthodes sont classées en deux grandes familles :

- les méthodes à un pas,
- les méthodes à pas multiples.

2.1.2 Les méthodes à un pas

Les méthodes à un pas se fondent sur la formulation suivante

$$y_n = y_{n-1} + h_n \times \Phi(y_{n-1}, y_n) \quad (2.28)$$

où la fonction Φ définit la méthode.

Comme l'indiquent leur nom et l'équation (2.28), ces méthodes n'utilisent que les informations concernant le pas d'intégration en cours. Afin d'augmenter leur ordre et ainsi leur précision numérique, leur stratégie est de calculer des valeurs intermédiaires dans l'intervalle $[t_{n-1}, t_n]$.

Les méthodes à un pas les plus courantes sont les méthodes de Runge-Kutta ; c'est pourquoi le reste de cette section leur est entièrement consacré.

Partons de l'équation différentielle

$$\frac{dy}{dt}(t) = f(y(t))$$

nous pouvons intégrer les deux membres de cette équation pour obtenir

$$y(t_n) - y(t_{n-1}) = \int_{t_{n-1}}^{t_n} f(y(t)) dt \quad (2.29)$$

Le principe des méthodes de Runge-Kutta est d'approximer l'aire au-dessous de la courbe $f(y(t))$ par une formule de quadrature. Celle-ci peut être par exemple approchée par le rectangle de cotés h_n et $f(y_{n-1})$: l'aire vaut alors $h_n \times f(y_{n-1})$, on retrouve la méthode d'Euler explicite (cf. figure 2.11). L'aire peut aussi être approchée par le rectangle de cotés h_n et $f(y_n)$, c'est la méthode d'Euler implicite (cf. figure 2.12). Une meilleur approximation est obtenue en utilisant le point en $t_{n-1/2}$ au milieu de l'intervalle, c'est à dire en utilisant le rectangle de cotés h_n et $f(y_{n-1/2})$ c'est la méthode du point milieu donnée dans l'équation (2.16) (cf. figure 2.13). Enfin la méthode des trapèzes peut aussi être utilisée pour approximer l'aire : c'est la méthode trapézoïdale donnée dans l'équation (2.18) (cf. figure 2.14).

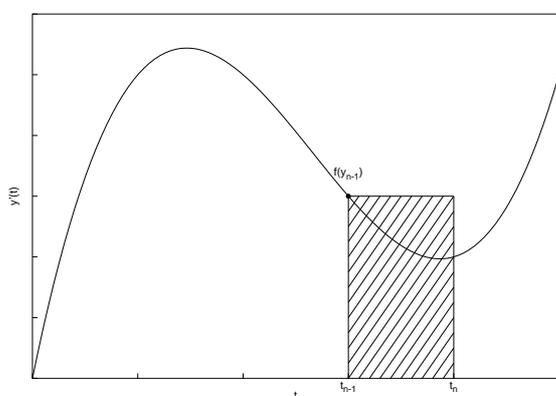


FIGURE 2.11 – La méthode de Runge-Kutta d'ordre 1 explicite. L'aire sous la courbe est approximée par le rectangle de cotés h_n et $f(y_{n-1})$: on retrouve la méthode d'Euler explicite.

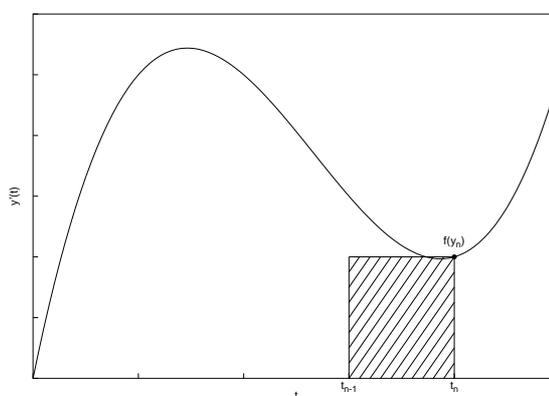


FIGURE 2.12 – La méthode de Runge-Kutta d'ordre 1 implicite. L'aire sous la courbe est approximée par le rectangle de cotés h_n et $f(y_n)$: on retrouve la méthode d'Euler implicite.

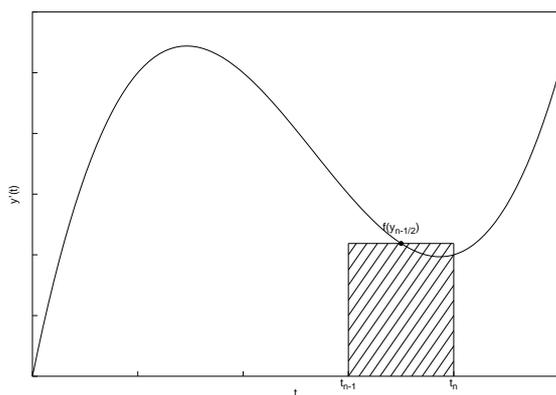


FIGURE 2.13 – La méthode du point milieu. L'aire sous la courbe est approximée par le rectangle de cotés h_n et $f(y_{n-1/2})$.

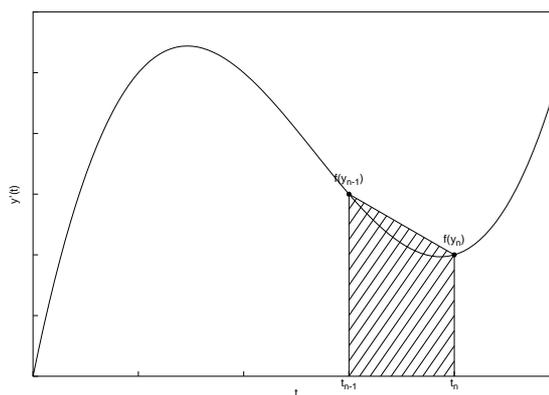


FIGURE 2.14 – La méthode trapézoïdale. L'aire sous la courbe est approximée par le trapèze de bases $f(y_{n-1})$ et $f(y_n)$.

La formulation générale des méthodes de Runge-Kutta s'exprime classiquement par le tableau de Butcher suivant

0	0	0
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
	0	1

TABLEAU 2.1 – **La méthode du point milieu explicite.**

c_1	a_{11}	a_{12}	\cdots	a_{1s}
c_2	a_{21}	a_{22}	\cdots	a_{2s}
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	a_{ss}
	b_1	b_2	\cdots	b_s

Le schéma d'intégration général est alors défini par

$$\left\{ \begin{array}{l} t_i = t_{n-1} + c_i h_n \\ k_i = f\left(y_{n-1} + h_n \sum_{j=1}^s a_{ij} k_j\right), \quad 1 \leq i \leq s \\ y_{n+1} = y_n + h \sum_{j=1}^s b_j k_j \end{array} \right. \quad (2.30)$$

Les coefficients c_i représentent les positions intermédiaires dans l'intervalle $[t_{n-1}, t_n]$ où vont être effectuées des évaluations de la solution. Les k_i représentent une évaluation de la pente aux positions intermédiaires ; les coefficients a_{ij} permettent de contrôler cette approximation de la même manière qu'une formule de quadrature approche le calcul d'une intégrale. Enfin, les b_i contrôlent l'approximation finale. L'entier s est appelé nombre d'étages de la méthode.

Selon l'allure de la matrice des a_{ij} trois cas se distinguent :

- si la matrice est triangulaire inférieure stricte (diagonale nulle), la méthode est explicite ;
- si la matrice est triangulaire inférieure, la méthode est semi-implicite ;
- la méthode est sinon implicite.

 Dans le cas des méthodes de Runge-Kutta explicites, l'ordre d'une méthode n'est pas forcément égal au nombre s d'étages de celle-ci : pour une méthode d'ordre supérieur ou égal à 5 il faut au moins 6 étages, pour une méthode d'ordre 7 il faut au moins 9 étages et pour une méthode d'ordre supérieur ou égal à 8 il faut au moins 11 étages. Qui plus est, le nombre d'étages détermine le coût en temps de calcul de la méthode, il faut donc faire en sorte que celui-ci soit minimal (une méthode à s étages implique s évaluations de la fonction f). Les méthodes de Runge-Kutta implicites ont, quant à elles, moins de restrictions en ce qui concerne le nombre d'étages pour un ordre donné.

2.1.2.1 Les méthodes de Runge-Kutta explicites

Les méthodes de Runge-Kutta d'ordre 2

Ce sont les méthodes du point milieu (*cf.* équation (2.16)) et trapézoïdale (*cf.* équation (2.18)) listées respectivement dans les tableaux de Butcher 2.1 et 2.2.

On retrouve ces méthodes dans les outils VIRTUAL CELL [Schaff *et al.*, 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru *et al.*, 2002; Slepchenko *et al.*, 2003] et XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002].

0	0	0
1	1	0
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

TABLEAU 2.2 – La méthode trapézoïdale explicite.

0	0	0	0	0
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	0
$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	0
1	0	0	1	0
	$\frac{1}{6}$	$\frac{2}{6}$	$\frac{2}{6}$	$\frac{1}{6}$

TABLEAU 2.3 – La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 classique.

La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 classique

Cette méthode découle de la règle de quadrature de Simpson

$$\int_a^b f(x) dx \approx \frac{b-a}{6} (f(a) + 4f(a+b/2) + f(b))$$

que l'on applique à l'équation (2.29). On obtient alors le schéma

$$y(t_n) - y(t_{n-1}) \approx \frac{h_n}{6} (f(t_{n-1}) + 4f(t_{n-1/2}) + f(t_n))$$

La formulation détaillée de la méthode est donnée dans le tableau de Butcher 2.3.

Cette méthode est la plus célèbre et la plus utilisée parmi les méthodes de la famille Runge-Kutta. Elle présente en effet un excellent rapport précision/temps de calcul principalement car l'ordre 4 est une charnière : au-delà le nombre d'étages devient plus grand que l'ordre.

Cette méthode est par ailleurs implémentée dans des outils tels que VIRTUAL CELL [Schaff *et al.*, 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru *et al.*, 2002; Slepchenko *et al.*, 2003], E-CELL [Tomita *et al.*, 1999; Takahashi *et al.*, 2003], A-CELL [Ichikawa, 2001], XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002], DYNETICA [You *et al.*, 2003] ou encore CELLWARE [Dhar *et al.*, 2004].

2.1.2.2 Les méthodes de Runge-Kutta implicites

Les méthodes de Runge-Kutta d'ordre 2

Ce sont les méthodes du point milieu et trapézoïdale dont les schémas implicites sont donnés respectivement dans les tableaux de Butcher 2.4 et 2.5.

$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
	1

TABLEAU 2.4 – La méthode du point milieu implicite.

0	0	0
1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

TABLEAU 2.5 – La méthode trapézoïdale implicite.

On retrouve par exemple ces méthodes dans les outils de simulation GENESIS (GENERAL NEURAL SIMULATION SYSTEM) [Bower et Beeman, 1998] et NEURON [Hines et Carnevale, 1997; Lytton et Hines, 2005].

Les méthodes de type Rosenbrock

Les méthodes de type Rosenbrock sont les méthodes implicites de la famille Runge-Kutta les plus classiquement utilisées du fait de leur simplicité et de leur facilité d'implémentation.

Une méthode de type Rosenbrock à s étages est donnée par les formules

$$\begin{cases} k_i = h_n \times f\left(y_{n-1} + \sum_{j=1}^{i-1} \alpha_{ij} k_j\right) + h_n \times J \sum_{j=1}^i \gamma_{ij} k_j, & 1 \leq i \leq s \\ y_n = y_{n-1} + \sum_{j=1}^s b_j k_j \end{cases} \quad (2.31)$$

où :

- α_{ij} , γ_{ij} et b_j sont les coefficients de la méthode ;
- $J = f'(y_{n-1})$.

Les outils XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002] ou MIST [Ehlde et Zacchi, 1995] proposent ces méthodes.

2.1.2.3 Quelques méthodes à pas adaptatif

Dans le cas des méthodes de la famille Runge-Kutta, deux techniques sont classiquement utilisées pour estimer l'erreur sur un pas et ajuster la longueur de celui-ci en conséquence :

- l'extrapolation de Richardson,
- les méthodes emboîtées.

L'extrapolation de Richardson

Considérons une méthode de Runge-Kutta d'ordre p . Soient y la solution exacte, y_1 la solution approchée obtenue après un pas de longueur $2h$ et y_2 la solution approchée obtenue après 2 pas de longueur h . Ces valeurs sont reliées par les relations suivantes

$$\begin{aligned}y(t+2h) &= y_1 + (2h)^{p+1}C + \mathcal{O}(h^{p+2}) \\y(t+2h) &= y_2 + 2(h^{p+1})C + \mathcal{O}(h^{p+2})\end{aligned}$$

où C est un terme d'erreur dépendant de la méthode et des dérivées de f . L'erreur sur y_2 peut être extrapolée par

$$y(t+2h) - y_2 = \frac{y_2 - y_1}{2^p - 1} + \mathcal{O}(h^{p+2})$$

soit

$$e_{y_2} = \frac{y_2 - y_1}{2^p - 1} \tag{2.32}$$

L'équation (2.32) donne une estimation de l'erreur sur y_2 ; compte-tenu de celle-ci et de la tolérance sur l'erreur souhaitée, la longueur du pas peut être ajustée.

Cette technique est par exemple utilisée dans les outils MIST [Ehlde et Zacchi, 1995], XPP / XPPAUT [Ermentrout, 2002], DYNETICA [You *et al.*, 2003], ou encore DIZZY [Ramsey *et al.*, 2005].

Les méthodes emboîtées

Malgré la qualité de la précision numérique de la technique précédente, celle-ci requiert des évaluations supplémentaires de la fonction f . Le principe des méthodes emboîtées est d'obtenir des schémas qui puissent générer des valeurs numériques \hat{y} et y sans évaluations supplémentaires de f , sachant que la différence $\hat{y} - y$ nous donne une estimation de l'erreur sur y . Pour cela deux méthodes de type Runge-Kutta sont couplées en imposant que les a_{ij} et les c_i soient identiques, la différentiation se fait par les coefficients b_i .

La méthode emboîtée, probablement la plus célèbre, est celle de Runge-Kutta-Fehlberg d'ordre 4(5) donnée dans le tableau 2.6. Celle-ci est composée d'un schéma d'ordre 4 qui résout le système et donc calcule la solution y , et d'un schéma d'ordre 5 qui calcule la solution \hat{y} . La différence $\hat{y} - y$ donne une estimation de l'erreur sur y et le pas peut être ajusté en conséquence.

La construction de méthodes emboîtées avec le même nombre d'étages devient problématique avec l'augmentation de l'ordre; une parade est d'utiliser les valeurs b_i de y comme étage supplémentaire pour la méthode produisant \hat{y} comme dans la méthode Dormand-Prince 5(4) donnée dans le tableau 2.7.

La paire 4(5) de Runge-Kutta-Fehlberg est implémentée dans SIMFIT [Holzhütter et Colosimo, 1990], dans la version 1 de SCAMP [Sauro et Fell, 1991], dans VIRTUAL CELL [Schaff *et al.*, 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru *et al.*, 2002; Slepchenko *et al.*, 2003] ou bien encore dans DIZZY [Ramsey *et al.*, 2005]. La méthode de Dormand-Prince 5(4) est disponible dans les outils XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002], E-CELL version 3 [Takahashi *et al.*, 2004] et DIZZY [Ramsey *et al.*, 2005].

Pour les méthodes emboîtées implicites, citons par exemple celle de type Dormand-Prince utilisée dans CELLWARE [Dhar *et al.*, 2004] ou encore celles de type Rosenbrock que l'on retrouve dans MIST [Ehlde et Zacchi, 1995] ou dans XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002].

0	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	0	0	0	0	0
$\frac{3}{8}$	$\frac{3}{32}$	$\frac{9}{32}$	0	0	0	0
$\frac{12}{13}$	$\frac{1932}{2197}$	$-\frac{7200}{2197}$	$\frac{7296}{2197}$	0	0	0
1	$\frac{439}{216}$	-8	$\frac{3680}{513}$	$-\frac{845}{4104}$	0	0
$\frac{1}{2}$	$-\frac{8}{27}$	2	$-\frac{3544}{2565}$	$\frac{1859}{4104}$	$-\frac{11}{40}$	0
y	$\frac{25}{216}$	0	$\frac{1408}{2565}$	$\frac{2197}{4104}$	$-\frac{1}{5}$	0
\hat{y}	$\frac{16}{135}$	0	$\frac{6656}{12825}$	$\frac{28561}{56430}$	$-\frac{9}{50}$	$\frac{2}{55}$

TABLEAU 2.6 – La méthode de Runge-Kutta-Fehlberg d'ordre 4(5).

0	0	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$	0	0	0	0	0	0
$\frac{3}{10}$	$\frac{3}{40}$	$\frac{9}{40}$	0	0	0	0	0
$\frac{4}{5}$	$\frac{44}{45}$	$-\frac{56}{15}$	$\frac{32}{9}$	0	0	0	0
$\frac{8}{9}$	$\frac{19372}{6561}$	$-\frac{25360}{2187}$	$\frac{64448}{6561}$	$-\frac{212}{729}$	0	0	0
1	$\frac{9017}{3168}$	$-\frac{355}{33}$	$\frac{46732}{5247}$	$\frac{49}{176}$	$-\frac{5103}{18656}$	0	0
1	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$-\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	0
y	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$-\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	0
\hat{y}	$\frac{5179}{57600}$	0	$\frac{7571}{16695}$	$\frac{393}{640}$	$-\frac{92097}{339200}$	$\frac{187}{2100}$	$\frac{1}{40}$

TABLEAU 2.7 – La méthode de Dormand-Prince d'ordre 5(4).

2.1.3 Les méthodes à pas multiples

Les méthodes à un pas augmentent leur ordre et donc leur précision en utilisant des points intermédiaires dans l'intervalle $[t_{n-1}, t_n]$. Le principe des méthodes à pas multiples est d'utiliser les valeurs aux points précédemment calculés afin d'augmenter l'ordre et la précision. L'avantage majeur de ces méthodes est qu'elles requièrent beaucoup moins d'évaluations de la fonction f que les méthodes à un pas. Les méthodes à pas multiples nécessitent néanmoins une plus grande capacité de stockage.

La forme générale d'une méthode à pas multiples est donnée par

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j y_{n-j} = h \sum_{j=0}^k \beta_j f_{n-j} \quad (2.33)$$

où α_j et β_j sont les coefficients de la méthode. Remarquons que la méthode est explicite si $\beta_0 = 0$ et implicite sinon.

Dans cette section, nous ne détaillerons que deux familles de méthodes à pas multiples :

- les méthodes d'Adams,
- les méthodes BDF (*backward differentiation formulas*).

Nous supposons aussi que les longueurs des pas d'intégration $h_n = t_n - t_{n-1}$ sont constantes, i.e. $h = h_n$ pour tout n .

2.1.3.1 Les méthodes d'Adams

Partons de l'équation différentielle

$$\frac{dy}{dt}(t) = f(y(t))$$

nous pouvons intégrer les deux membres de cette équation pour obtenir

$$y(t_n) = y(t_{n-1}) + \int_{t_{n-1}}^{t_n} f(y(t)) dt \quad (2.34)$$

Le principe des méthodes d'Adams consiste à approximer la fonction à intégrer $f(y(t))$ par un polynôme $p(t)$, l'interpolation polynômiale utilisant les valeurs de f aux points $t_{n-k}, \dots, t_{n-2}, t_{n-1}$ précédemment calculés et éventuellement au point t_n . L'équation devient donc

$$y(t_n) = y(t_{n-1}) + \int_{t_{n-1}}^{t_n} p(t) dt \quad (2.35)$$

L'aire sous la courbe $p(t)$ définie entre t_{n-1} et t_n va nous permettre de déterminer la valeur de la solution.

Les méthodes d'Adams se décomposent en deux familles : les méthodes d'Adams-Bashforth et les méthodes d'Adams-Moulton.

Les méthodes d'Adams – Bashforth

Une méthode d'Adams – Bashforth à k pas s'obtient en interpolant par un polynôme la fonction f aux points $t_{n-k}, \dots, t_{n-2}, t_{n-1}$ (cf. figure 2.15) : le schéma est donc explicite. Le polynôme s'exprime au moyen de différences finies régressives et du polynôme d'interpolation de Newton, il est donné dans l'équation (2.36).

$$p(t) = p(t_{n-1} + sh) = \sum_{j=0}^{k-1} (-1)^j \binom{-s}{j} \nabla^j f_{n-1} \quad (2.36)$$

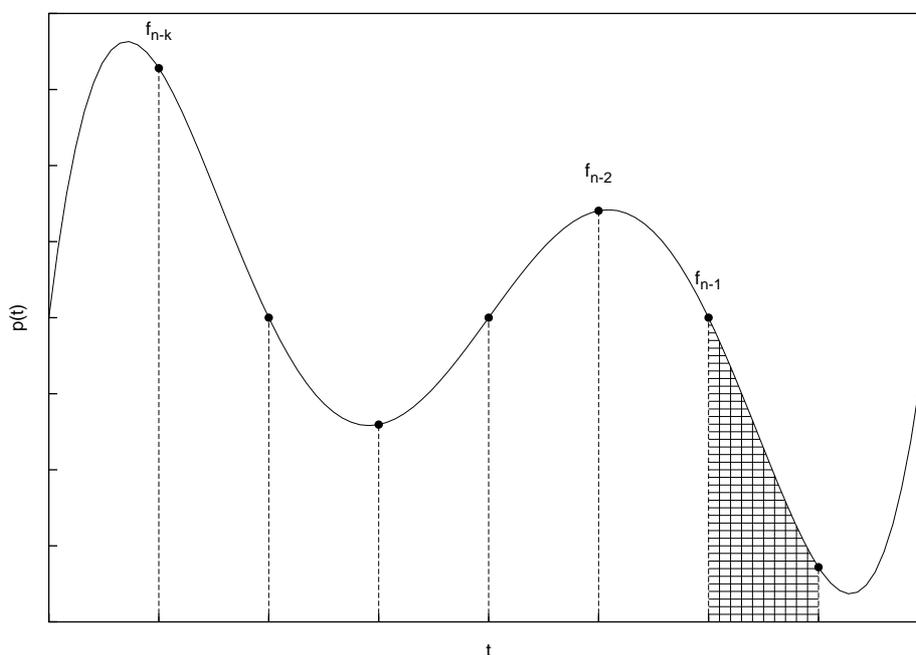


FIGURE 2.15 – La méthode d’Adams – Bashforth à k pas. La fonction f est interpolée par un polynôme $p(t)$ en utilisant ses valeurs aux k points antécédents à t_n précédemment calculés. L’intégrale de $p(t)$ de t_{n-1} à t_n ajoutée à y_{n-1} permet d’approximer la valeur de y_n .

k	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6
2	$\frac{3}{2}$	$-\frac{1}{2}$	0	0	0	0
3	$\frac{23}{12}$	$-\frac{16}{12}$	$\frac{5}{12}$	0	0	0
4	$\frac{55}{24}$	$-\frac{59}{24}$	$\frac{37}{24}$	$-\frac{9}{24}$	0	0
5	$\frac{1901}{720}$	$-\frac{2774}{720}$	$\frac{2616}{720}$	$-\frac{1274}{720}$	$\frac{251}{720}$	0
6	$\frac{4277}{1440}$	$-\frac{7923}{1440}$	$\frac{9982}{1440}$	$-\frac{7298}{1440}$	$\frac{2877}{1440}$	$-\frac{475}{1440}$

TABLEAU 2.8 – Les coefficients des méthodes d’Adams – Bashforth.

où

$$\begin{cases} \nabla^0 f_n = f_n \\ \nabla^{j+1} f_n = \nabla^j f_n - \nabla^j f_{n-1} \end{cases}$$

L'équation (2.35) devient

$$y_n = y_{n-1} + h \sum_{j=0}^{k-1} \gamma_j \nabla^j f_{n-1} \quad (2.37)$$

où

$$\gamma_j = (-1)^j \int_0^1 \binom{-s}{j} ds$$

L'équation (2.37) peut se réécrire sous la forme

$$y_n = y_{n-1} + h \sum_{j=1}^k \beta_j f_{n-j} \quad (2.38)$$

où

$$\begin{aligned} \beta_j &= (-1)^{j-1} \sum_{i=j-1}^{k-1} \binom{i}{j-1} \gamma_i \\ \gamma_i &= (-1)^i \int_0^1 \binom{-s}{i} ds \end{aligned}$$

Une méthode à k pas est d'ordre k . Le tableau 2.8 liste les coefficients des méthodes jusqu'à l'ordre 6.

Ces méthodes sont disponibles dans l'outil de simulation GENESIS [Bower et Beeman, 1998].

Les méthodes d'Adams – Moulton

Les équations (2.37) et (2.38) sont obtenues en intégrant le polynôme $p(t)$ entre t_{n-1} et t_n alors que l'interpolation de celui-ci est faite entre t_{n-k} et t_{n-1} . C'est pourquoi Adams a étudié une nouvelle classe de méthodes, les méthodes d'Adams – Moulton à k pas, où l'interpolation du polynôme $p(t)$ utilise en plus des points $(t_{n-k}, f_{n-k}), \dots, (t_{n-1}, f_{n-1})$ le point (t_n, f_n) (cf. figure 2.16) : le schéma devient implicite.

Le polynôme $p(t)$ est ainsi donné par l'équation (2.39).

$$p(t) = p(t_{n-1} + sh) = \sum_{j=0}^k (-1)^j \binom{-s+1}{j} \nabla^j f_n \quad (2.39)$$

L'équation (2.35) devient maintenant

$$y_n = y_{n-1} + h \sum_{j=0}^k \gamma_j \nabla^j f_n \quad (2.40)$$

où

$$\gamma_j = (-1)^j \int_0^1 \binom{-s+1}{j} ds$$

L'équation (2.40) peut se réécrire sous la forme

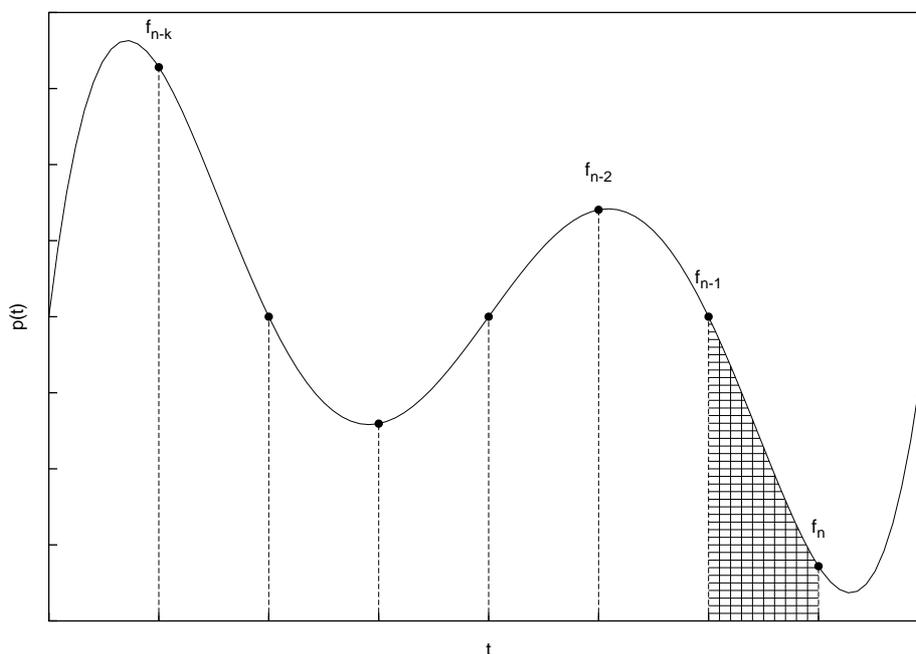


FIGURE 2.16 – La méthode d'Adams – Moulton à k pas. La fonction f est interpolée par un polynôme $p(t)$ en utilisant ses valeurs aux k points antécédents à t_n précédemment calculés et sa valeur inconnue au point (t_n, f_n) . L'intégrale de $p(t)$ de t_{n-1} à t_n ajoutée à y_{n-1} permet d'approximer la valeur de y_n .

k	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5
1	1	0	0	0	0	0
1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	0	0
2	$\frac{5}{12}$	$\frac{8}{12}$	$-\frac{1}{12}$	0	0	0
3	$\frac{9}{24}$	$\frac{19}{24}$	$-\frac{5}{24}$	$\frac{1}{24}$	0	0
4	$\frac{251}{720}$	$\frac{646}{720}$	$-\frac{264}{720}$	$\frac{106}{720}$	$-\frac{19}{720}$	0
5	$\frac{475}{1440}$	$\frac{1427}{1440}$	$-\frac{798}{1440}$	$\frac{482}{1440}$	$-\frac{173}{1440}$	$\frac{27}{1440}$

TABEAU 2.9 – Les coefficients des méthodes d'Adams – Moulton.

$$y_n = y_{n-1} + h \sum_{j=0}^k \beta_j f_{n-j} \quad (2.41)$$

Une méthode à k pas est d'ordre $k + 1$; exception faite dans le cas où $k = 1$ et où la valeur f_{n-1} n'est pas utilisée, la méthode est d'ordre 1. Le tableau 2.9 liste les coefficients des méthodes jusqu'à l'ordre 6.

Le simulateur VIRTUAL CELL [Schaff *et al.*, 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru *et al.*, 2002; Slepchenko *et al.*, 2003] met à disposition ces méthodes.

Les méthodes Prédiction – Correction

Classiquement, les méthodes d'Adams sont utilisées de pair selon le schéma suivant, dit de *prédiction - correction* :

- Prédiction (P) : la valeur \widehat{y}_n est calculée en utilisant une méthode d'Adams-Bashforth

$$\widehat{y}_n = y_{n-1} + h \sum_{j=1}^k \beta_j f_{n-j}$$

- Evaluation (E) : la fonction \widehat{f}_n est évaluée

$$\widehat{f}_n = f(\widehat{y}_n)$$

- Correction (C) : la valeur y_n est corrigée en utilisant une méthode d'Adams-Moulton

$$y_n = y_{n-1} + h \times \beta_0 \widehat{f}_n + h \sum_{j=1}^k \beta_j f_{n-j}$$

- Evaluation (E) : la fonction f_n est évaluée

$$f_n = f(y_n)$$

Ce schéma, noté PECE, est le plus couramment utilisé parmi les méthodes de prédiction-corrrection. Parfois, la procédure est stoppée à l'étape de correction (méthode notée PEC); ou alors les étapes EC peuvent être itérées i fois pour former des méthodes de type $P(EC)^i E$ ou $P(EC)^i$.

Malgré l'utilisation d'une méthode implicite (Adams-Moulton), les méthodes de prédiction - correction restent explicites. Elles ne sont utilisées que dans le cas de systèmes différentiels non raides.

L'outil XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002] propose une implémentation du schéma prédiction - correction.

2.1.3.2 Les méthodes BDF

Les méthodes BDF ont été popularisées par Gear [1971]. Contrairement aux méthodes d'Adams qui sont issues de l'intégration du polynôme d'interpolation de la fonction $f(y(t))$, les méthodes BDF sont construites en différenciant le polynôme d'interpolation $q(t)$ de la fonction y . Une méthode à k pas interpole la valeur de y_n et les k valeurs de y antécédentes à y_n pour calculer le polynôme $q(t)$ comme l'illustre la figure 2.17. La condition suivante est de plus imposée

$$q'(t_n) = f(t_n, y_n) \quad (2.42)$$

Le polynôme $q(t)$ s'exprime à nouveau au moyen de différences finies régressives et du polynôme d'interpolation de Newton. Les méthodes BDF sont données au final par

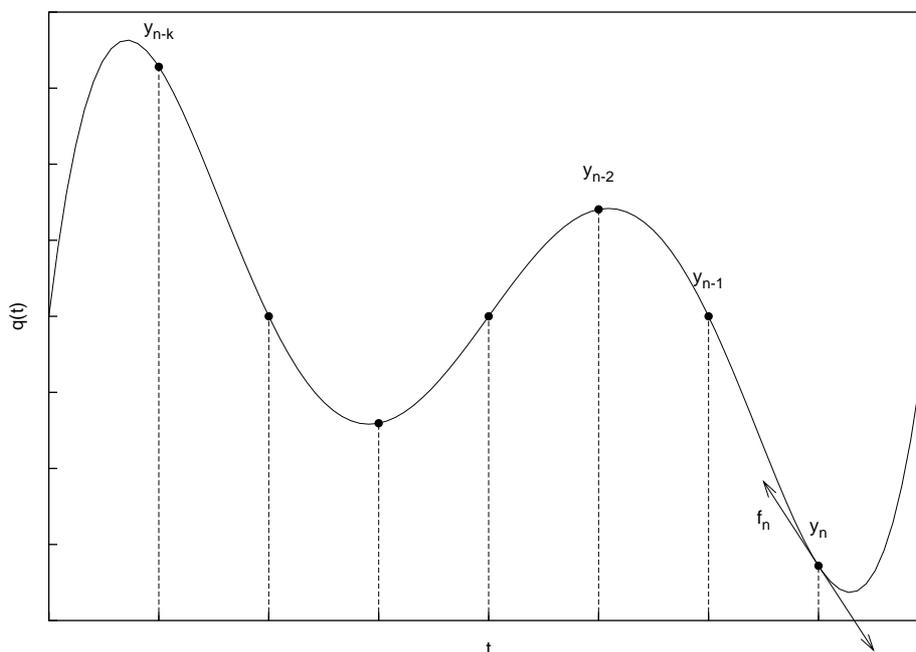


FIGURE 2.17 – **La méthode BDF à k pas.** La solution y est interpolée par un polynôme $q(t)$ en utilisant les valeurs de y aux k points antécédents à t_n précédemment calculés et la valeur inconnue de y au point t_n . De plus on impose à la dérivée de $q(t)$ en t_n d'être égale à la valeur de la fonction f en t_n .

k	α_0	α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6
1	1	-1	0	0	0	0	0
2	$\frac{3}{2}$	-2	$\frac{1}{2}$	0	0	0	0
3	$\frac{11}{6}$	-3	$\frac{3}{2}$	$-\frac{1}{3}$	0	0	0
4	$\frac{25}{12}$	-4	3	$-\frac{4}{3}$	$\frac{1}{4}$	0	0
5	$\frac{137}{60}$	-5	5	$-\frac{10}{3}$	$\frac{5}{4}$	$-\frac{1}{5}$	0
6	$\frac{147}{60}$	-6	$\frac{15}{2}$	$-\frac{20}{3}$	$\frac{15}{4}$	$-\frac{6}{5}$	$\frac{1}{6}$

TABLEAU 2.10 – **Les coefficients des méthodes BDF.**

$$\sum_{j=1}^k \frac{1}{j} \nabla^j y_n = h f_n \quad (2.43)$$

qui peut se réécrire sous la forme

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j y_{n-j} = h f_n \quad (2.44)$$

Les méthodes à k pas sont d'ordre k . Elles ne peuvent dépasser l'ordre 6 car au-dessus elles deviennent instables. Les coefficients des 6 premiers membres de cette famille de méthodes sont listés dans le tableau 2.10. Le schéma étant implicite elles sont utilisées dans le cas de systèmes différentiels raides.

L'outil XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002] propose une implémentation des méthodes BDF.

2.1.3.3 Quelques implémentations

Dans ce paragraphe nous présentons brièvement quelques implémentations de schémas à pas multiples très populaires, proposées dans certains outils de simulation de cinétique biochimique.

LSODE

LSODE [Hindmarsh, 1983] propose une résolution à pas variables basée sur les méthodes d'Adams quand le système d'EDO est non raide, et basée sur les méthodes BDF quand il est raide. Le fait que le système d'EDO soit raide ou non doit être explicité par l'utilisateur.

LSODE est disponible dans par exemple DBSOLVE [Goryanin *et al.*, 1999] et DYNAFIT [Kuzmic, 1996].

LSODA

LSODA [Petzold, 1983] est une version améliorée de LSODE. En plus des fonctionnalités de celui-ci, LSODA est capable de détecter dynamiquement – *i.e.* pendant la résolution – la raideur d'un système d'EDO et d'en déduire la méthode numérique à utiliser :

- si le système d'EDO est non raide la routine le résout avec les méthodes d'Adams ;
- si le système d'EDO est raide la routine utilise une méthode BDF.

Dans le cas de systèmes non raides la routine est quasiment aussi rapide que LSODE ; dans le cas de systèmes raides LSODA est plus efficace étant donné que, dans les phases transitoires où la raideur disparaît, la routine utilise une méthode explicite.

La version 2 de SCAMP [Sauro, 1993] et son successeur JARNAC [Sauro, 2000] ainsi que GEPASI [Mendes, 1993, 1997; Mendes et Kell, 1998, 2001] et VIRTUAL CELL [Schaff *et al.*, 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru *et al.*, 2002; Slepchenko *et al.*, 2003] proposent la routine LSODA.

CVODE

CVODE [Cohen et Hindmarsh, 1996] est une bibliothèque écrite en langage C où sont implémentées les méthodes d'Adams-Moulton à pas variables et à ordre variable (1 à 12) ainsi que les méthodes BDF à pas variable et à ordre variable (1 à 5). C'est à l'utilisateur de spécifier la méthode qu'il souhaite appliquer. Cette bibliothèque propose les mêmes options que deux anciennes bibliothèques écrites en langage Fortran, VODE [Brown *et al.*, 1989] et VODPK [Byrne, 1992].

Elle est disponible dans des outils tels que JARNAC [Sauro, 2000], XPP/XPPAUT [Ermentrout, 2002] ou encore NEURON [Hines et Carnevale, 1997; Lytton et Hines, 2005].

2.1.4 Bilan de notre étude

A l'échelle macroscopique, et en milieu homogène, la cinétique biochimique est décrite par un système d'EDO. Dans ce contexte, celui-ci est généralement non-linéaire, et ne peut être résolu analytiquement. Nous devons alors avoir recours à une méthode numérique pour obtenir la solution.

Notre état de l'art a tout d'abord présenté les notions de base de la résolution numérique des systèmes d'EDO ; compte-tenu des propriétés de ces systèmes dans le cas particulier de la cinétique biochimique, nous avons dégagé deux techniques que les méthodes numériques devraient alors employer :

- le contrôle du pas,
- la détection dynamique de la raideur.

Le contrôle du pas consiste à adapter la longueur du pas d'intégration, afin de garantir un ordre de grandeur pour l'erreur commise sur celui-ci ; il en résulte une résolution numérique de qualité optimale et rapide en terme d'exécution. Dans le domaine de la cinétique biochimique, les solutions des systèmes d'EDO sont sujettes à varier fortement dans certaines régions ainsi qu'à varier faiblement dans d'autres ; c'est pourquoi le contrôle du pas y est fortement adapté.

La détection dynamique de la raideur permet, pendant la résolution, de déceler si un système d'EDO est raide ou non, et ainsi d'en déduire le schéma numérique à utiliser. En effet, dans le cas de problèmes non raides, le schéma de la méthode numérique doit être explicite, tandis que dans le cas d'un problème raide, il doit être implicite. En cinétique biochimique, la raideur est fréquente mais souvent transitoire ; ainsi, sachant qu'une méthode explicite est beaucoup moins coûteuse en temps de calcul qu'une méthode implicite, la détection dynamique de la raideur permet d'accélérer le calcul de la solution.

Nous avons ensuite présenté les principales méthodes numériques, utilisées dans le domaine de la cinétique biochimique, sur la base de celles implémentées dans les principaux logiciels de simulation du domaine. Ces méthodes sont classées en deux grandes familles :

- les méthodes à un pas,
- les méthodes à pas multiples.

Le principe des méthodes à un pas est d'utiliser des valeurs intermédiaires dans le pas d'intégration afin d'augmenter leur précision numérique, contrairement aux méthodes à pas multiples qui utilisent les valeurs aux points précédemment calculés. Les méthodes à un pas les plus courantes sont celles de Runge-Kutta, tandis que celles à pas multiples sont les méthodes d'Adams pour les systèmes non raides, et les méthodes BDF pour les systèmes raides.

Les méthodes à pas multiples semblent plus avantageuses, car elles requièrent moins de calculs. Elles nécessitent néanmoins une plus grande capacité de stockage. Compte-tenu de la puissance des ordinateurs actuels, rien ne permet vraiment d'orienter le choix entre les deux familles de méthodes. Qui plus est, elles sont toutes deux implémentées dans la plupart des logiciels de simulation que nous avons cités.

Les tableaux 2.11 et 2.12 récapitulent respectivement les méthodes à un pas et les méthodes à pas multiples que nous avons présentées dans cette section ; ils précisent également quels sont les logiciels de simulation, parmi ceux que nous avons cités, qui les implémentent. Ces tableaux soulignent en outre si, oui ou non, ces outils de simulation proposent le contrôle du pas et la détection dynamique de la raideur.

Nous remarquons que seuls les logiciels implémentant la routine LSODA proposent à la fois le contrôle du pas et la détection dynamique de la raideur, *i.e.* cette routine est la seule à utiliser ces deux techniques. Ainsi celle-ci peut être vue comme la méthode la plus générale à utiliser pour la résolution numérique des systèmes d'EDO dans le contexte de la cinétique biochimique.

	Méthodes à un pas								Contrôle du pas	Détection dynamique de la raideur	Référence bibliographique
	Explicites				Implicites						
	Point milieu	Trapézoïdale	Runge-Kutta 4 classique	Runge-Kutta Fehlberg	Dormand-Prince	Point milieu	Trapézoïdale	Rosenbrock			
SIMFIT				×						×	[Holzhütter et Colosimo, 1990]
SCAMP				×						×	[Sauro et Fell, 1991; Sauro, 1993]
MIST							×			×	[Ehlde et Zacchi, 1995]
VIRTUAL CELL	×	×	×	×						×	[Schaff <i>et al.</i> , 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru <i>et al.</i> , 2002; Slepchenko <i>et al.</i> , 2003]
NEURON						×	×				[Hines et Carnevale, 1997; Lytton et Hines, 2005]
GENESIS						×	×				[Bower et Beeman, 1998]
E-CELL			×		×					×	[Tomita <i>et al.</i> , 1999; Takahashi <i>et al.</i> , 2003, 2004]
A-CELL			×								[Ichikawa, 2001]
XPP/XPPAUT	×	×	×		×			×		×	[Ermentrout, 2002]
DYNETICA			×							×	[You <i>et al.</i> , 2003]
CELLWARE			×						×	×	[Dhar <i>et al.</i> , 2004]
DIZZY				×	×					×	[Ramsey <i>et al.</i> , 2005]

TABLEAU 2.11 – Récapitulatif des méthodes à un pas.

	Méthodes à pas multiples								Référence bibliographique	
	Explicites		Implicites		Mixtes		Contrôle du pas	Détection dynamique de la raideur		
	Adams-Bashforth	Prédiction-Correction	Adams-Moulton	BDF	LSODE	LSODA				CVODE
SCAMP						×		×	×	[Sauro et Fell, 1991; Sauro, 1993]
GEPASI						×		×	×	[Mendes, 1993, 1997; Mendes et Kell, 1998, 2001]
DYNAFIT					×			×		[Kuzmic, 1996]
VIRTUAL CELL			×			×		×	×	[Schaff <i>et al.</i> , 1997, 2000, 2001; Loew et Schaff, 2001; Moraru <i>et al.</i> , 2002; Slepchenko <i>et al.</i> , 2003]
NEURON							×	×		[Hines et Carnevale, 1997; Lytton et Hines, 2005]
GENESIS	×									[Bower et Beeman, 1998]
DBSOLVE					×			×		[Goryanin <i>et al.</i> , 1999]
JARNAC						×	×	×	×	[Sauro, 2000]
XPP/XPPAUT		×		×			×	×		[Ermentrout, 2002]

TABLEAU 2.12 – Récapitulatif des méthodes à pas multiples.

En revanche, ni LSODA, ni aucune autre méthode numérique parmi celles listées dans cet état de l'art, ne sont fondées sur un système multi-agents où les entités sont autonomes, réactives, et cadencées selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques. Ainsi aucune de ces méthodes ne propose l'interactivité mise en œuvre par la réalité virtuelle, elles ne permettent donc pas l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène. C'est pourquoi nous proposons dans le chapitre 3 une méthode permettant ce type d'expérimentation à cette échelle.

2.2 Échelle microscopique

La section précédente a donné un état de l'art des méthodes numériques utilisées pour la simulation de la cinétique biochimique, à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Cette section présente un état de l'art des méthodes numériques utilisées à l'échelle microscopique.

Nous avons vu dans l'introduction de cette thèse qu'à cette échelle, les marches aléatoires dans un espace qui peut être, soit discret, soit continu, sont classiquement utilisées pour la simulation de la cinétique biochimique. Nous nous limitons ici au cas d'un espace continu, ce dernier étant bien plus réaliste; nous développons ainsi notre état de l'art seulement sur les méthodes simulant les marches aléatoires dans un espace continu.

2.2.1 Aperçu général

A l'échelle microscopique, les réactions ne sont *a priori* qu'élémentaires; c'est pourquoi, elles sont soit unimoléculaires, soit bimoléculaires. De plus, nous avons vu dans la section 1.1.5, qu'une réaction bimoléculaire peut être décomposée en deux étapes élémentaires: un processus de transport, la diffusion, ainsi que la réaction en elle-même, nécessitant une certaine énergie. A l'échelle microscopique, la diffusion est donnée par la théorie du mouvement brownien, tandis que la réaction « proprement dite » est induite par les différentes collisions moléculaires.

C'est pourquoi, à l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est généralement modélisée de la manière suivante: dans un volume, les différentes molécules sont représentées par des points, auxquels peuvent éventuellement être associées des formes géométriques. Ces points sont situés dans l'espace. Le mouvement de chaque molécule est reproduit par un algorithme qui génère les déplacements de la particule selon les lois du mouvement brownien. Suite à chaque déplacement, une détection de collision est effectuée, soit avec les éléments géométriques de l'environnement pour que le mouvement des différentes molécules respecte ceux-ci, soit avec les autres particules afin de tester une éventuelle réaction bimoléculaire. Les collisions non-productives, *i.e.* n'induisant pas une réaction, sont généralement gérées comme des collisions de type élastique. En outre, les molécules peuvent être sujettes à des réactions unimoléculaires. La simulation consiste alors à itérer, pendant n pas de longueur Δt , ces différents événements. A l'échelle microscopique, les modèles théoriques leur étant associés sont stochastiques; ainsi les algorithmes les reproduisant, *i.e.* les algorithmes reproduisant le mouvement brownien, les réactions unimoléculaires et bimoléculaires, sont fondés sur la génération de nombres aléatoires.

Dans cet état de l'art, nous décrivons uniquement les méthodes informatiques implémentées dans les principaux logiciels de simulation du domaine, à savoir:

- MCELL (Monte Carlo cell) [Stiles *et al.*, 2001; Stiles et Bartol, 2001],
- CHEMCELL [Plimpton et Slepoy, 2003, 2005],
- SMOLDYN (Smoluchowski dynamics) [Andrews et Bray, 2004].

Le simulateur MCELL, implémenté en langage C, permet la construction et la simulation de modèles cellulaires 3D. Le programme est orienté vers la micro-physiologie cellulaire et plus particulièrement vers la micro-physiologie synaptique. En plus du simulateur lui-même, l'outil propose un langage de

haut niveau pour décrire les modèles, favorisant leur élaboration et leur simulation pour des utilisateurs novices en programmation. Qui plus est, le rendu 3D des simulations est possible en utilisant l'outil DREAMM[®]. MCELL a pour l'instant été principalement utilisé en neurobiologie [Stiles *et al.*, 2001; Stiles et Bartol, 2001; Franks *et al.*, 2002; Coggan *et al.*, 2005].

Le simulateur CHEMCELL, implémenté en langage C++, est quant à lui orienté pour la simulation en microbiologie cellulaire. Il propose aussi un rendu 3D des simulations, ainsi qu'un langage de script qui facilite la définition du modèle à simuler. La parallélisation du simulateur est en cours de développement. Il a été testé sur divers modèles; les simulations ont donné des résultats statistiquement identiques à ceux que l'on obtient par les méthodes typiquement utilisées à l'échelle mésoscopique [Gillespie, 1976, 1977].

Le simulateur SMOLDYN, implémenté en langage C, permet de simuler des réseaux de réactions biochimiques. Tout comme les outils cités précédemment, SMOLDYN permet le rendu 3D des simulations, et propose un langage de script pour configurer celles-ci. Il a en outre été utilisé pour étudier certains aspects du chimiotactisme chez la bactérie *Escherichia coli* [Lipkow *et al.*, 2005; Andrews, 2005].

Nous détaillons ainsi quelles méthodes informatiques sont utilisées dans ces outils de simulation, pour reproduire le mouvement brownien, les réactions bimoléculaires et les réactions unimoléculaires.

2.2.2 Simulation du mouvement brownien

Nous avons vu dans la section 1.2.2 que le déplacement selon chaque axe d'une particule soumise au mouvement brownien, durant un intervalle de temps Δt , est donné par une variable aléatoire ayant une densité continue gaussienne, de moyenne nulle et de variance $2D\Delta t$, où D est le coefficient de diffusion de cette particule. Ainsi, le principe de base pour reproduire le mouvement brownien est de générer, pour chaque variable aléatoire, un nombre aléatoire dont la densité de probabilité est gaussienne de moyenne nulle et de variance $2D\Delta t$.

C'est ce qui est notamment fait dans les simulateurs CHEMCELL et SMOLDYN. En effet, le déplacement global de chaque particule est obtenu par la génération de trois nombres aléatoires, ayant chacun une densité de probabilité gaussienne de moyenne nulle et de variance $2D\Delta t$.

Dans MCELL, le mouvement brownien est reproduit en générant une direction, *i.e.* un vecteur unitaire choisi de manière uniforme sur la sphère unité, ainsi qu'une distance r dont la densité de probabilité p_r , déduite d'une loi gaussienne, est donnée par l'équation

$$p_r = \frac{1}{(4\pi D\Delta t)^{3/2}} e^{-r^2/4D\Delta t} 4\pi r^2 dr. \quad (2.45)$$

Le calcul est optimisé tout d'abord en ne générant qu'un seul nombre aléatoire; celui-ci est ensuite divisé en deux parties, et permet alors de choisir un vecteur et une distance. Qui plus est, les différentes valeurs des vecteurs et distances possibles sont stockées dans des tables de conversion. Cet algorithme est certainement plus efficace en terme de temps de calculs que le précédent, mais reste néanmoins plus difficile à implémenter.

En conclusion, le mouvement brownien est simulé *via* la génération de nombres aléatoires ayant une densité de probabilité donnée par une loi gaussienne, ou déduite d'une loi gaussienne. L'exécution de l'algorithme peut être optimisée par l'utilisation de tables de conversion.

2.2.3 Simulation des réactions bimoléculaires

Nous avons vu dans la section 1.1.5 que, pour qu'une réaction bimoléculaire ait lieu, il faut que les réactifs collisionnent. Ainsi, pour simuler ce type de réaction, il faut d'abord tester les collisions

[®] cf. <http://www.mcell.psc.edu/DReAMM/>.

entre les différentes molécules. Si le test est positif entre deux molécules sujettes à réagir, alors la génération d'un nombre aléatoire va décider si, oui ou non, la réaction a effectivement lieu. Si elle a lieu, les réactifs sont détruits et les produits générés, sinon la collision est gérée, généralement en la considérant élastique.

Dans le simulateur MCELL, les molécules, représentées par des points, diffusent en trois dimensions dans un volume, dans lequel sont présentes des surfaces. Celles-ci sont définies par un maillage polygonal, sur lequel on retrouve des zones actives ou *sites effecteurs*, qui miment l'action de certaines protéines telles les récepteurs, les transporteurs ou encore les enzymes. Les molécules en solution peuvent éventuellement réagir avec ces zones actives[Ⓣ]. Pour cela, le test de collision entre molécules en solution et sites effecteurs est mis en oeuvre par un lancer de rayon, déduit de la trajectoire suivie par la molécule en solution. Si le test est positif, et que la molécule et le site effecteur sont réactifs d'une même réaction, un nombre généré aléatoirement est comparé à la probabilité de la réaction ; selon le résultat de cette comparaison, la réaction a lieu ou non. Le calcul des probabilités de réaction est détaillé dans [Stiles et Bartol, 2001]. Notons qu'elles sont déduites des constantes cinétiques macroscopiques.

Dans CHEMCELL, deux molécules, réactifs d'une même réaction, sont susceptibles de réagir si la distance les séparant est inférieure ou égale à un certain seuil. Ainsi, le test de collision consiste ici à mesurer la distance entre les différentes particules et, selon celle-ci, à décider si oui ou non les molécules peuvent réagir. Si le test est positif, un nombre généré aléatoirement est comparé à la probabilité de la réaction ; le résultat de cette comparaison entraîne ou non la réaction. Le calcul des probabilités de réactions est détaillé dans [Plimpton et Slepoy, 2003, 2005].

Une approche légèrement différente est utilisée par le simulateur SMOLDYN. En effet, deux molécules sont susceptibles de réagir ensemble si elles sont distantes d'une longueur inférieure ou égale au « rayon d'association » ; celui-ci se calcule à partir de la constante cinétique macroscopique d'association, il est détaillé dans [Andrews et Bray, 2004]. Comme précédemment, le test de collision se résume à mesurer la distance entre les molécules et à comparer celle-ci à un certain seuil ; cependant, si le test est positif, la réaction a ici toujours lieu, *i.e.* il n'y a pas de génération de nombre aléatoire, la probabilité de la réaction étant dans ce cas toujours égale à un.

En conclusion, la simulation d'une réaction bimoléculaire consiste tout d'abord à détecter les collisions entre les différentes molécules. Puis, si deux molécules en collision sont réactifs d'une même réaction, un nombre aléatoire est comparé à la probabilité de la réaction pour décider si celle-ci a lieu ou non. Généralement, les probabilités de réaction se déduisent des constantes cinétiques macroscopiques, mesurées expérimentalement. Enfin, nous ajoutons que les tests de collision sont optimisés par un maillage de l'espace, qui réduit ainsi le nombre de tests à effectuer ; de plus, des tables de conversion sont utilisées pour éliminer le calcul dynamique des probabilités de réactions.

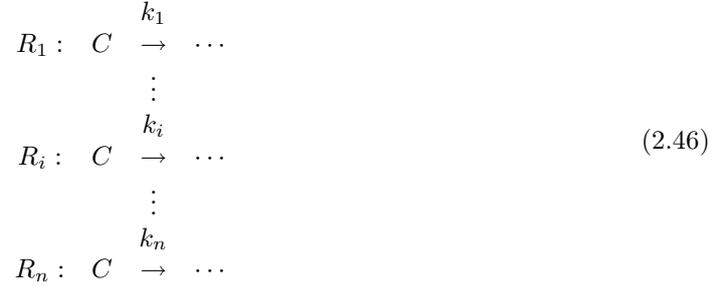
2.2.4 Simulation des réactions unimoléculaires

Nous décrivons dans cette section la méthode informatique typiquement utilisée pour simuler des réactions unimoléculaires à l'échelle microscopique. Plus exactement, nous détaillons la méthode informatique qui détermine, quand une molécule est sujette à une ou plusieurs réactions unimoléculaires, si celle-ci réagit, et si oui, selon quelle réaction. Avant d'en donner l'algorithme, nous en présentons la théorie.

2.2.4.1 Théorie

Soit une molécule C , réactif de n réactions unimoléculaires R_i données par

[Ⓣ]Etrangement, la simulation d'une réaction bimoléculaire entre les molécules en solution n'est pas proposée par le simulateur MCELL.



Soit R_i^t l'évènement « la réaction R_i a eu lieu avant l'instant t » ($1 \leq i \leq n$). Soit \overline{R}^t l'évènement « aucune réaction n'a eu lieu avant l'instant t ». Les probabilités $P(R_1^t), \dots, P(R_i^t), \dots, P(R_n^t)$ et $P(\overline{R}^t)$ des évènements $R_1^t, \dots, R_i^t, \dots, R_n^t$ et \overline{R}^t sont alors définies par le système d'EDO

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{d}{dt}P(R_1^t) = k_1 \times P(\overline{R}^t) \\
 \vdots \\
 \frac{d}{dt}P(R_i^t) = k_i \times P(\overline{R}^t) \\
 \vdots \\
 \frac{d}{dt}P(R_n^t) = k_n \times P(\overline{R}^t) \\
 \frac{d}{dt}P(\overline{R}^t) = -\sum_{j=1}^n k_j \times P(\overline{R}^t)
 \end{array} \right. \tag{2.47}$$

avec $\sum_{j=1}^n P(R_j^t) + P(\overline{R}^t) = 1$. Remarquons que les évènements $R_1^t, \dots, R_i^t, \dots, R_n^t$ et \overline{R}^t sont incompatibles, *i.e.* ils ne peuvent avoir lieu ensemble.

Si avant l'instant t , aucune réaction n'a encore eu lieu, nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l}
 P(R_1^t) = 0 \\
 \vdots \\
 P(R_i^t) = 0 \\
 \vdots \\
 P(R_n^t) = 0 \\
 P(\overline{R}^t) = 1
 \end{array} \right. \tag{2.48}$$

Alors à l'instant $t + \Delta t$, les solutions $P(R_1^{t+\Delta t}), \dots, P(R_i^{t+\Delta t}), \dots, P(R_n^{t+\Delta t})$ et $P(\overline{R}^{t+\Delta t})$ du système d'EDO (2.47) sont données par

$$\left\{ \begin{array}{l} P(R_1^{t+\Delta t}) = \frac{k_1}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\ \vdots \\ P(R_i^{t+\Delta t}) = \frac{k_i}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\ \vdots \\ P(R_n^{t+\Delta t}) = \frac{k_n}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\ P(\overline{R^{t+\Delta t}}) = \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right) \end{array} \right. \quad (2.49)$$

Ainsi, sachant qu'avant l'instant t , aucune des R_i réactions parmi les n n'a encore eu lieu, le système (2.49) nous donne la probabilité qu'une d'entre elles ait lieu avant l'instant $t + \Delta t$. Le paragraphe suivant explique comment utiliser ce système pour simuler les réactions unimoléculaires à l'échelle microscopique.

2.2.4.2 Algorithme

Soit, à nouveau, une molécule C , réactif des n réactions unimoléculaires données par l'équation (2.46). Supposons qu'à l'instant t , celle-ci n'ait pas encore réagi. Alors, les différentes probabilités de réaction avant l'instant $t + \Delta t$ sont données dans le système (2.49). La figure 2.18 place sur un axe ces différentes probabilités de réaction.

Supposons que nous ayons un générateur de nombres aléatoires fournissant des nombres réels uniformément répartis dans l'intervalle $[0; 1[$. Soit X le nombre aléatoire fourni par ce générateur. Nous avons

$$\begin{aligned} P\left(0 \leq X < P(R_1^{t+\Delta t})\right) &= P(R_1^{t+\Delta t}) \\ &\vdots \\ P\left(\sum_{j=1}^{i-1} P(R_j^{t+\Delta t}) \leq X < \sum_{j=1}^i P(R_j^{t+\Delta t})\right) &= P(R_i^{t+\Delta t}) \\ &\vdots \\ P\left(\sum_{j=1}^{n-1} P(R_j^{t+\Delta t}) \leq X < \sum_{j=1}^n P(R_j^{t+\Delta t})\right) &= P(R_n^{t+\Delta t}) \\ P\left(\sum_{j=1}^n P(R_j^{t+\Delta t}) \leq X < 1\right) &= P(\overline{R^{t+\Delta t}}) \end{aligned}$$

Ainsi la valeur de X , fournie par le générateur de nombres aléatoires, va nous permettre de choisir, si une réaction a lieu[Ⓛ], laquelle est-ce parmi les n possibles. L'algorithme consiste donc à générer un nombre aléatoire réel qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$, et en comparant sa valeur à celles

[Ⓛ] En effet, $\overline{R^{t+\Delta t}}$, i.e. l'évènement « aucune réaction n'a eu lieu avant l'instant $t + \Delta t$ », est un évènement possible.

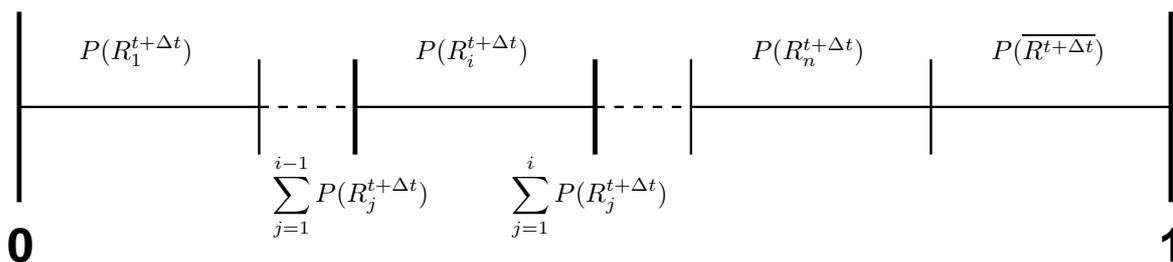


FIGURE 2.18 – **Probabilités de réaction unimoléculaire.** La figure illustre sur un axe les différentes probabilités de réaction, données dans le système (2.49).

des probabilités des réactions unimoléculaires possibles, de choisir si une réaction a lieu durant un intervalle de temps Δt , et si oui laquelle. Par exemple, si X vérifie les inégalités

$$\sum_{j=1}^{i-1} P(R_j^{t+\Delta t}) \leq X < \sum_{j=1}^i P(R_j^{t+\Delta t})$$

alors, c'est la réaction R_i qui a lieu.

Les simulateurs MCELL et SMOLDYN implémentent cet algorithme. Dans MCELL, si une réaction unimoléculaire a lieu, le réactif est évidemment détruit, et remplacé par les produits, qui sont placés à la position du réactif à la date de la réaction. Dans SMOLDYN, suite à une réaction unimoléculaire, le réactif est détruit, et les produits sont placés à une distance appelée « rayon de dissociation », en analogie par rapport au « rayon d'association » mentionné précédemment ; pour le calcul du « rayon de dissociation », voir [Andrews et Bray, 2004].

En outre, l'exécution de l'algorithme peut être optimisée en stockant dans une table les valeurs des différentes probabilités de réaction, celles-ci étant calculées à l'initialisation de la simulation.

En conclusion, la simulation de réactions unimoléculaires à l'échelle microscopique consiste à déterminer, pour chaque molécule sujette à ce schéma de réaction, si elle réagit, et si oui, selon quelle réaction. Le résultat est obtenu *via* la comparaison d'un nombre généré aléatoirement qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$, aux probabilités des réactions unimoléculaires. Ces probabilités sont les solutions analytiques d'un système d'EDO, dont les paramètres sont les constantes cinétiques macroscopiques, mesurées expérimentalement, des différentes réactions unimoléculaires.

2.2.5 Dernière remarque

Nous achevons cet état de l'art en mentionnant la technique GFRD (Green's Function Reaction Dynamics), tout récemment développée pour simuler la cinétique biochimique au niveau microscopique [van Zon et ten Wolde, 2005]. L'idée maîtresse de celle-ci est de choisir un pas de temps maximum pour lequel seules des réactions unimoléculaires ou bimoléculaires peuvent être considérées. Dans ce cas bien précis, il existe des solutions analytiques à l'équation de von Smoluchowski [1917] ; celle-ci est alors résolue en utilisant les fonctions de Green. A l'aide de ces solutions, un algorithme à événements discrets, utilisant la génération de nombres aléatoires, fait évoluer le système en espace et en temps. Cette technique apporterait, au final, un gain variant de 100 à 10000 dans la vitesse d'exécution de la simulation, par rapport à celle obtenue par les algorithmes classiques, du type de ceux décrits précédemment.

2.2.6 Bilan de notre étude

A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique peut être modélisée dans un espace qui est, soit discret, soit continu. Nous nous sommes concentrés ici sur l'approche continue, celle-ci étant bien plus réaliste.

Dans notre état de l'art, nous avons présenté les méthodes informatiques implémentées dans les trois principaux logiciels de simulation de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique, *i.e.* MCELL, CHEMCELL et SMOLDYN. Nous avons en outre évoqué la technique GFRD, tout récemment développée.

Ces outils sont peu nombreux, malgré le fait que la modélisation à l'échelle microscopique est celle qui apporte le plus grand degré de précision et de réalisme. Ceci s'explique certainement par la grande capacité de calculs que requièrent les différentes simulations. Qui plus est, la modélisation à l'échelle microscopique est largement moins répandue que celle par équations différentielles à l'échelle macroscopique. Les dates de publication des différents outils de simulation cités dans cet état de l'art tendent à confirmer cet argument.

A l'échelle microscopique, chaque molécule est représentée individuellement. La simulation se résume alors en la simulation du mouvement brownien de chacune des molécules, ainsi qu'en la simulation des réactions bimoléculaires et unimoléculaires. Les méthodes informatiques associées sont fondées sur la génération de nombres aléatoires.

Le mouvement brownien est reproduit par la génération de nombres aléatoires ayant une densité de probabilité donnée par une loi gaussienne, ou déduite d'une loi gaussienne.

La simulation d'une réaction bimoléculaire passe d'abord par la détection de collision entre les différentes molécules. Si deux molécules réactifs d'une même réaction sont en collision, un nombre aléatoire est généré puis comparé à la probabilité de la réaction, afin de décider si celle-ci a lieu ou non.

Ensuite, pour chaque molécule sujette à une ou plusieurs réactions unimoléculaires, la simulation consiste à nouveau à générer un nombre aléatoire, puis à le comparer aux différentes probabilités de réaction. Le résultat de cette comparaison indique si la molécule réagit, et si oui selon quelle réaction.

Ajoutons que les probabilités des réactions unimoléculaires ou bimoléculaires se déduisent généralement des constantes cinétiques macroscopiques mesurées expérimentalement.

Enfin, ces différents algorithmes sont optimisés, par exemple par maillage de l'espace pour réduire les coûts de la détection de collision, ou par l'utilisation de tables de conversion qui éliminent la redondance de certains calculs.

A quelques variantes près, et mise à part la technique GFRD, toutes ces méthodes sont implémentées dans les différents logiciels de simulation que nous avons mentionnés.

Néanmoins, malgré l'aspect individu-centré de la modélisation (chaque molécule est représentée individuellement), elle n'est en rien fondée sur un système multi-agents où les entités sont autonomes et réactives. Qui plus est, l'ordonnancement utilisé dans les différents outils de simulations est toujours synchrone, il n'obéit jamais au schéma des itérations asynchrones et chaotiques. Ainsi, la démarche décrite dans cette section ne propose pas l'interactivité mise en œuvre par la réalité virtuelle, elle ne permet donc pas l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique. C'est pourquoi nous proposons dans le chapitre 4 un modèle permettant ce type d'expérimentation à cette échelle.

Conclusion

Cette thèse étudie la simulation informatique de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu'à l'échelle microscopique. Ainsi, ce chapitre a pourvu un état de l'art des méthodes informatiques utilisées pour ces simulations.

A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement donnée par un système d'EDO. Celui-ci est généralement impossible à résoudre analytiquement, c'est pourquoi une méthode numérique est alors employée afin d'approximer la solution exacte. Ainsi, après une revue des concepts de base de la résolution numérique des systèmes d'EDO que l'on trouve en cinétique biochimique, nous avons détaillé l'ensemble des méthodes et distingué deux familles, les méthodes à un pas et les méthodes à pas multiples. Cette étude a révélé qu'aucune d'entre elles ne permet l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à cette échelle, c'est pourquoi nous proposons dans le chapitre 3 un modèle permettant ce type d'expérimentation.

A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est reproduite par des marches aléatoires dans un espace discret ou continu. Nous nous sommes ici bornés au cas continu. Nous avons alors exposé l'ensemble des méthodes informatiques utilisées pour représenter la cinétique biochimique à l'échelle microscopique par des marches aléatoires dans un espace continu. Cette description a évoqué successivement comment sont simulés le mouvement brownien, les réactions bimoléculaires et les réactions unimoléculaires dans lesquels sont impliquées les différentes espèces moléculaires. Cette étude a conclu qu'aucune de ces méthodes ne permet l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à cette échelle, c'est pourquoi nous proposons dans le chapitre 4 un modèle permettant ce type d'expérimentation.

Deuxième partie

Modèles

Chapitre 3

Modèle macroscopique

Résumé – Dans ce chapitre, nous proposons un modèle qui met en œuvre l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l’échelle macroscopique en milieu homogène. Au travers d’un aperçu général, nous introduisons la notion d’agents réaction sur laquelle est fondé ce modèle. Nous formalisons ensuite cette méthode afin d’en démontrer la convergence d’ordre moyen inférieur ou égal à deux. Un exemple d’implémentation vient s’ajouter et illustre cette approche. Ce chapitre s’achève par une discussion du modèle et quelques perspectives d’évolution.

Introduction

À l’échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement décrite par un système d’EDO dont la solution est approchée par le biais d’une méthode numérique. Cependant, la section 2.1.4 a conclu que les méthodes numériques classiquement utilisées pour résoudre ces systèmes d’EDO ne permettent pas l’expérimentation *in virtuo* de cette dernière. Dans ce document, nous soutenons la thèse inverse, c’est pourquoi nous proposons dans ce chapitre un modèle qui met en œuvre l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l’échelle macroscopique en milieu homogène.

Pour cela, après un aperçu général, nous formalisons notre méthode afin d’en dégager quelques résultats théoriques. Nous donnons ensuite un exemple d’implémentation qui permet d’illustrer notre approche. En outre, une discussion de notre modèle permet d’établir plusieurs perspectives d’évolution.

3.1 Aperçu général

Nous avons vu dans l’introduction de cette thèse que l’expérimentation *in virtuo* est mise en œuvre « techniquement » au moyen d’un système multi-agents, au sein duquel les agents sont :

- réactifs, *i.e.* ils obéissent au schéma stimulus \rightarrow réponse ;
- autonomes, *i.e.* ils possèdent des capacités de perception, de décision, et d’action.

De plus, le ou les processus qui leur sont associés sont cadencés par des itérations asynchrones et chaotiques. Dans ce cas, la durée totale de la simulation est subdivisée en n cycles de longueur fixe Δt ,

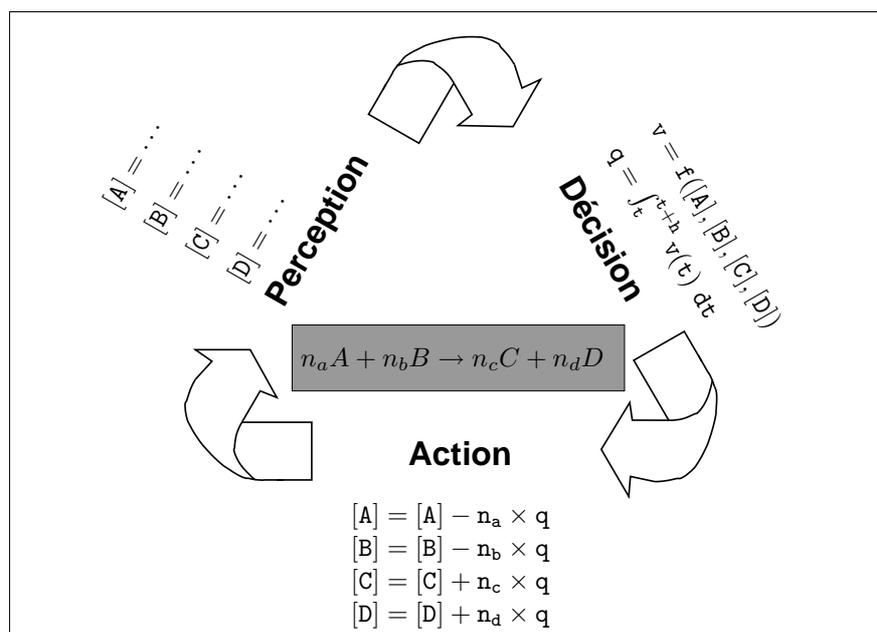


FIGURE 3.1 – **L’agent réaction.** La figure représente le cycle perception - décision - action de nos agents réaction.

que nous notons h dans ce chapitre par souci de cohérence avec les notations classiques. Remarquons que la méthode définie ici est alors à pas fixe.

Nous rappelons aussi, qu’à l’échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement décrite par un système d’EDO. Celui-ci ne peut cependant être que très rarement résolu analytiquement, la simulation consiste alors à utiliser une méthode numérique pour approximer la solution exacte.

C’est pourquoi, dans le contexte de l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l’échelle macroscopique en milieu homogène, nous proposons dans ce chapitre une méthode numérique fondée sur un système multi-agents du type de celui défini précédemment, capable de résoudre ces systèmes d’EDO.

Soit un système réactionnel biochimique composé de p espèces et de q réactions. Nous représentons celui-ci par un système multi-agents où chacune des q réactions est modélisée par un agent – nous introduisons ici la notion d’*agents réaction* – les p espèces étant des composants inactifs présents au sein du système.

Chaque agent est doté d’autonomie et perpétue une boucle perception - décision - action, qui dans le cas des agents réaction est définie de la manière suivante :

- **perception** : la réaction lit la concentration de ses différents composants, *i.e.* de ses réactifs et produits ;
- **décision** : connaissant la valeur des concentrations de ses composants, et en utilisant sa loi de vitesse $v(t)$, la réaction intègre, par le biais d’une méthode numérique, la fonction v pour en déduire la quantité q mise en jeu par la réaction durant l’intervalle de temps h ;
- **action** : la réaction met à jour les concentrations de ses différents composants, *i.e.* la quantité q est soustraite aux concentrations originelles des réactifs et est ajoutée aux concentrations originelles des produits, compte-tenu des coefficients stœchiométriques de chacun.

Cette boucle est illustrée sur la figure 3.1. Le système réactionnel biochimique est alors modélisé par q agents réaction, comme le montre la figure 3.2.

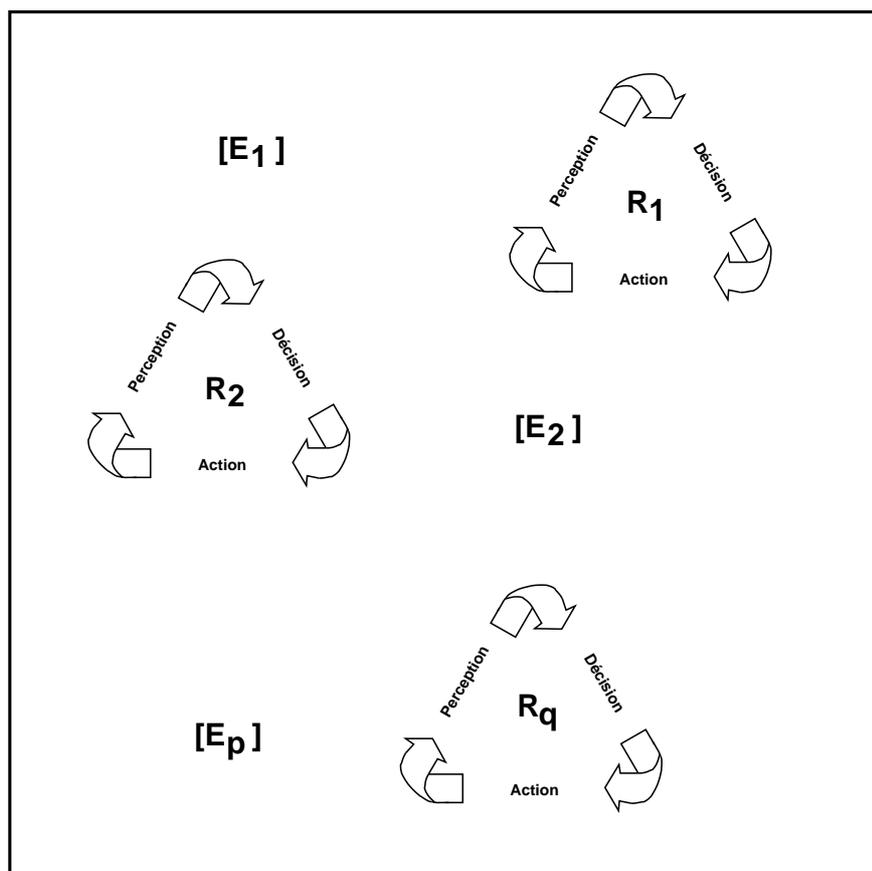


FIGURE 3.2 – Modélisation d'un système réactionnel biochimique par agents réaction. Un système réactionnel biochimique, composé de p espèces et q réactions, est modélisé par q agents réaction, les p espèces sont des composants inactifs présents au sein du système.

3.2 Formalisation

Dans cette section, nous formalisons l'approche par agents réaction afin d'en étudier les propriétés théoriques, principalement la convergence. Ainsi, après une description détaillée de la méthode générale, nous en présentons quelques exemples, pour conclure sur les principaux résultats.

Dans le reste de ce chapitre, le terme « méthodes *in silico* » fait référence à la famille de méthodes numériques, utilisées pour la résolution de système d'EDO, décrites dans la section 2.1, tandis que le terme « méthodes *in virtuo* » fait référence à celles proposées ici.

3.2.1 Description de la méthode

Considérons à nouveau un système réactionnel biochimique composé de p espèces (E_1, \dots, E_p) et de q réactions (R_1, \dots, R_q). Nous rappelons que le système d'EDO associé est donné par le problème de Cauchy suivant

$$\begin{cases} y(0) &= y_0, \\ \frac{dy}{dt} &= f(y(t)) = M \times v(y(t)), \end{cases}$$

où :

- $y(t)$ est le vecteur des concentrations des p espèces,

$$y(t) = \begin{bmatrix} [E_1](t) \\ [E_2](t) \\ \vdots \\ [E_p](t) \end{bmatrix};$$

- M est la matrice de stœchiométrie,

$$M = \begin{bmatrix} m_{1,1} & m_{1,2} & \cdots & m_{1,q} \\ m_{2,1} & m_{2,2} & \cdots & m_{2,q} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{p,1} & m_{p,2} & \cdots & m_{p,q} \end{bmatrix};$$

- $v(y(t))$ est le vecteur des vitesses des q réactions,

$$v(y(t)) = \begin{bmatrix} v_1(y(t)) \\ v_2(y(t)) \\ \vdots \\ v_q(y(t)) \end{bmatrix}.$$

Pour résoudre ce type de systèmes d'EDO, les méthodes numériques *in silico* utilisent le schéma général suivant

$$y_n = y_{n-1} + \int_{t_{n-1}}^{t_n} f(y(t)) dt = y_{n-1} + \int_{t_{n-1}}^{t_n} M \times v(y(t)) dt,$$

où la valeur de l'intégrale est estimée en utilisant une méthode numérique, soit

$$y_n = y_{n-1} + \Phi_{\text{EDO}}(M, v, h_n, y_{n-1}).$$

Nous proposons dans cette section le schéma *in virtuo* suivant

$$\begin{aligned}
 y_n^0 &= y_{n-1} \\
 y_n^1 &= y_n^0 + \int_{t_{n-1}}^{t_n} M \times \vartheta_{\sigma(1)}(y(t)) dt \\
 y_n^2 &= y_n^1 + \int_{t_{n-1}}^{t_n} M \times \vartheta_{\sigma(2)}(y(t)) dt \\
 &\vdots \\
 y_n^i &= y_n^{i-1} + \int_{t_{n-1}}^{t_n} M \times \vartheta_{\sigma(i)}(y(t)) dt \\
 &\vdots \\
 y_n^q &= y_n^{q-1} + \int_{t_{n-1}}^{t_n} M \times \vartheta_{\sigma(q)}(y(t)) dt \\
 y_n &= y_n^q
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

où :

- σ est une permutation choisie au hasard de manière équiprobable parmi les $q!$ possibles de l'ensemble $\{1, \dots, q\}$;
- $\vartheta_i(y(t))$ le vecteur défini par

$$\vartheta_i(y(t)) = \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ v_i(y(t)) \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix},$$

où $v_i(y(t))$ est l'expression de la vitesse de la $i^{\text{ème}}$ réaction ;

- y_n^i est le vecteur des concentrations des p espèces après application de i réactions.

Comme avec les méthodes *in silico*, les valeurs des différentes intégrales sont estimées numériquement, mais de manière asynchrone, *i.e.* la valeur de l'intégrale de $M \times \vartheta_i(y(t))$ sera approximée en utilisant le vecteur y_n^{i-1} et non pas le vecteur y_{n-1} . La séquence d'application des q vecteurs $\vartheta_i(y(t))$ est choisie aléatoirement de manière équiprobable. Remarquons que, si les valeurs des différentes intégrales sont estimées de manière synchrone, *i.e.* si ces différentes valeurs sont approximées en utilisant toutes le vecteur y_{n-1} , nous retrouvons le schéma général qu'adoptent les méthodes *in silico*. Le schéma numérique *in virtuo* est ainsi donné par

$$\begin{aligned}
 y_n^0 &= y_{n-1} \\
 y_n^1 &= y_n^0 + \Phi(M, \vartheta_{\sigma(1)}, h_n, y_n^0) \\
 y_n^2 &= y_n^1 + \Phi(M, \vartheta_{\sigma(2)}, h_n, y_n^1) \\
 &\vdots \\
 y_n^i &= y_n^{i-1} + \Phi(M, \vartheta_{\sigma(i)}, h_n, y_n^{i-1}) \\
 &\vdots \\
 y_n^q &= y_n^{q-1} + \Phi(M, \vartheta_{\sigma(q)}, h_n, y_n^{q-1}) \\
 y_n &= y_n^q
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

soit

$$\begin{aligned}
 y_n &= y_{n-1} + \sum_{i=1}^q \Phi(M, \vartheta_{\sigma(i)}, h_n, y_n^{i-1}) \\
 &= y_{n-1} + \Phi_{\text{SMA}}(M, \vartheta_{\sigma(1)}, \vartheta_{\sigma(2)}, \dots, \vartheta_{\sigma(q)}, h_n, y_{n-1})
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

3.2.2 Exemples de méthodes *in virtuo*

Nous présentons, dans cette section, trois méthodes : la méthode d'Euler explicite *in virtuo*, la méthode du point milieu explicite *in virtuo* et enfin la méthode de Runge-Kutta 4 classique *in virtuo*.

3.2.2.1 Méthode d'Euler explicite *in virtuo*

L'équation (3.4) définit le schéma de la méthode d'Euler explicite *in virtuo*.

$$\begin{aligned}
 y_n^0 &= y_{n-1} \\
 k_1^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}(y_n^0) \\
 y_n^1 &= y_n^0 + h_n k_1^1 \\
 &\vdots \\
 k_1^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}(y_n^{i-1}) \\
 y_n^i &= y_n^{i-1} + h_n k_1^i \\
 &\vdots \\
 k_1^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)}(y_n^{q-1}) \\
 y_n^q &= y_n^{q-1} + h_n k_1^q \\
 y_n &= y_n^q
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Les q intégrales sont approximées selon un schéma numérique identique à celui de la méthode d'Euler explicite *in silico*, mais de manière asynchrone et selon un ordre aléatoire choisi de manière équiprobable.

3.2.2.2 Méthode du point milieu explicite *in virtuo*

L'équation (3.5) donne le schéma de la méthode du point milieu explicite *in virtuo*.

$$\begin{aligned}
 y_n^0 &= y_{n-1} \\
 k_1^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}(y_n^0) \\
 k_2^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}\left(y_n^0 + \frac{h_n}{2}k_1^1\right) \\
 y_n^1 &= y_n^0 + h_n k_2^1 \\
 &\vdots \\
 k_1^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}(y_n^{i-1}) \\
 k_2^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}\left(y_n^{i-1} + \frac{h_n}{2}k_1^i\right) \\
 y_n^i &= y_n^{i-1} + h_n k_2^i \\
 &\vdots \\
 k_1^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)}(y_n^{q-1}) \\
 k_2^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)}\left(y_n^{q-1} + \frac{h_n}{2}k_1^q\right) \\
 y_n^q &= y_n^{q-1} + h_n k_2^q \\
 y_n &= y_n^q
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Les q intégrales sont approximées selon un schéma numérique identique à celui de la méthode du point milieu explicite *in silico*, mais de manière asynchrone et selon un ordre aléatoire choisi de manière équiprobable.

3.2.2.3 Méthode de Runge-Kutta 4 classique *in virtuo*

L'équation (3.6) caractérise le schéma de la méthode de Runge-Kutta 4 classique *in virtuo*.

$$\begin{aligned}
 y_n^0 &= y_{n-1} \\
 k_1^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}(y_n^0) \\
 k_2^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}\left(y_n^0 + \frac{h_n}{2}k_1^1\right) \\
 k_3^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}\left(y_n^0 + \frac{h_n}{2}k_2^1\right) \\
 k_4^1 &= M \times \vartheta_{\sigma(1)}\left(y_n^0 + h_n k_3^1\right) \\
 y_n^1 &= y_n^0 + \frac{h_n}{6}\left(k_1^1 + 2k_2^1 + 2k_3^1 + k_4^1\right) \\
 &\vdots \\
 k_1^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}(y_n^{i-1}) \\
 k_2^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}\left(y_n^{i-1} + \frac{h_n}{2}k_1^i\right) \\
 k_3^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}\left(y_n^{i-1} + \frac{h_n}{2}k_2^i\right) \\
 k_4^i &= M \times \vartheta_{\sigma(i)}\left(y_n^{i-1} + h_n k_3^i\right) \\
 y_n^i &= y_n^{i-1} + \frac{h_n}{6}\left(k_1^i + 2k_2^i + 2k_3^i + k_4^i\right)
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

$$\begin{aligned}
 & \vdots \\
 k_1^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)} \left(y_n^{q-1} \right) \\
 k_2^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)} \left(y_n^{q-1} + \frac{h_n}{2} k_1^q \right) \\
 k_3^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)} \left(y_n^{q-1} + \frac{h_n}{2} k_2^q \right) \\
 k_4^q &= M \times \vartheta_{\sigma(q)} \left(y_n^{q-1} + h_n k_3^q \right) \\
 y_n^q &= y_n^{q-1} + \frac{h_n}{6} \left(k_1^q + 2k_2^q + 2k_3^q + k_4^q \right) \\
 y_n &= y_n^q
 \end{aligned}$$

Les q intégrales sont approximées selon un schéma numérique identique à celui de la méthode de Runge-Kutta 4 classique *in silico*, mais de manière asynchrone et selon un ordre aléatoire choisi de manière équiprobable.

3.2.3 Résultats

Avant de donner les principaux résultats théoriques qui concernent notre approche, à savoir la convergence ainsi que l'ordre de convergence, nous devons définir la notion d'*ordre moyen* d'une méthode *in virtuo*.

L'équation (3.1) indique que le calcul de y_n dépend du choix aléatoire équiprobable d'une permutation σ parmi les $q!$ possibles. Afin de caractériser la convergence, nous définissons alors le schéma numérique moyen

$$\begin{aligned}
 y_n &= y_{n-1} + \bar{\Phi}_{\text{SMA}}(M, \vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_q, h_n, y_{n-1}), \\
 \bar{\Phi}_{\text{SMA}} &= \frac{1}{q!} \sum_{\sigma_n \in S_q} \Phi_{\text{SMA}}(M, \vartheta_{\sigma_n(1)}, \vartheta_{\sigma_n(2)}, \dots, \vartheta_{\sigma_n(q)}, h_n, y_{n-1}),
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

qui nous donne l'évolution moyenne sur un pas.

Ainsi l'ordre au sens classique des méthodes ayant pour schéma l'équation (3.7) définit l'*ordre moyen* des méthodes *in virtuo* données par le schéma (3.3).

Le théorème 3.1 énonce les principaux résultats sur la convergence des méthodes *in virtuo*.

- Théorème 3.1**
1. La méthode d'Euler explicite *in virtuo* est convergente d'ordre moyen 1.
 2. La méthode du point milieu explicite *in virtuo* est convergente d'ordre moyen 2.
 3. Considérons une méthode à un pas *in silico*, convergente d'ordre $p \geq 3$. Alors son équivalente *in virtuo* est convergente d'ordre moyen deux.

La démonstration de ce théorème est donnée en annexe A.

3.3 Exemple d'implémentation

Cette section présente une implémentation en langage C++, utilisant la bibliothèque ARÉVI[®] [Harrouet *et al.*, 2006], de la méthodologie décrite dans ce chapitre. Cette implémentation ne prétend pas être la plus efficace en terme d'exécution, elle illustre simplement notre approche.

[®]La bibliothèque ARÉVI est écrite en C++. Elle permet la simulation d'entités autonomes ainsi que du rendu 3D. Développée et maintenue au sein du CERV, elle représente le noyau central des activités de recherche qui y sont menées. Pour plus de détails, voir <http://www.enib.fr/~harrouet/>.

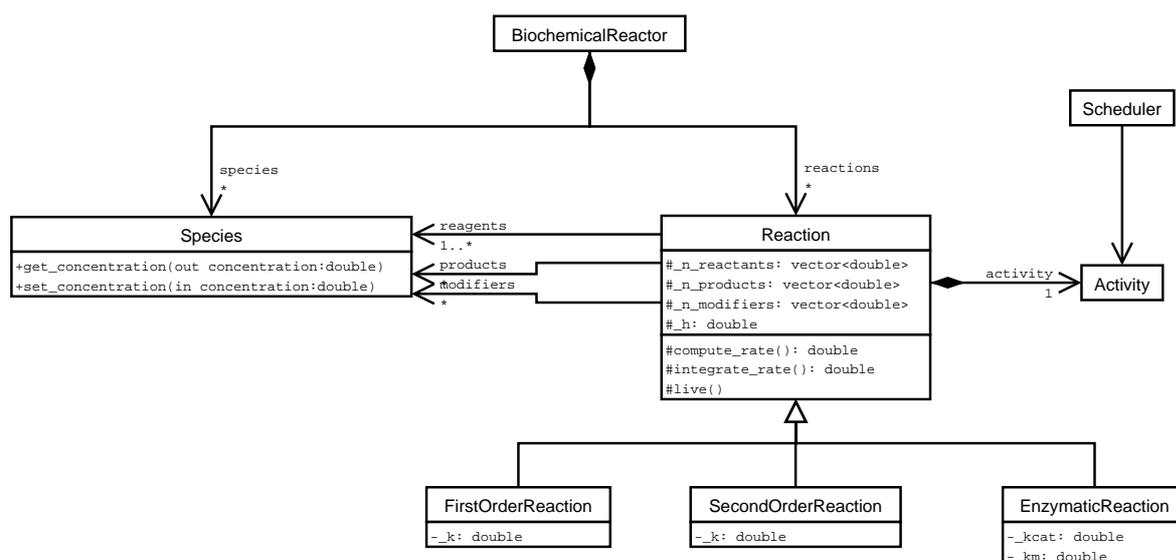


FIGURE 3.3 – Modèle macroscopique : diagramme de classe UML.

La figure 3.3 donne le diagramme de classe UML (Unified Modeling Language [Rumbaugh *et al.*, 2004; Booch *et al.*, 2005]) de notre modèle d'implémentation de la famille de méthodes définies dans la section précédente.

La classe `Biochemical Reactor` représente le système biochimique. Celui-ci est spatialement homogène, *i.e.* la distribution des constituants au sein du volume est vue comme étant uniforme, il n'y a pas de variation des concentrations dans l'espace ; les instances de la classe `Biochemical Reactor` sont donc sans dimension spatiale.

Les espèces composant le système biochimique sont décrites par la classe `Species`, leur concentration étant un attribut de la classe.

Ces espèces sont en interaction *via* des réactions biochimiques symbolisées par la classe abstraite `Reaction`. Les instances de cette classe possèdent une activité, représentée par la méthode `live()`, dans laquelle le cycle perception - décision - action des agents réaction est implémenté ; un exemple de code C++ est donné dans la figure 3.4. Les réactifs et produits, ainsi que leurs coefficients stœchiométriques, sont les attributs de la classe. En outre, nous reprenons la notion de `modifiers`, comme définie dans le langage SBML [Hucka *et al.*, 2003], qui caractérise un composant particulier d'une réaction, *i.e.* un composant qui n'est ni créé ni consommé durant celle-ci, *e.g.* une enzyme ou un inhibiteur.

De plus, trois types de réactions sont proposées : `FirstOrderReaction`, `SecondOrderReaction` et `EnzymaticReaction`. Ces réactions diffèrent de par leur loi de vitesse, c'est pourquoi chacune d'entre elles sur-définit la méthode `compute_rate()`, qui calcule la valeur de la loi de vitesse ; celle-ci s'exprime généralement en fonction de la concentration en `reactants`, `products` ou `modifiers`, comme le montre la figure 3.5.

Enfin, le singleton de la classe `Scheduler` ordonnance les instances de la classe `Activity` selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques. Les agents réaction exécutent alors perpétuellement leur cycle perception - décision - action, et font évoluer le système selon la dimension temporelle.

Les figures 3.6, 3.7 et 3.8 donnent respectivement des exemples de code C++ de la méthode `integrate_rate()`, qui implémente la méthode numérique d'intégration, dans le cas des schémas *in virtuo* d'Euler explicite, du point milieu explicite et de Runge-Kutta 4 classique.

Un exemple d'utilisation de cette implémentation est détaillé dans le chapitre 5.

```
void Reaction::live(void)
{
  /*****
  /* Perception
  *****/

  vector<double> reactants_concentration;
  for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
  {
    reactants_concentration.push_back(_reactants[i]->get_concentration());
  }

  vector<double> products_concentration;
  for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
  {
    products_concentration.push_back(_products[i]->get_concentration());
  }

  vector<double> modifiers_concentration;
  for(unsigned int i = 0; i < _modifiers.size(); i++)
  {
    modifiers_concentration.push_back(_modifiers[i]->get_concentration());
  }

  /*****
  /* Decision
  *****/

  double q = this->integrate_rate(reactants_concentration,
                                products_concentration,
                                modifiers_concentration);

  /*****
  /* Action
  *****/

  for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
  {
    _reactants[i]->set_concentration(_reactants[i]->get_concentration() - _n_reactants[i]*q);
  }

  for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
  {
    _products[i]->set_concentration(_products[i]->get_concentration() + _n_products[i]*q);
  }
}
```

FIGURE 3.4 – Exemple d'implémentation C++ de la méthode live().

```

double FirstOrderReaction::compute_rate(vector<double> reactants_concentration,
                                       vector<double> products_concentration,
                                       vector<double> modifiers_concentration)
{
    double v = _k * reactants_concentration[0];
    return(v);
}

double SecondOrderReaction::compute_rate(vector<double> reactants_concentration,
                                       vector<double> products_concentration,
                                       vector<double> modifiers_concentration)
{
    double v = _k * reactants_concentration[0] * reactants_concentration[1];
    return(v);
}

double EnzymaticReaction::compute_rate(vector<double> reactants_concentration,
                                       vector<double> products_concentration,
                                       vector<double> modifiers_concentration)
{
    double v = (_kcat * modifiers_concentration[0] * reactants_concentration[0])
              / (_km + reactants_concentration[0]);
    return(v);
}

```

FIGURE 3.5 – Exemple d'implémentation C++ des méthodes `compute_rate()`.

```

double Reaction::integrate_rate(vector<double> reactants_concentration,
                               vector<double> products_concentration,
                               vector<double> modifiers_concentration)
{
    double v = this->compute_rate(reactants_concentration,
                                  products_concentration,
                                  modifiers_concentration);
    return(v*_h);
}

```

FIGURE 3.6 – Exemple d'implémentation C++ de la méthode `integrate_rate()` : cas de la méthode d'Euler explicite *in virtuo*.

```
double Reaction::integrate_rate(vector<double> reactants_concentration,
                               vector<double> products_concentration,
                               vector<double> modifiers_concentration)
{
    double v;

    v = this->compute_rate(reactants_concentration,
                          products_concentration,
                          modifiers_concentration);

    for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
    {
        reactants_concentration[i] -= _n_reactants[i]*v*_h/2.0;
    }

    for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
    {
        products_concentration[i] += _n_products[i]*v*_h/2.0;
    }

    v = this->compute_rate(reactants_concentration,
                          products_concentration,
                          modifiers_concentration);

    return(v*_h);
}
```

FIGURE 3.7 – Exemple d’implémentation C++ de la méthode `integrate_rate()` : cas de la méthode du point milieu explicite *in virtuo*.

```

double Reaction::integrate_rate(vector<double> reactants_concentration,
                               vector<double> products_concentration,
                               vector<double> modifiers_concentration)
{
    vector<double> reactants_concentration1, reactants_concentration2,
        reactants_concentration3, reactants_concentration4;

    vector<double> products_concentration1, products_concentration2,
        products_concentration3, products_concentration4;

    for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
    {
        reactants_concentration1.push_back(reactants_concentration[i]);
    }

    for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
    {
        products_concentration1.push_back(products_concentration[i]);
    }

    double v1 = this->compute_rate(reactants_concentration1,
                                   products_concentration1,
                                   modifiers_concentration);

    for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
    {
        reactants_concentration2.push_back(reactants_concentration[i] - _n_reactants[i]*v1*_h/2.0);
    }

    for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
    {
        products_concentration2.push_back(products_concentration[i] + _n_products[i]*v1*_h/2.0);
    }

    double v2 = this->compute_rate(reactants_concentration2,
                                   products_concentration2,
                                   modifiers_concentration);

    for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
    {
        reactants_concentration3.push_back(reactants_concentration[i] - _n_reactants[i]*v2*_h/2.0);
    }

    for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
    {
        products_concentration3.push_back(products_concentration[i] + _n_products[i]*v2*_h/2.0);
    }

    double v3 = this->compute_rate(reactants_concentration3,
                                   products_concentration3,
                                   modifiers_concentration);

    for(unsigned int i = 0; i < _reactants.size(); i++)
    {
        reactants_concentration4.push_back(reactants_concentration[i] - _n_reactants[i]*v3*_h);
    }

    for(unsigned int i = 0; i < _products.size(); i++)
    {
        products_concentration4.push_back(products_concentration[i] + _n_products[i]*v3*_h);
    }

    double v4 = this->compute_rate(reactants_concentration4,
                                   products_concentration4,
                                   modifiers_concentration);

    return((v1+2.0*v2+2.0*v3+v4)*_h/6.0);
}

```

FIGURE 3.8 – Exemple d'implémentation C++ de la méthode `integrate_rate()` : cas de la méthode de Runge-Kutta 4 classique *in virtuo*.

3.4 Discussion

A l'échelle macroscopique, dans le cas de milieux homogènes, la cinétique biochimique est typiquement représentée par un système d'EDO dont la solution est approchée par le biais d'une méthode numérique. Cependant, nous avons vu dans la section 2.1.4 que les méthodes numériques classiques ne permettaient pas l'expérimentation *in virtuo* de cette cinétique biochimique. C'est pourquoi nous avons développé, dans ce chapitre, des méthodes numériques autorisant ce nouveau type d'expérimentation.

Pour cela, nous avons proposé un modèle fondé sur un système multi-agents, capable de résoudre ces systèmes d'EDO. Plus exactement, nous avons introduit la notion d'agents réaction ; *i.e.* chaque réaction du système biochimique à simuler est modélisée par un agent, le système biochimique dans sa totalité étant alors représenté par un système multi-agents. Chacun de ces agents réaction effectue une boucle perception - décision - action, dans laquelle il lit tout d'abord la concentration de ses différents composants, puis en déduit la quantité qu'il met en jeu pour enfin mettre à jour les précédentes concentrations. En outre, les différents cycles perception - décision - action associés à chaque agent sont ordonnancés de manière asynchrone et chaotique.

Un système réactionnel biochimique fait intervenir différents composants – les espèces – en interaction – les réactions – au sein d'un même milieu. La vision classique d'un tel système met l'accent sur la description des composants au dépend des interactions : *e.g.* un système d'EDO exprime l'évolution temporelle des composants. L'approche développée ici propose une vision différente en mettant en avant les interactions : à chaque interaction correspond un processus, les composants n'étant alors plus que des constituants inactifs du système ; on parle alors de *réification des interactions*. Un principe similaire a par ailleurs déjà été utilisé pour la modélisation de phénomènes physiques au sein d'un environnement virtuel de formation [Querrec, 2002]. La figure 3.9 résume ces notions sur l'exemple (2.24). En outre, le fait de réifier l'interaction se justifie ici techniquement : en effet, une approche orientée composant nécessite le calcul des vitesses de chacune des interactions dans lesquelles est impliqué le composant, et ce pour chacun d'entre eux, comme par exemple lors de la résolution numérique d'un système d'EDO ; or une approche orientée interaction n'exige qu'une seule évaluation de la vitesse de chacune des interactions : il en résulte un gain théorique dans les calculs.

Nous avons ensuite formalisé notre méthodologie afin d'en étudier les propriétés théoriques, particulièrement la convergence. Pour cela, nous avons d'abord défini l'ordre moyen d'une méthode *in virtuo*, puis nous avons démontré que cette classe de méthodes affichait une précision d'ordre moyen inférieur ou égal à deux, soit approximativement une précision inférieure ou égale à l'ordre deux au sens classique.

L'ordre d'une méthode reflète sa précision numérique : plus il est élevé, meilleure est la résolution. Nous avons vu que les méthodes *in silico* peuvent présenter un ordre largement supérieur à l'ordre deux. Ainsi la précision obtenue avec les méthodes *in virtuo* n'est certainement pas optimale, mais elle reste toutefois acceptable.

Dans la section 2.1, nous avons vu que l'ensemble des méthodes *in silico* se divise en deux grandes familles :

- les méthodes à un pas, qui utilisent des valeurs intermédiaires de y , *i.e.* comprises entre y_{n-1} et y_n , pour résoudre le système d'EDO ;
- les méthodes à pas multiples, qui recourent aux valeurs pré-calculées de y , *i.e.* antécédentes à y_{n-1} , pour approcher la solution du système d'EDO.

L'équation (3.3) donne le schéma numérique général que nous proposons pour nos méthodes *in virtuo*. Celui-ci utilise clairement des valeurs intermédiaires de y pour résoudre le système d'EDO : les méthodes *in virtuo* décrites ici appartiennent donc à la famille des méthodes à un pas. Compte-tenu des aspects interactifs de l'expérimentation *in virtuo*, le système modélisé est susceptible d'être modifié à n'importe quel instant : les schémas à pas multiples ne sont pas adaptés à cette problématique, c'est pourquoi les méthodes *in virtuo* ne peuvent être à pas multiples. En outre, les méthodes à un

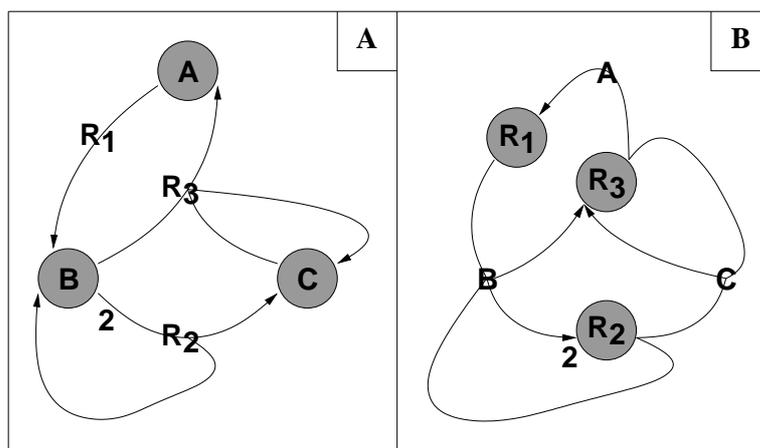


FIGURE 3.9 – **Réification des interactions.** La figure illustre la notion de réification des interactions sur l'exemple (2.24). A – vision classique d'un système réactionnel biochimique : les nœuds dessinent les composants du système qui sont en interaction *via* des réactions représentées par les arcs. B – vision orientée interaction d'un système réactionnel biochimique : les nœuds représentent les réactions et les arcs les espèces.

pas restent plus fidèles au concept d'autonomie ainsi qu'au schéma « stimulus \rightarrow réponse » que les méthodes à pas multiples.

3.5 Perspectives

La section 2.1.1 nous a montré qu'en cinétique biochimique, une résolution optimale des systèmes d'EDO s'obtient quand les méthodes numériques utilisent le contrôle du pas ainsi que la détection dynamique de la raideur qui assure le choix entre un schéma explicite et un schéma implicite. Ainsi, dans cette section, nous dégagons des perspectives d'évolution de la méthodologie proposée dans ce chapitre afin que celle-ci mette en œuvre ces techniques. Nous évoquons de plus comment étendre la notion de réification des interactions à la modélisation de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu hétérogène, et en quoi la notion d'agents réaction pourrait être utile pour la modélisation de la cinétique biochimique à l'échelle mésoscopique en milieu homogène.

3.5.1 Contrôle du pas

Dans la section 2.1.1, nous avons vu qu'en cinétique biochimique les méthodes numériques doivent utiliser le contrôle du pas afin d'assurer une résolution de qualité des systèmes d'EDO. Les méthodes présentées dans ce chapitre sont des méthodes à pas fixe, elles n'utilisent donc pas le contrôle du pas.

Pour obtenir un contrôle du pas, l'idée première serait de laisser chacun des agents réaction estimer son erreur de consistance et d'adapter son pas en conséquence, et ce en utilisant par exemple les techniques classiques décrites dans la section 2.1 ; chacun aurait ainsi sa propre fréquence d'activation, qu'il choisirait lui-même selon l'état courant du système. Ce principe étant très fidèle aux concepts d'entités autonomes et d'asynchronisme, nous l'avons testé sur l'exemple du chapitre 5 ; il ne fonctionne malheureusement pas, les solutions divergent. En outre, aucune base théorique ne peut démontrer l'efficacité de celui-ci, car il faut un plus grand commun diviseur entre les différentes fréquences d'activation pour pouvoir entamer un calcul théorique.

On pourrait alors imaginer un système dans lequel chaque agent réaction estimerait l'erreur de

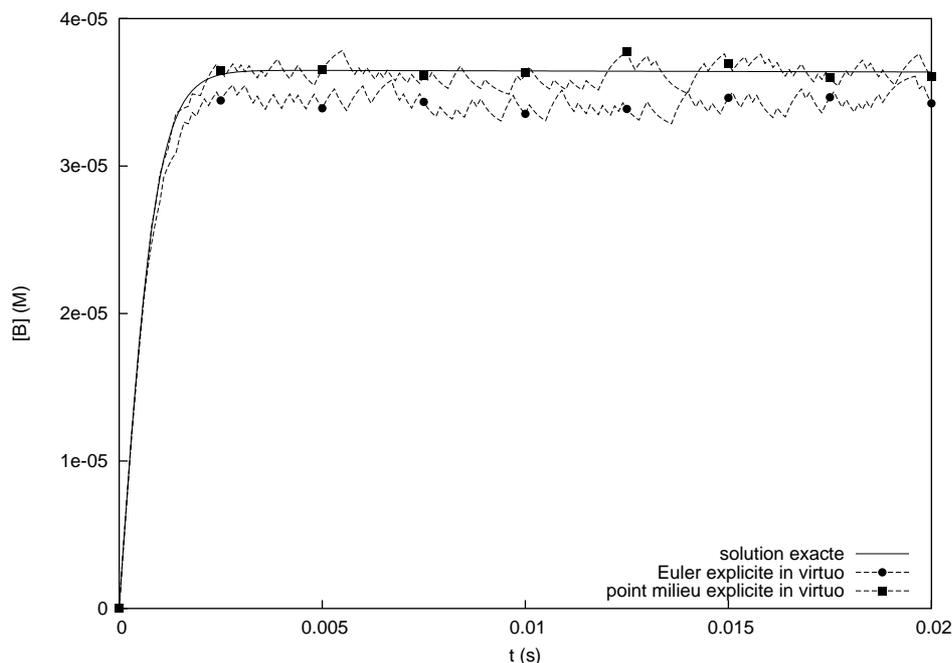


FIGURE 3.10 – Exemples de résolution numérique d’un système d’EDO raide par des méthodes explicites *in virtuo*. La courbe continue représente la solution $[B](t)$ de l’exemple (2.24), elle est obtenue par une méthode de Runge-Kutta implicite d’ordre 4 à pas adaptatif et fait office de solution exacte. Les résolutions numériques utilisant les méthodes explicites *in virtuo* d’Euler (●) et du point milieu (■) ont un pas fixe $h = 1.0 \times 10^{-4}$.

consistance qu’il commettrait sur le pas en cours h_n ; il proposerait alors celle-ci comme estimation de l’erreur de consistance qu’il commettrait sur le pas suivant h_{n+1} , sur l’hypothèse que deux pas consécutifs ne soient pas foncièrement très différents, *i.e.* les erreurs de consistance sur deux pas consécutifs soient du même ordre de grandeur. L’ensemble des erreurs de consistance estimées par chaque agent donnerait alors une approximation de l’erreur de consistance sur le pas. Ainsi selon la valeur de celle-ci, la valeur de h_{n+1} pourrait être ajustée. Avec une valeur de départ choisie judicieusement, qui pourrait par exemple être fournie par l’utilisateur, l’approche présentée ici apporterait un contrôle du pas qui à la fois respecterait les préceptes de l’expérimentation *in virtuo*, et assurerait une résolution numérique de qualité. La justification de cette méthode provient du fait que l’erreur de consistance sur le pas est directement liée à la somme des erreurs de consistances commises dans ce même pas par chaque agent, au moins pour la méthode d’Euler explicite *in virtuo*.

3.5.2 Raideur

Nous avons vu dans la section 2.1.1 que dans le cas de la cinétique biochimique les systèmes d’EDO associés sont très souvent raides. Dans ce cas, une méthode avec un schéma implicite doit être utilisée afin de limiter la restriction sur le pas h_n imposée par le domaine de A-stabilité de la méthode numérique.

Dans ce chapitre nous n’avons pas étudié la A-stabilité des méthodes *in virtuo* développées. Pour cela, reprenons l’exemple (2.24). La figure 3.10 représente la résolution numérique par les méthodes explicites d’Euler et du point milieu *in virtuo* ainsi que par une méthode *in silico* implicite à pas adaptatif (Runge-Kutta d’ordre 4) qui fait office sur cette figure de solution exacte. Les résolutions par les méthodes *in virtuo* oscillent, vérifiant bien que le problème est raide, mais indiquant surtout

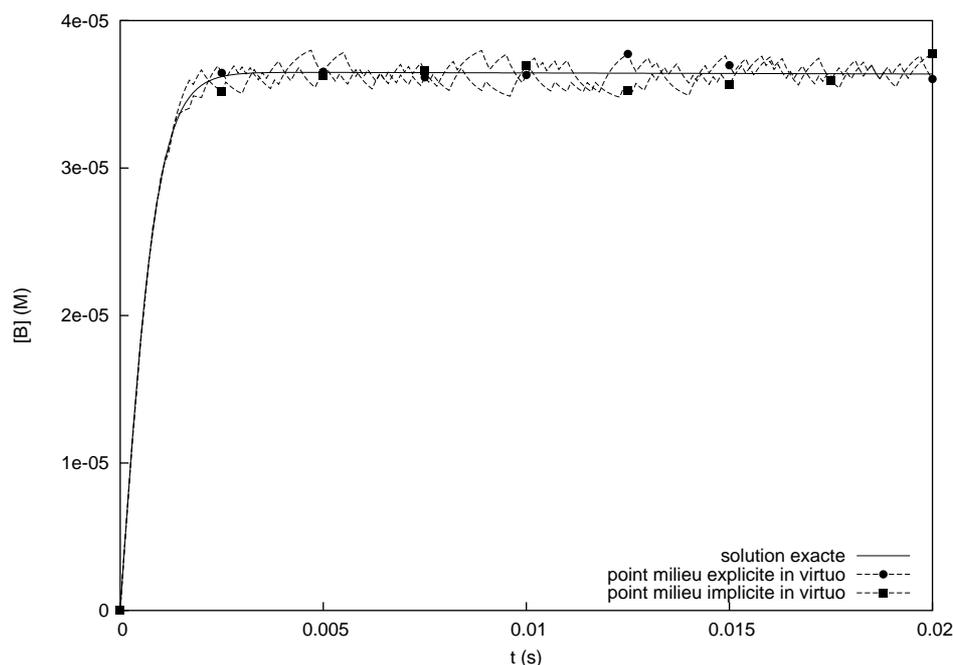


FIGURE 3.11 – Exemples de résolution numérique d’un système d’EDO raide par des méthodes *in virtuo*. La courbe continue fait office de solution exacte pour la solution $[B](t)$ de l’exemple (2.24) ; elle est obtenue par une méthode de Runge-Kutta implicite d’ordre 4 à pas adaptatif. Les résolutions numériques par les méthodes *in virtuo* du point milieu explicite (●) ou implicite (■) utilisent un pas fixe $h = 1.0 \times 10^{-4}$.

qu’elles ne sont pas A-stables. Nous avons aussi résolu ce même système avec la méthode du point milieu explicite *in silico* : pour un pas $h < 5.0 \times 10^{-4}$ la méthode est dans son domaine de A-stabilité et peut donc résoudre le système ; toutefois, la méthode du point milieu explicite *in virtuo* nécessite un pas $h < 1.0 \times 10^{-5}$ pour pouvoir résoudre le système sans oscillations, indiquant que le domaine de A-stabilité de la méthode du point milieu explicite *in virtuo* est plus restrictif que celui de la méthode *in silico*.

Ainsi les méthodes *in virtuo* que nous avons définies ne sont pas A-stables. On pourrait alors imaginer augmenter le domaine de A-stabilité d’une méthode *in virtuo* en utilisant un schéma implicite pour calculer la quantité q . La figure 3.11 représente la résolution numérique de l’exemple (2.24) [Robertson, 1966] par deux méthodes *in virtuo* : l’une utilise la version explicite de la méthode du point milieu pour estimer la quantité q et l’autre la version implicite. Une méthode *in silico* implicite à pas adaptatif (Runge-Kutta d’ordre 4) est de nouveau utilisée pour faire office de solution exacte. Les solutions obtenues avec les méthodes *in virtuo* oscillent précisant ainsi qu’aucune n’est A-stable. Ainsi pour définir des méthodes *in virtuo* A-stables, d’autres stratégies doivent être envisagées.

Certaines implémentations proposent une détection dynamique de la raideur du système d’EDO [Petzold, 1983; Butcher, 1990] ; selon l’état de celui-ci, la méthode bascule soit vers un schéma explicite, soit vers un schéma implicite. Dans le cas de la cinétique biochimique, la raideur est classiquement transitoire, ainsi ce genre de schéma y est particulièrement adapté. On pourrait tout à fait envisager d’appliquer à nos agents réaction une méthodologie similaire, *i.e.* selon si le système est raide ou non, l’agent choisit la méthode à utiliser. Il faudrait toutefois qu’une méthode A-stable *in virtuo* soit développée.

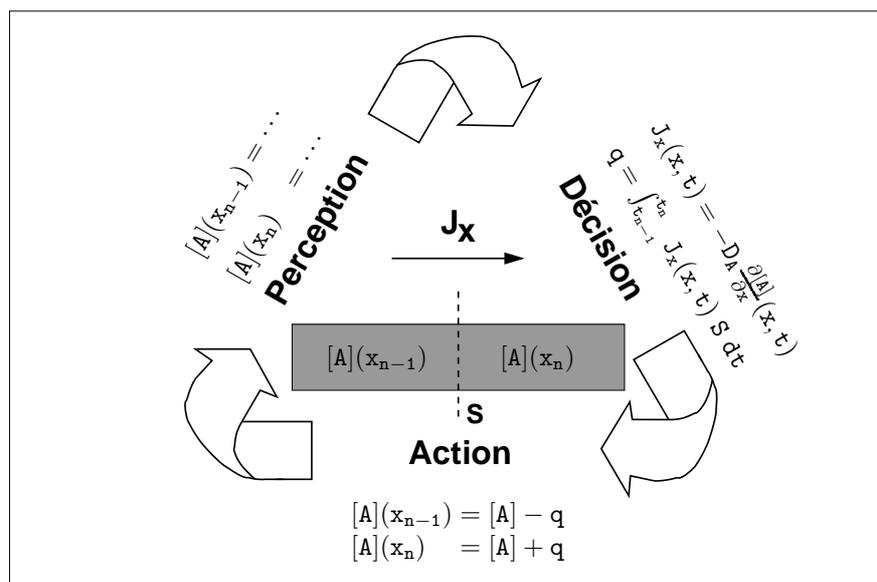


FIGURE 3.12 – L’agent diffusion. La figure illustre le cycle perception - décision - action des agents diffusion.

3.5.3 Modèle macroscopique en milieu hétérogène

A l’échelle macroscopique, la description de la cinétique biochimique par un système d’EDO est valable seulement si le milieu est homogène. Dans le cas d’un milieu hétérogène, les phénomènes de diffusion et donc les dimensions spatiales doivent être prises en compte en plus de la dimension temporelle; la cinétique biochimique est alors décrite par un système d’EDP. Typiquement, lors de la résolution numérique d’un système d’EDO, le temps est discrétisé afin de calculer une solution approchée du système. De façon similaire, lors de la résolution numérique d’un système d’EDP, le temps est discrétisé et l’espace maillé. La résolution consiste par exemple à remplacer les différentes dérivées partielles par des approximations aux différences finies à l’ensemble des mailles [Langtangen, 2003], et ce afin d’obtenir un système d’équations algébriques que l’on sait résoudre.

Nous pourrions étendre le concept de réification des interactions à la modélisation du phénomène de diffusion en milieu hétérogène. Comme précédemment, le temps et l’espace pourraient être découpés. En remarquant que l’interaction entre deux compartiments au niveau d’une maille induit un flux, conséquence d’un gradient de concentration des différentes espèces biochimiques, nous pourrions introduire la notion d’*agents diffusion*, similaire à celle des agents réactions, pour modéliser le phénomène de transport. Ainsi, en chaque maille de l’espace, chacun d’entre eux pourrait assurer le transport de matière associé à une espèce biochimique selon le cycle suivant :

- **perception** : l’agent lit la concentration de l’espèce à laquelle il est associé, dans les deux compartiments adjacents à la maille ;
- **décision** : il calcule alors le flux résultant, donné par la première loi de Fick (1.22), au niveau de la maille, puis par intégration en déduit la quantité de matière q qui se déplace durant l’intervalle de temps ainsi que le sens du mouvement ;
- **action** : l’agent soustrait alors la quantité q à la concentration de l’espèce dans le compartiment d’où part la matière, pour l’ajouter à celle de l’espèce dans le compartiment où arrive la matière.

Cette boucle est identique à celle des agents réaction et est illustrée sur la figure 3.12. Le système multi-agents dans sa globalité assurerait alors le transport de matière dans tout le milieu ; la figure 3.13 représente le principe sur l’exemple d’une maille unique.

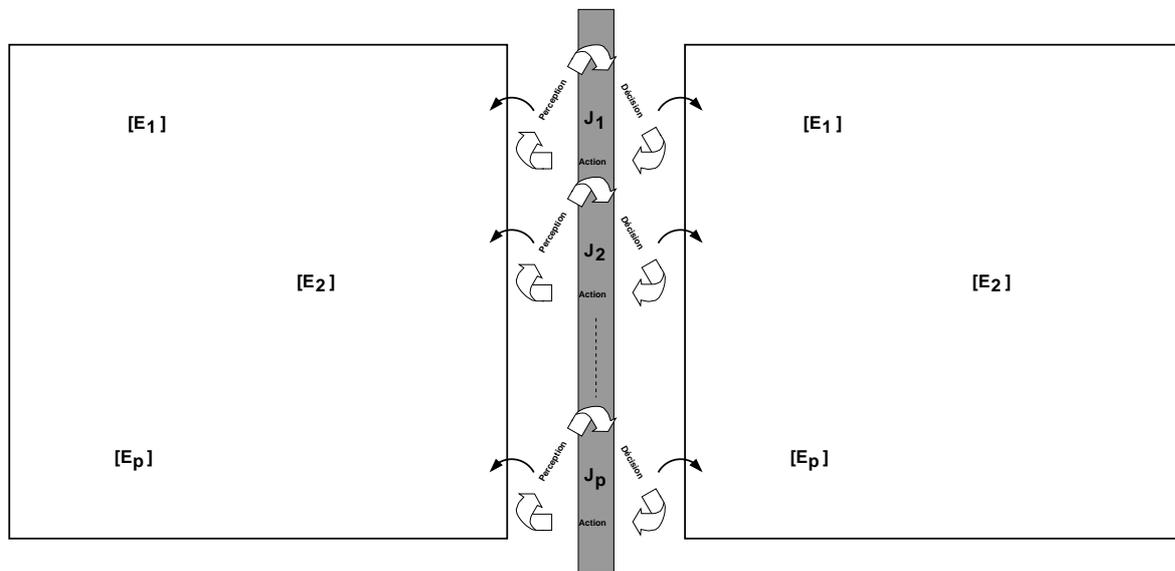


FIGURE 3.13 – **Modélisation du phénomène de diffusion par agents diffusion.** Pour simuler le phénomène de diffusion dans un milieu hétérogène, celui-ci serait maillé. En chaque maille, à chacune des espèces serait associée un agent diffusion ; celui-ci assurerait le transport de matière de l'espèce d'un compartiment à l'autre. La figure illustre le principe sur l'exemple d'une maille.

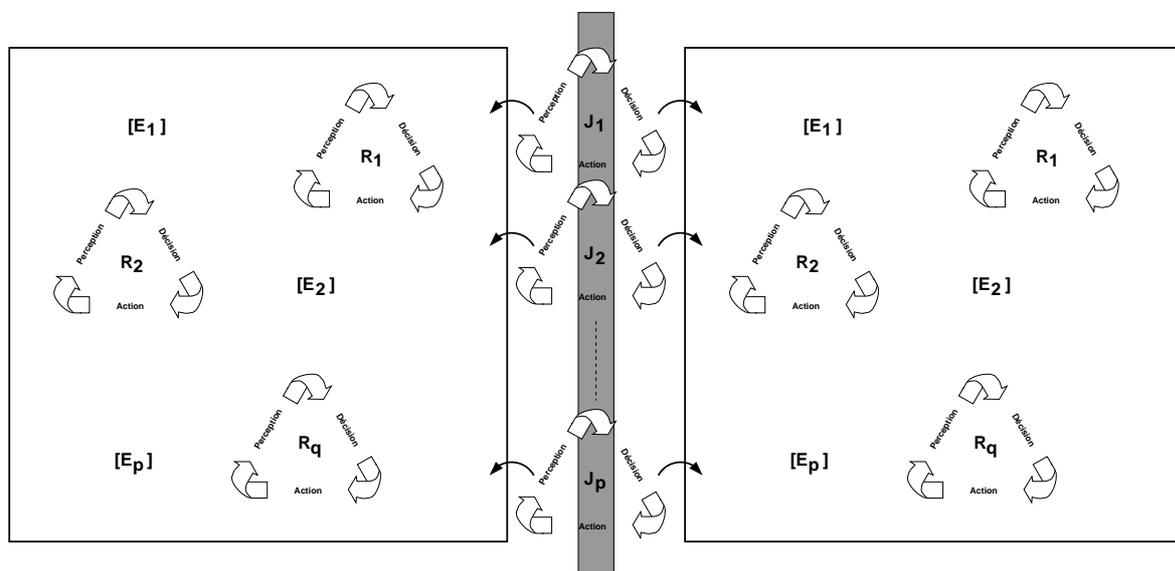


FIGURE 3.14 – **Modélisation de la cinétique biochimique en milieu hétérogène : association agents réaction - agents diffusion.** Les agents diffusion assureraient le transport de matière entre deux compartiments au niveau d'une maille ; au sein de chaque compartiment, des agents réactions reproduiraient la cinétique biochimique. L'association agents réaction - agents diffusion permettrait ainsi la modélisation d'un milieu réactionnel hétérogène. La figure donne le principe sur l'exemple d'une maille.

L'association des agents réaction aux agents diffusion nous permet de projeter un modèle pour la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu hétérogène. En effet, l'espace serait maillé en compartiments et, comme nous l'avons envisagé, les agents diffusion assureraient le transport de matière entre deux de ces compartiments au niveau de chaque maille; nous pourrions alors ajouter dans chacun de ces compartiments des agents réaction qui reproduiraient la cinétique biochimique, sur l'hypothèse de l'homogénéité spatiale de chacun des compartiments. L'ensemble des phénomènes mis en jeu en milieu hétérogène serait alors pris en compte par le modèle. Le principe est illustré sur la figure 3.14, à nouveau sur l'exemple d'une maille unique.

Les implémentations ainsi que les justifications théoriques de cette approche sont en cours d'élaboration au sein de notre laboratoire.

3.5.4 Modèle mésoscopique en milieu homogène

A l'échelle mésoscopique, dans le cas d'un milieu homogène, l'approche classiquement utilisée pour simuler la cinétique biochimique est la simulation stochastique exacte, initiée par Gillespie [1976, 1977]. A cette échelle, les lois régissant la cinétique biochimique ne sont plus continues et déterministes, mais de nature discrète et aléatoire. Ainsi l'évolution du système biochimique en fonction du temps, *i.e.* l'évolution du nombre de molécules des espèces en fonction du temps, est donnée par une équation maîtresse stochastique. Cette équation est une équation différentielle dont la solution donne la probabilité d'être dans un état donné à un instant donné. Elle est de plus linéaire à coefficients constants : elle peut donc être résolue analytiquement. Néanmoins, elle nécessite une variable pour chaque état possible du système, ce qui rend impossible son écriture, même pour les systèmes les plus simples. C'est dans ce contexte que Gillespie [1976, 1977] propose en contrepartie deux algorithmes, la *méthode directe* et la *méthode de la première réaction*, qui permettent, connaissant l'état courant du système ainsi que les probabilités des différents événements[ⓑ]; et ce en respectant scrupuleusement l'évolution donnée par l'équation maîtresse stochastique[ⓒ].

La méthode directe pose par exemple deux questions :

- Quelle est la prochaine réaction ?
- A quelle date a-t-elle lieu ?

Elle répond à ces questions en générant un premier nombre aléatoire μ , dont la distribution est donnée par une loi multinomiale, qui détermine la réaction qui a lieu, puis en générant un second nombre aléatoire τ , dont la distribution est donnée par une loi exponentielle, qui spécifie la date à laquelle la réaction a lieu.

On pourrait imaginer de réutiliser la notion d'agents réaction à cette échelle de modélisation, et d'y adapter la méthode directe. En effet, chaque agent réaction qui prendrait la main, pourrait poser les questions suivantes :

- Suis-je la prochaine réaction ?
- Si oui, à quelle date ai-je lieu ?

Il pourrait alors y répondre en générant un premier nombre aléatoire μ^* , dont la distribution serait donnée par une loi multinomiale, qui déterminerait si la réaction a lieu ou non; en cas de succès, il générerait un second nombre aléatoire τ^* , dont la distribution serait donnée par une loi exponentielle, qui spécifierait la date à laquelle la réaction a lieu. La boucle perception - décision - action serait très proche de celle proposée dans ce chapitre, *i.e.* la perception consisterait en la lecture du nombre de molécules des différentes espèces, ce qui permettrait le calcul des paramètres des lois multinomiale et exponentielle, la décision générerait les nombres aléatoires μ^* et τ^* , tandis que l'action mettrait à

[ⓑ] C'est pourquoi l'auteur parle de simulation stochastique.

[ⓒ] C'est pourquoi l'auteur parle de simulation exacte.

jour le nombre de molécules de ses composants et l'horloge de l'ordonnanceur si la réaction avait lieu. L'ordonnement serait toujours asynchrone et chaotique; cependant, dans la méthode directe, une réaction peut avoir lieu plusieurs fois d'affilée, c'est pourquoi le tirage aléatoire devra être avec remise. Ainsi, contrairement à l'échelle macroscopique où l'ordonnanceur est à temps discret, il sera à l'échelle mésoscopique un ordonnanceur à événements discrets. Il est évident que le temps de calcul, déjà contraignant dans la simulation stochastique exacte, sera plus important que celui des algorithmes du type de la méthode directe; néanmoins, l'approche par agents respecterait la problématique de l'expérimentation *in virtuo*.

Conclusion

A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement décrite par un système d'EDO dont la solution est approchée par le biais d'une méthode numérique. Cependant, la section 2.1.4 a conclu que les méthodes numériques classiquement utilisées pour résoudre ces systèmes d'EDO ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette dernière. Dans ce document, nous soutenons la thèse inverse, c'est pourquoi nous avons proposé dans ce chapitre un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène.

Pour cela, nous avons tout d'abord donné un aperçu général de notre approche dans lequel nous avons notamment introduit la notion d'agents réaction. Nous avons ensuite formalisé notre méthode, et nous en avons démontré la convergence. Une implémentation nous a par la suite permis d'exemplifier notre approche. Une discussion a en outre dégagé plusieurs perspectives d'évolution de notre modèle.

Afin d'illustrer ces différents aspects, ce modèle est appliqué à l'exemple du test du temps de Quick dans le chapitre 5.

Chapitre 4

Modèle microscopique

Résumé – Dans ce chapitre, nous proposons un modèle qui met en œuvre l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l’échelle microscopique. Nous donnons tout d’abord un aperçu général de notre système multi-agents, dans lequel chaque agent représente une espèce moléculaire qui évolue au sein d’un univers tridimensionnel. A cette échelle, les espèces moléculaires sont soumises à des phénomènes tels les réactions unimoléculaires, le mouvement brownien, les collisions ou les réactions bimoléculaires; nous décrivons alors successivement comment ceux-ci sont reproduits et implémentés dans notre modèle. Une discussion de ces différents algorithmes clot ce chapitre.

Introduction

A l’échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement reproduite par des marches aléatoires. Toutefois, l’état de l’art conduit dans la section 2.2.6 a démontré que les méthodes informatiques typiquement utilisées dans ces simulations ne donnent pas lieu à l’expérimentation *in virtuo* de cette cinétique biochimique. Dans ce mémoire, nous soutenons la thèse inverse, c’est pourquoi nous proposons dans ce chapitre un modèle qui met en œuvre l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l’échelle microscopique.

Pour cela, après un aperçu général, nous décrivons comment sont simulés dans notre modèle, les réactions unimoléculaires, le mouvement brownien, les collisions et les réactions bimoléculaires dans lesquels sont impliquées les différentes espèces moléculaires. Ce chapitre s’achève par une discussion de ce modèle.

4.1 Aperçu général

Nous rappelons que l’expérimentation *in virtuo* est mise en œuvre « techniquement » au moyen d’un système multi-agents, au sein duquel les agents sont :

- réactifs, *i.e.* ils obéissent au schéma stimulus → réponse ;
- autonomes, *i.e.* ils possèdent des capacités de perception, de décision, et d’action.

De plus, le ou les processus qui leur sont associés sont cadencés par des itérations asynchrones et chaotiques, et la durée totale de la simulation est subdivisée en n cycles de longueur fixe Δt .

Nous remémorons aussi qu'à l'échelle microscopique, la modélisation de la cinétique biochimique se résume de la manière suivante : dans un volume, les différentes espèces moléculaires sont représentées individuellement, et situées dans l'espace. Le mouvement de chacune d'entre elles est reproduit par une marche aléatoire. Suite à chaque déplacement, un test de collision est effectué afin que ces espèces, soit respectent la géométrie du modèle, soit éventuellement réagissent entre elles selon un schéma bimoléculaire. Les collisions n'induisant pas de réaction sont généralement gérées comme des collisions élastiques. Les molécules peuvent en outre réagir selon des schémas unimoléculaires.

C'est pourquoi, dans le contexte de l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique, nous proposons dans ce chapitre un système multi-agents du type de celui défini précédemment, où chacun des agents représente une espèce moléculaire. Celui-ci est illustré par le diagramme de classes UML (Unified Modeling Language [Rumbaugh *et al.*, 2004; Booch *et al.*, 2005]) donné sur la figure 4.1.

Ainsi, au sein d'un **Volume**, qui peut avoir une géométrie de type boîte (classe **BoxedVolume**) ou de type sphérique (classe **SphericalVolume**), sont présents des objets de type **Surface**. Ceux-ci représentent les divers éléments géométriques de l'environnement, et peuvent être de forme plane (classe **PlanarSurface**), *e.g.* un épithélium, ou sphérique (classe **SphericalSurface**), *e.g.* la surface d'une cellule. Les espèces moléculaires sont représentées par la classe abstraite **Species**, le nom de chaque espèce étant donné par l'attribut `_name`. Les instances de cette classe possèdent une activité (classe **Activity**) dont l'algorithme, que nous détaillons ci-après, est donné sur la figure 4.2. La classe **Species** définit ainsi le prototype de nos agents espèces moléculaires.

Nous rappelons qu'à l'échelle microscopique, les réactions ne sont *a priori* qu'unimoléculaire ou bimoléculaire. Ainsi les instances de type **Species** peuvent réagir selon ces schémas, matérialisés par la classe **Reaction**; chaque réaction étant définie par ses réactifs, ses produits, sa constante cinétique, et bien évidemment son schéma, *i.e.* unimoléculaire ou bimoléculaire.

En outre, deux types d'espèces sont définies :

- les espèces de type **Species3D**, qui diffusent en trois dimensions dans le **Volume** ;
- les espèces de type **Species2D**, qui diffusent en deux dimensions sur une **Surface**.

Celles-ci obéissent à l'algorithme donné sur la figure 4.2. Ainsi, chaque espèce moléculaire teste tout d'abord ses réactions unimoléculaires ; si l'une d'entre elles a effectivement lieu, l'espèce est alors transformée en produits, puis laisse la main. Sinon, elle diffuse sous l'action du mouvement brownien. Suite à son déplacement, elle questionne pour d'éventuelles collisions : si la détection est positive, la collision est gérée, *i.e.* l'espèce moléculaire n'a plus qu'un seul point de contact avec l'obstacle avec qui elle est entrée en collision ; sinon, elle garde sa position et son orientation. Elle regarde ensuite pour une hypothétique réaction bimoléculaire : pour cela, elle doit posséder un point de contact avec une autre espèce avec qui elle est impliquée dans une réaction de ce type. Dans ce cas, et si la réaction a lieu, les deux réactifs sont transformés en produits, et l'espèce laisse alors la main. Sinon, elle vérifie qu'elle a bien consommé tout son temps d'exécution. En effet, chaque espèce est censée « vivre » durant un intervalle de temps de longueur Δt . Si elle a, au cours de cet intervalle de temps, collisionné avec un obstacle, elle a forcément « vécu » durant une durée de longueur inférieure à Δt . Ainsi pour combler ce déficit, l'algorithme reboucle, mais cette fois-ci avec une durée d'exécution égale à celle non-consommée. Cette technique permet dans notre modèle de gérer l'impact d'une collision non-productive. En outre, une fois le temps d'exécution complètement consommé, l'espèce moléculaire rend la main.

Nous avons vu dans la section 2.2.1 que typiquement, à l'échelle microscopique, chaque espèce moléculaire est représentée par un point. Nous avons dans cette thèse décidé d'aller plus loin dans la modélisation et ainsi d'associer respectivement l'ellipsoïde et le disque, comme forme géométrique aux espèces moléculaires de type **Species3D** et **Species2D**, comme illustré sur la figure 4.3. Ainsi, celles-ci ne sont plus seulement données par leur position, mais aussi par leur orientation ; les coordonnées de chaque espèce s'expriment alors par une matrice M en coordonnées homogènes [Goldstein *et al.*, 2002], donnée dans l'équation (4.1).

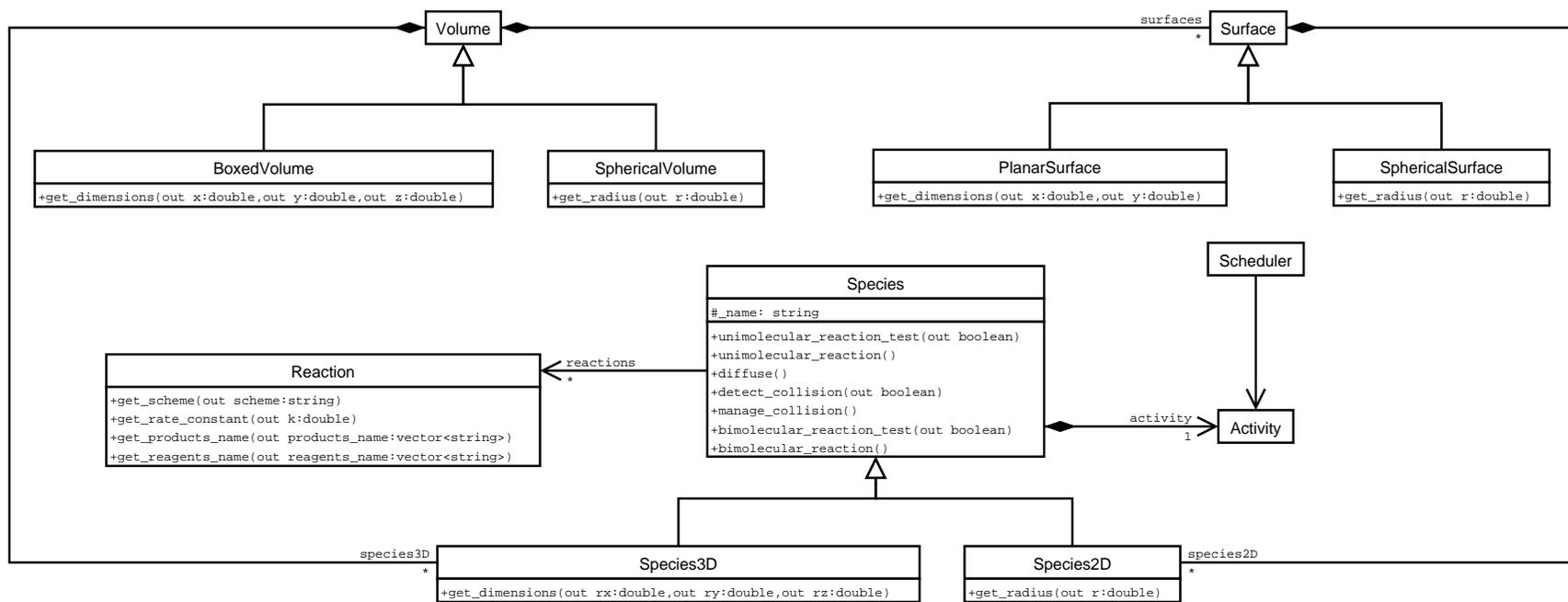


FIGURE 4.1 – Modèle microscopique : diagramme de classe UML.

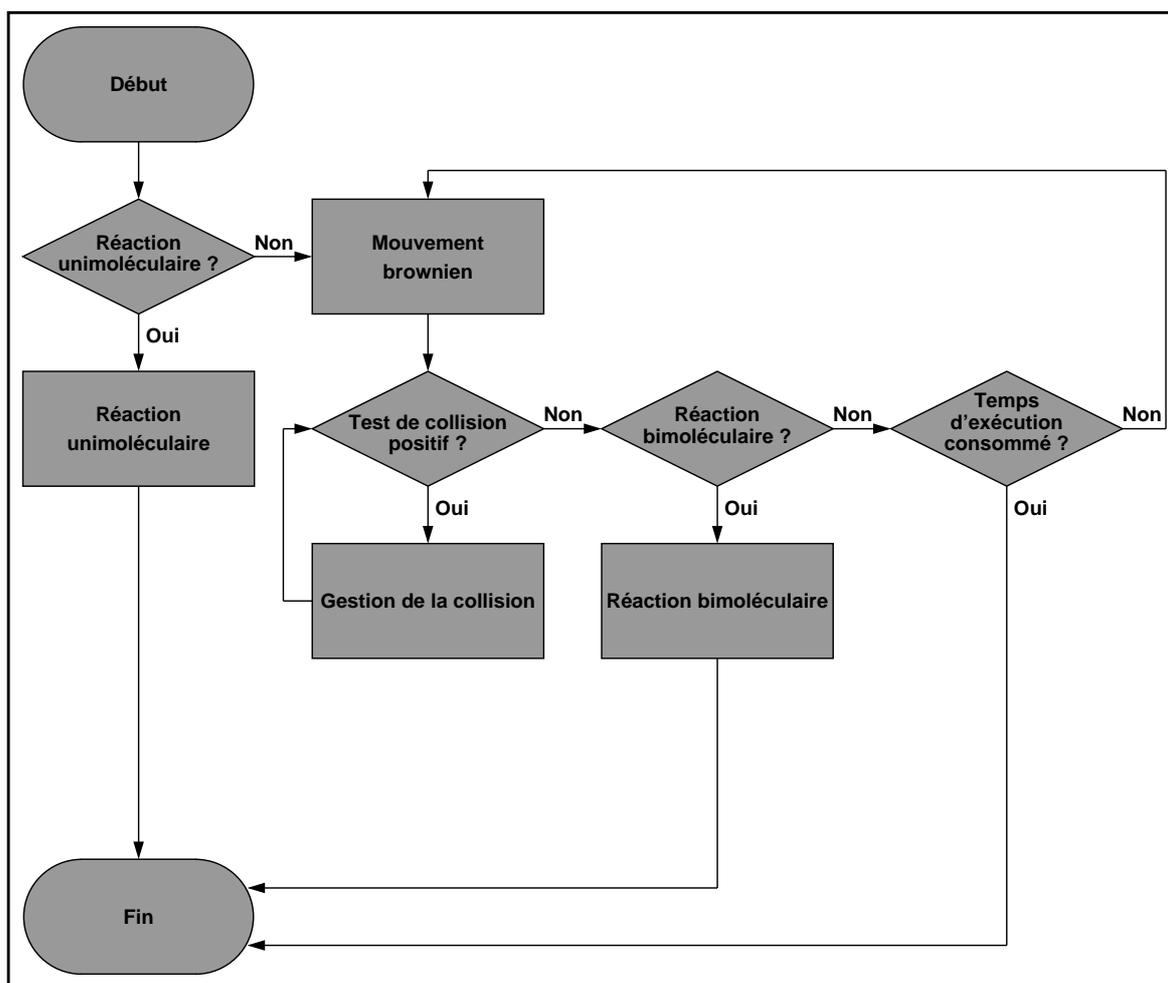


FIGURE 4.2 – Algorithme des agents espèces moléculaires.

$$M = \left[\begin{array}{c|c} \left[\begin{array}{c} R \\ \hline 0 \ 0 \ 0 \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} T \\ \hline 1 \end{array} \right] \end{array} \right] \quad (4.1)$$

où :

- R est la matrice de rotation 3×3 associée à l'orientation du repère local de l'espèce moléculaire dans le repère global ;
- T est le vecteur associé à la position du repère local de l'espèce moléculaire dans le repère global.

Le reste de ce chapitre est dédié à la description des différentes étapes de l'algorithme illustré sur la figure 4.2, ainsi qu'à une discussion de celles-ci.

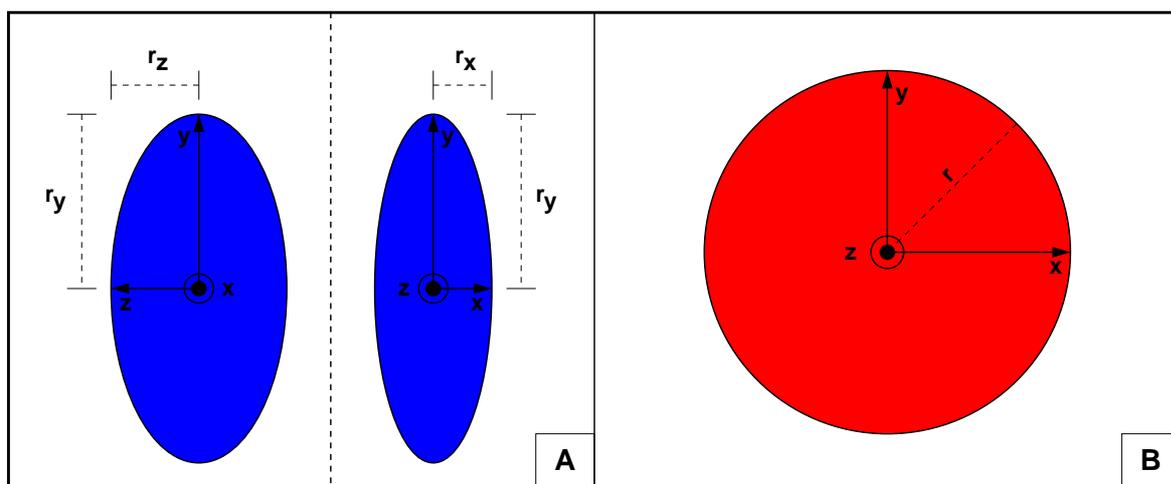
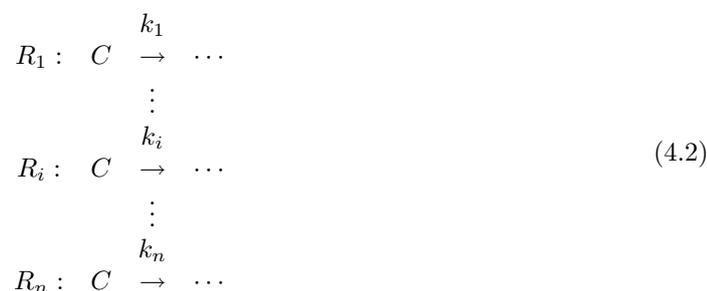


FIGURE 4.3 – **Représentation géométrique des espèces moléculaires.** A – les espèces de type `Species3D` ont pour forme géométrique l'ellipsoïde. Celui-ci est défini par ses trois rayons r_x , r_y et r_z . B – les espèces de type `Species2D` admettent pour forme géométrique le disque, de rayon r . L'axe z du repère local à l'objet est toujours orienté comme sur la figure, *i.e.* orthogonal au disque.

4.2 Réaction unimoléculaire

À l'échelle microscopique, les différentes espèces peuvent être impliquées dans des réactions unimoléculaires. Nous avons présenté, dans la section 2.2.4, la méthode typiquement utilisée pour simuler ce type de réaction à cette échelle. Nous proposons d'inclure celle-ci dans notre modèle, c'est pourquoi, brièvement, nous la décrivons à nouveau. Notons que l'algorithme est le même, quel que soit le type de l'espèce moléculaire.

Soit une espèce moléculaire C , réactif des n réactions unimoléculaires données par



Nous notons ici $P(R_i)$ ($1 \leq i \leq n$), la probabilité que la réaction R_i ait lieu durant un intervalle de temps de longueur Δt , et $P(\overline{R})$, la probabilité qu'aucune réaction n'ait lieu durant ce même intervalle de temps. Nous rappelons qu'alors, ces différentes probabilités sont données par

$$\left\{ \begin{array}{l}
 P(R_1) = \frac{k_1}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\
 \vdots \\
 P(R_i) = \frac{k_i}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\
 \vdots \\
 P(R_n) = \frac{k_n}{\sum_{j=1}^n k_j} \times \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)\right) \\
 \\
 P(\bar{R}) = \exp\left(-\sum_{j=1}^n k_j \times \Delta t\right)
 \end{array} \right. \quad (4.3)$$

L'événement qui prend place est choisi *via* la génération d'un nombre aléatoire X , qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$. Plus exactement, pour déterminer le choix de l'événement, la valeur de X est comparée aux probabilités précédentes de la manière suivante :

$$\begin{array}{l}
 \text{Si } 0 \leq X < P(R_1) \Rightarrow \text{Réaction } R_1 \\
 \vdots \\
 \text{Si } \sum_{j=1}^{i-1} P(R_j) \leq X < \sum_{j=1}^i P(R_j) \Rightarrow \text{Réaction } R_i \\
 \vdots \\
 \text{Si } \sum_{j=1}^{n-1} P(R_j) \leq X < \sum_{j=1}^n P(R_j) \Rightarrow \text{Réaction } R_n \\
 \\
 \text{Si } \sum_{j=1}^n P(R_j) \leq X < 1 \Rightarrow \text{Pas De Réaction}
 \end{array}$$

Ainsi la valeur de X nous permet de choisir quel événement se produit. Si c'est une réaction, l'espèce moléculaire C est tuée puis transformée en produits. Si aucune réaction ne se produit, l'espèce est alors soumise au mouvement brownien.

4.3 Mouvement brownien

Dans la section 4.1, nous avons vu que les différentes espèces moléculaires sont représentées dans notre modèle, soit par des espèces de type `Species3D`, soit par des espèces de type `Species2D`. Les espèces du type `Species3D` ont pour forme géométrique l'ellipsoïde, et diffusent en trois dimensions au sein du volume. Les espèces du type `Species2D` ont pour forme géométrique le disque, et diffusent en deux dimensions dans le plan d'une surface. Nous proposons ainsi dans cette section, des méthodes informatiques pour la simulation du mouvement brownien :

- en trois dimensions, d'un ellipsoïde ;
- en deux dimensions, d'un disque.

Pour cela, nous notons :

- D_x , D_y et D_z , les coefficients de diffusion de translation de la particule respectivement selon ses axes x , y et z ;
- D_{θ_x} , D_{θ_y} et D_{θ_z} , les coefficients de diffusion de rotation de la particule respectivement autour de ses axes x , y et z .

Dans le cas d'un ellipsoïde, les expressions analytiques de ces coefficients de diffusion ont été déterminées par Perrin [1934, 1936] ; elles sont par ailleurs données dans l'annexe B.

Le cas du disque est beaucoup plus simple. En effet, les dimensions de la particule étant identiques selon l'axe x et l'axe y , les coefficients de diffusion selon ces axes le sont aussi ; ainsi $D_x = D_y = D$. Qui plus est, les espèces moléculaires de type `Species2D` ne sont sujettes qu'à la rotation selon l'axe perpendiculaire à la surface, *i.e.* l'axe z . Cependant, il est inutile de la modéliser, le disque étant invariant à une telle rotation. C'est pourquoi le mouvement brownien en deux dimensions d'un disque se résume ici à deux translations, respectivement selon ses axes x et y , ainsi $D_z = D_{\theta_x} = D_{\theta_y} = D_{\theta_z} = 0$.

Dans cette section, nous notons :

- $T_x(\Delta t)$, $T_y(\Delta t)$ et $T_z(\Delta t)$, les variables aléatoires associées aux mouvements de translation de la particule respectivement selon ses axes x , y et z , pendant un petit intervalle de temps Δt ;
- $R_x(\Delta t)$, $R_y(\Delta t)$ et $R_z(\Delta t)$, les variables aléatoires associées aux mouvements de rotation de la particule respectivement autour de ses axes x , y et z , pendant un petit intervalle de temps Δt .

Dans le cas d'une particule ellipsoïdale, le vecteur formé de ces variables aléatoires a pour matrice de covariance [Perrin, 1934, 1936]

$$\begin{array}{c}
 T_x(\Delta t) \\
 T_y(\Delta t) \\
 T_z(\Delta t) \\
 R_x(\Delta t) \\
 R_y(\Delta t) \\
 R_z(\Delta t)
 \end{array}
 \begin{bmatrix}
 2D_x\Delta t & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 2D_y\Delta t & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 2D_z\Delta t & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 2D_{\theta_x}\Delta t & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 2D_{\theta_y}\Delta t & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2D_{\theta_z}\Delta t
 \end{bmatrix}
 \quad (4.4)$$

Dans le cas d'un disque, la matrice de covariance est donnée par

$$\begin{array}{c}
 T_x(\Delta t) \\
 T_y(\Delta t) \\
 T_z(\Delta t) \\
 R_x(\Delta t) \\
 R_y(\Delta t) \\
 R_z(\Delta t)
 \end{array}
 \begin{bmatrix}
 2D\Delta t & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 2D\Delta t & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0
 \end{bmatrix}
 \quad (4.5)$$

Dans les deux cas, les variables aléatoires sont indépendantes : nous pouvons donc leur appliquer le modèle de marche aléatoire du mouvement brownien.

Ainsi, dans cette section, nous donnons tout d'abord les méthodes pour calculer les paramètres des différentes marches aléatoires. Ceux-ci vont déterminer les matrices de transformation associées à chaque pas des marches. Nous proposons alors un algorithme, dit *exact*, reproduisant celles-ci, puis nous achevons cette section par une optimisation de celui-ci.

4.3.1 Calcul des paramètres des marches aléatoires

Le modèle de marche aléatoire du mouvement brownien stipule que la particule effectue tous les δt :

- une translation d'une distance $\pm\delta i$ selon son axe i ,
- une rotation d'un angle $\pm\delta\theta_i$ autour de son axe i [ⓐ].

Nous avons vu dans la section 1.2.2, comment calculer ces différents paramètres quand la particule est une sphère et qu'elle diffuse selon un axe unique ; nous donnons ici la méthode pour les calculer dans le cas d'un ellipsoïde qui diffuse en trois dimensions, ainsi que dans le cas d'un disque qui diffuse en deux dimensions. Notons que pour ce dernier, le déplacement est simplement composé d'un mouvement de translation, la marche aléatoire opérée par la particule se résume alors en :

- une translation d'une distance $\pm\delta x$ selon son axe x ,
- une translation d'une distance $\pm\delta y$ selon son axe y .

4.3.1.1 Cas de l'ellipsoïde

Nous partons du théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique ; celui-ci est donné, en trois dimensions, par

$$\frac{1}{2}m\overline{v^2} = \frac{3}{2}k_B T, \quad (4.6)$$

où :

- m est la masse de la particule ;
- $\overline{v^2}$ est la moyenne des carrés de la vitesse de la particule.

Cette équation peut se réécrire sous la forme

$$\overline{v^2} = \frac{3k_B T}{m}, \quad (4.7)$$

ou encore

$$\sqrt{\overline{v^2}} = \sqrt{\frac{3k_B T}{m}}, \quad (4.8)$$

$\sqrt{\overline{v^2}}$ étant la vitesse quadratique moyenne. Nous utilisons celle-ci pour approximer la vitesse instantanée, soit

$$v = \frac{\delta d}{\delta t} \approx \sqrt{\overline{v^2}}, \quad (4.9)$$

δd étant la distance parcourue par la particule chaque δt . Selon Perrin [1936], si l'on se borne au cas d'une diffusion macroscopique, le coefficient de diffusion apparent D de l'ellipsoïde peut être approximé par la moyenne des coefficients de translation D_i ($i = x, y$ ou z), soit

$$D = \frac{1}{3}(D_x + D_y + D_z). \quad (4.10)$$

Sachant que nous avons aussi

$$D = \frac{\delta d^2}{6\delta t}, \quad (4.11)$$

nous obtenons alors

[ⓐ] $i = x$ ou y en deux dimensions, $i = x, y,$ ou z en trois dimensions

$$\delta t = \frac{6D}{v^2} \approx \frac{2m(D_x + D_y + D_z)}{3k_B T}. \quad (4.12)$$

De la matrice (4.4), nous déduisons

$$\begin{aligned} \delta x &= \sqrt{2D_x \delta t} & \delta \theta_x &= \sqrt{2D_{\theta_x} \delta t} \\ \delta y &= \sqrt{2D_y \delta t} & \delta \theta_y &= \sqrt{2D_{\theta_y} \delta t} \\ \delta z &= \sqrt{2D_z \delta t} & \delta \theta_z &= \sqrt{2D_{\theta_z} \delta t} \end{aligned} \quad (4.13)$$

4.3.1.2 Cas du disque

Le théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique est donné en deux dimensions par

$$\frac{1}{2} m \overline{v^2} = k_B T, \quad (4.14)$$

où :

- m est la masse de la particule ;
- $\overline{v^2}$ est la moyenne des carrés de la vitesse de la particule.

Cette équation peut se réécrire sous la forme

$$\overline{v^2} = \frac{2k_B T}{m}, \quad (4.15)$$

ou encore

$$\sqrt{\overline{v^2}} = \sqrt{\frac{2k_B T}{m}}. \quad (4.16)$$

Celle-ci nous permet à nouveau d'approximer la vitesse instantanée

$$v = \frac{\delta d}{\delta t} \approx \sqrt{\overline{v^2}}, \quad (4.17)$$

δd étant la distance parcourue par la particule chaque δt . Dans le cas d'une diffusion en deux dimensions, nous avons

$$D = \frac{\delta d^2}{4\delta t}, \quad (4.18)$$

où D est le coefficient de diffusion de la particule. Nous obtenons alors

$$\delta t = \frac{4D}{v^2} \approx \frac{4mD}{3k_B T}, \quad (4.19)$$

et

$$\begin{aligned} \delta x &= \sqrt{2D\delta t}, \\ \delta y &= \sqrt{2D\delta t}. \end{aligned} \quad (4.20)$$

4.3.2 Calcul des matrices de transformation

La section précédente nous a donné les méthodes pour calculer les paramètres des différentes marches aléatoires associées aux mouvements browniens d'un ellipsoïde ou d'un disque. Nous présentons, dans ce paragraphe, comment à partir de ceux-ci, nous pouvons calculer les matrices de transformation adjointes à chaque pas de ces marches aléatoires.

Pour cela, nous notons δM les différentes matrices de transformation, qui s'expriment par ailleurs en coordonnées homogènes, et nous notons pour le reste de cette section :

- $T_x(\delta t)$, $T_y(\delta t)$ et $T_z(\delta t)$, les variables aléatoires associées aux mouvements de translation de la particule respectivement selon ses axes x , y et z , pendant l'intervalle de temps infinitésimal δt ;
- $R_x(\delta t)$, $R_y(\delta t)$ et $R_z(\delta t)$, les variables aléatoires associées aux mouvements de rotation de la particule respectivement autour de ses axes x , y et z , pendant l'intervalle de temps infinitésimal δt .

4.3.2.1 Cas de l'ellipsoïde

Nous avons

$$\begin{cases} T_i(\delta t) = \pm \delta i \\ R_i(\delta t) = \pm \delta \theta_i \end{cases}, \quad (4.21)$$

avec

$$\begin{cases} P(T_i(\delta t) = +\delta i) = 0.5 & , & P(T_i(\delta t) = -\delta i) = 0.5 \\ P(R_i(\delta t) = +\delta \theta_i) = 0.5 & , & P(R_i(\delta t) = -\delta \theta_i) = 0.5 \end{cases}, \quad (4.22)$$

où $i = x, y$ ou z . Les valeurs des variables aléatoires $T_x(\delta t), \dots, R_x(\delta t), \dots$, définissent donc les trois translations et les trois rotations à appliquer à l'ellipsoïde afin qu'il effectue un pas de marche aléatoire. Les translations sont commutatives dans \mathbb{R}^3 , ce qui n'est pas le cas pour les rotations : ainsi, l'ordre d'application des trois rotations influence le résultat final. C'est pourquoi, appliquer les trois rotations dans un ordre arbitraire prédéfini, introduirait un biais et des erreurs numériques dans le mouvement global de rotation. Eventuellement, l'ordre d'application des trois rotations pourrait être tiré aléatoirement de manière équitable à chaque cycle, et ainsi nous éliminerions le biais ; cependant aucune base théorique ne justifie ce choix.

Nous pouvons toutefois remarquer que les angles $\delta \theta_i$ ($i = x, y$, ou z) sont infinitésimaux[ⓐ]. Les rotations autour des axes de la particule peuvent alors commuter [Goldstein *et al.*, 2002] et les six combinaisons possibles tendent vers la même matrice, donnée par l'équation

$$\begin{bmatrix} 1 & -R_z(\delta t) & R_y(\delta t) \\ R_z(\delta t) & 1 & -R_x(\delta t) \\ -R_y(\delta t) & R_x(\delta t) & 1 \end{bmatrix}. \quad (4.23)$$

Cette matrice est équivalente à la matrice associée à la rotation d'angle Θ donné dans l'équation (4.24), et de vecteur $\vec{\Theta}$ donné dans l'équation (4.25), Θ étant infinitésimal.

$$\Theta = \sqrt{R_x(\delta t)^2 + R_y(\delta t)^2 + R_z(\delta t)^2} \quad (4.24)$$

$$\vec{\Theta} = \begin{bmatrix} \Theta_x = R_x(\delta t)/\Theta \\ \Theta_y = R_y(\delta t)/\Theta \\ \Theta_z = R_z(\delta t)/\Theta \end{bmatrix} \quad (4.25)$$

Ainsi les trois rotations autour des axes de la particule se représentent par une seule rotation, le biais est éliminé et l'erreur numérique faible (développement limité en zéro d'ordre un des fonctions sinus et cosinus).

La matrice (4.23) ne possède pas toutefois les propriétés d'une matrice de rotation, car les vecteurs lignes ou colonnes qui la composent ne sont ni orthogonaux deux-à-deux ni de norme un. Pour résoudre ce problème, nous associons à la rotation d'axe $\vec{\Theta}$ et d'angle Θ la matrice qui convient bien, soit la matrice δR donnée par

[ⓐ] Ainsi $\cos(\delta \theta_i) \rightarrow 1$ et $\sin(\delta \theta_i) \rightarrow \delta \theta_i$.

$$\delta R = \begin{bmatrix} r_{00} & r_{01} & r_{02} \\ r_{10} & r_{11} & r_{12} \\ r_{20} & r_{21} & r_{22} \end{bmatrix}, \quad (4.26)$$

où

$$\begin{cases} r_{00} = \Theta_x^2(1 - \cos \Theta) + \cos \Theta \\ r_{01} = \Theta_y \Theta_x(1 - \cos \Theta) - \Theta_z \sin \Theta \\ r_{02} = \Theta_z \Theta_x(1 - \cos \Theta) + \Theta_y \sin \Theta \\ r_{10} = \Theta_x \Theta_y(1 - \cos \Theta) + \Theta_z \sin \Theta \\ r_{11} = \Theta_y^2(1 - \cos \Theta) + \cos \Theta \\ r_{12} = \Theta_z \Theta_y(1 - \cos \Theta) - \Theta_x \sin \Theta \\ r_{20} = \Theta_x \Theta_z(1 - \cos \Theta) - \Theta_y \sin \Theta \\ r_{21} = \Theta_y \Theta_z(1 - \cos \Theta) + \Theta_x \sin \Theta \\ r_{22} = \Theta_z^2(1 - \cos \Theta) + \cos \Theta \end{cases}.$$

La matrice de transformation δM associée à chaque pas de la marche aléatoire du mouvement brownien est donc

$$\delta M = \left[\begin{array}{ccc|c} \delta R & & & \delta T \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right] \quad (4.27)$$

où la matrice δR est donnée dans l'équation (4.26), et le vecteur δT est donné par

$$\delta T = \begin{bmatrix} T_x(\delta t) \\ T_y(\delta t) \\ T_z(\delta t) \end{bmatrix} \quad (4.28)$$

4.3.2.2 Cas du disque

Nous avons

$$\begin{cases} T_x(\delta t) = \pm \delta x \\ T_y(\delta t) = \pm \delta y \end{cases}, \quad (4.29)$$

avec

$$\begin{cases} P(T_x(\delta t) = +\delta x) = 0.5 & , & P(T_x(\delta t) = -\delta x) = 0.5 \\ P(T_y(\delta t) = +\delta y) = 0.5 & , & P(T_y(\delta t) = -\delta y) = 0.5 \end{cases}. \quad (4.30)$$

Les valeurs des variables aléatoires $T_x(\delta t)$ et $T_y(\delta t)$ définissent ainsi les paramètres de la translation à appliquer au disque pour qu'il effectue un pas de la marche aléatoire. Néanmoins, la matrice de transformation associée à chaque pas diffère selon que celle-ci a lieu sur une surface plane ou sur une surface sphérique. C'est pourquoi nous traitons ces deux cas séparément.

Cas d'une surface plane

Dans le cas d'une surface plane, la translation est définie par le vecteur

$$\delta T = \begin{bmatrix} T_x(\delta t) \\ T_y(\delta t) \\ 0 \end{bmatrix},$$

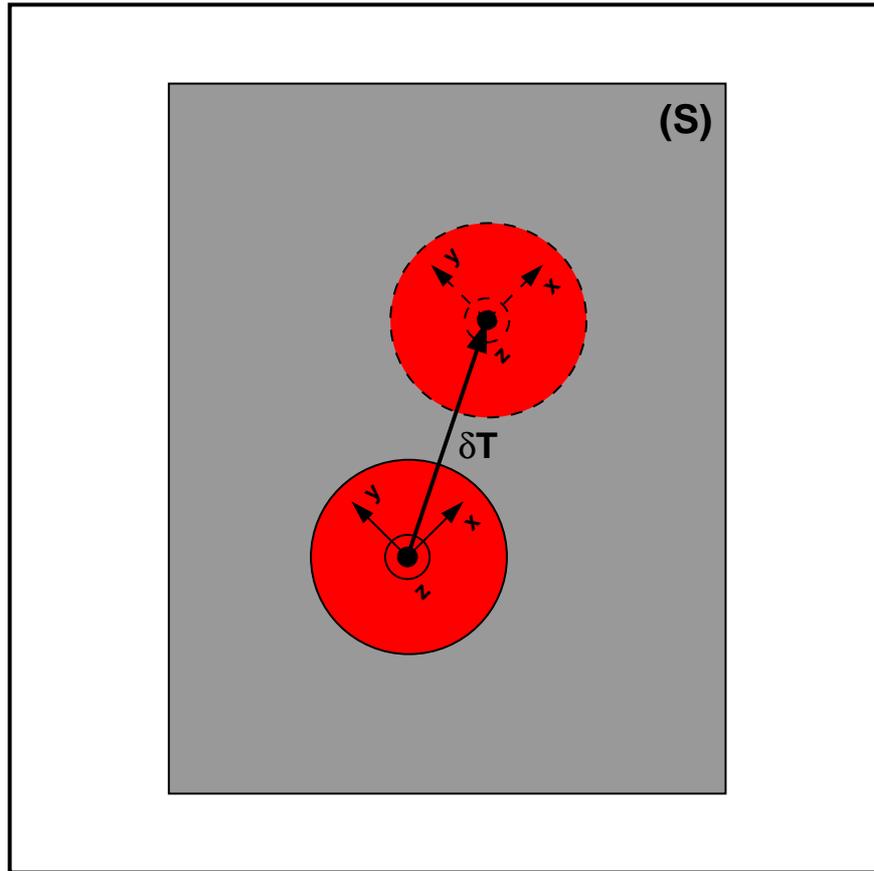


FIGURE 4.4 – **Mouvement brownien en deux dimensions : cas d’une surface plane.** Le disque diffuse sur la surface plane (S). Le pas de la marche aléatoire est uniquement composé d’une translation, définie par le vecteur δT qui s’exprime dans le repère local au disque.

exprimé dans le repère local au disque. La matrice de transformation δM associée à chaque pas de la marche aléatoire du mouvement brownien est alors donnée par

$$\delta M = \left[\begin{array}{ccc|c} \left[\begin{array}{ccc} \text{Id} \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} \delta T \end{array} \right] \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right]. \quad (4.31)$$

La figure 4.4 représente un pas de la marche aléatoire associée au mouvement brownien en deux dimensions d’un disque sur une surface plane.

Cas d’une surface sphérique

La translation est à nouveau définie ici par le vecteur

$$\delta T = \begin{bmatrix} T_x(\delta t) \\ T_y(\delta t) \\ 0 \end{bmatrix},$$

exprimé dans le repère local au disque. Cependant, cette translation s'effectuant dans le plan d'une surface sphérique, le mouvement est plus complexe à représenter que précédemment.

Soit \vec{T}_Z , le vecteur de coordonnées

$$\vec{T}_Z = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_S \end{bmatrix}.$$

Soit (S) , la surface sphérique de centre $S(x_S, y_S, z_S)$ et de rayon R_S . La translation sur cette surface, définie par le vecteur δT , peut se décomposer en trois transformations élémentaires : tout d'abord, par la translation donnée par le vecteur $-\vec{T}_Z$, puis ensuite par la rotation d'angle α où

$$\alpha = \frac{\sqrt{T_x(\delta t)^2 + T_y(\delta t)^2}}{R_S}, \quad (4.32)$$

et de vecteur \vec{u} où

$$\vec{u} = \begin{bmatrix} -T_y(\delta t)/\alpha \\ T_x(\delta t)/\alpha \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (4.33)$$

puis enfin par la translation définie par le vecteur \vec{T}_Z . Ces trois transformations sont exprimées dans le repère local au disque. Soit $\delta R(\vec{u}, \alpha)$, la matrice associée à la rotation de vecteur \vec{u} et d'angle α . Alors, la matrice de transformation δM , associée à chaque pas de la marche aléatoire du mouvement brownien est donnée par

$$\delta M = \left[\begin{array}{c|c} \begin{bmatrix} \delta R(\vec{u}, \alpha) \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} \vec{T}_Z(\delta R(\vec{u}, \alpha) - \text{Id}) \end{bmatrix} \\ \hline \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} 1 \end{bmatrix} \end{array} \right]. \quad (4.34)$$

La figure 4.5 illustre un pas de la marche aléatoire associée au mouvement brownien en deux dimensions d'un disque sur une surface sphérique.

4.3.3 Algorithme

Les sections précédentes nous ont montré comment calculer les paramètres des marches aléatoires associées aux mouvements browniens en trois dimensions ou en deux dimensions des différentes espèces moléculaires. Nous avons aussi vu comment en déduire la matrice de transformation δM associée à chaque pas de la marche aléatoire. Dans cette section, nous proposons un algorithme *exact*, qui utilise cette matrice pour simuler le mouvement brownien des différentes espèces moléculaires durant un intervalle de temps Δt . Cet algorithme est dit *exact* car il dérive directement du modèle de marche aléatoire du mouvement brownien décrit par Einstein et Smoluchowski, *cf.* section 1.2.2.

Chaque pas de la marche aléatoire consiste à multiplier la matrice M de l'équation (4.1), définissant la position et l'orientation de chaque espèce, par l'une des matrices de transformation δM décrites dans le paragraphe précédent, qui indiquent la translation et la rotation induites par le mouvement brownien. Nous obtenons ainsi les nouvelles position et orientation des particules.

Dans le cas d'un ellipsoïde, le calcul de la matrice δM nécessite la détermination de six variables aléatoires : $T_x(\delta t)$, $T_y(\delta t)$, $T_z(\delta t)$, $R_x(\delta t)$, $R_y(\delta t)$, $R_z(\delta t)$. Pour cela, un générateur de nombres aléatoires doit être associé à chacune d'entre elles. Ainsi, pour chaque pas de la marche aléatoire, chaque générateur fournit un entier non signé, et suivant sa parité, le signe de la valeur de la variable

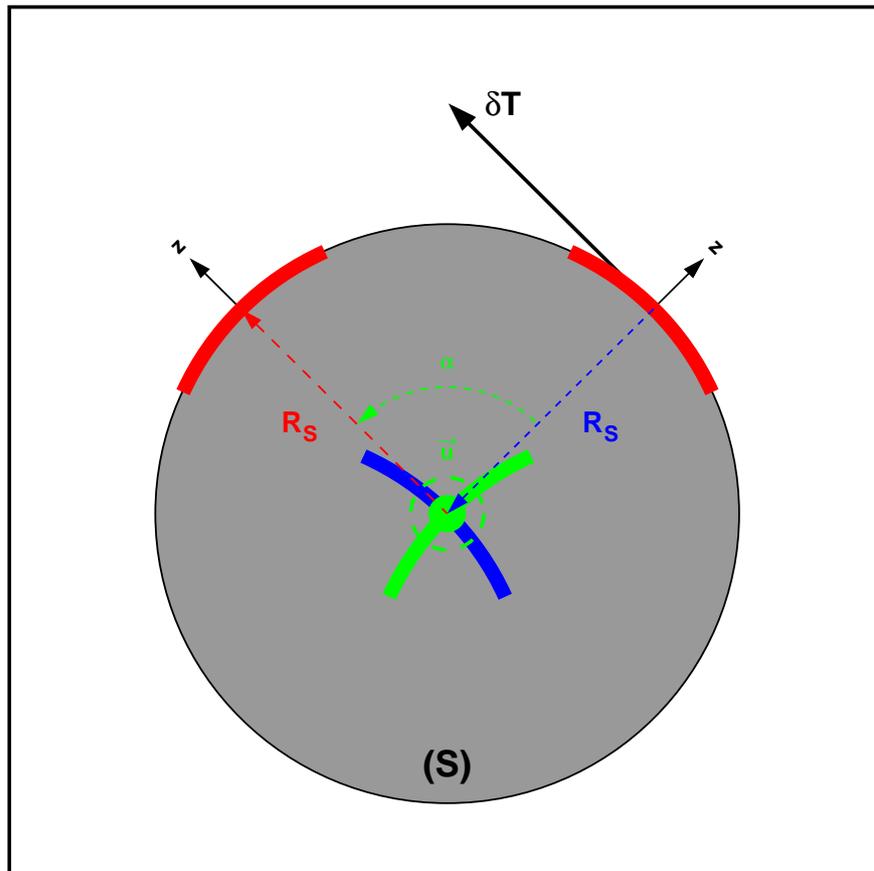


FIGURE 4.5 – **Mouvement brownien en deux dimensions : cas d'une surface sphérique.** Le disque diffuse dans le plan de la surface sphérique (S). Le pas de la marche aléatoire est à la base uniquement composé d'une translation donnée par le vecteur δT , mais il est en fait représenté en interne, par la composition d'une translation de vecteur $(0, 0, -R_S)$, d'une rotation de vecteur \vec{u} et d'angle α et d'une translation de vecteur $(0, 0, R_S)$.

aléatoire est choisi. Il reste alors à déterminer la matrice de transformation δM en fonction de ces différentes valeurs. Cependant, le calcul de celle-ci exige l'évaluation de fonctions $\cos()$ et $\sin()$, coûteuses en temps de calcul. Or, si nous remarquons que chaque variable aléatoire peut prendre deux valeurs au choix, 2^6 combinaisons de valeurs sont possibles pour l'ensemble des variables aléatoires; soit 64 matrices de transformation, toutes équiprobables. C'est pourquoi, plutôt que de générer six nombres aléatoires et d'évaluer la matrice δM à chaque pas de la marche, nous proposons, après avoir pré-calculé les 64 matrices de transformation possibles, de ne générer qu'un seul nombre aléatoire qui détermine alors la matrice de transformation à appliquer parmi les 64 possibles.

Le principe est le même dans le cas du disque. En effet, il y a 2^2 combinaisons de valeurs possibles pour l'ensemble des variables aléatoires, soit 4 matrices de transformations équiprobables. A nouveau, plutôt que de générer deux nombres aléatoires et d'évaluer la matrice δM à chaque pas de la marche, l'idée est, après avoir pré-calculé ces 4 matrices, de ne générer qu'un seul nombre aléatoire qui indique la matrice de transformation à appliquer.

L'implémentation proposée consiste ainsi à stocker les matrices de transformation pré-calculées possibles dans une table de conversion. A chaque pas de la marche aléatoire, un générateur fournit un nombre entier non signé ayant une distribution uniforme, dans l'intervalle $[0; 63]$ dans le cas de l'ellipsoïde, dans l'intervalle $[0; 3]$ dans le cas du disque. Ce nombre nous donne l'indice dans la table de la matrice de transformation à appliquer. Il reste alors simplement à multiplier celle-ci par la matrice M associée à la position et l'orientation de l'espèce moléculaire.

Ainsi, plutôt que de générer plusieurs nombres aléatoires et d'évaluer des fonctions $\cos()$ et $\sin()$ à chaque pas de la marche aléatoire, celle-ci se résume ici à la génération d'un seul nombre aléatoire et à la recherche d'une matrice 4×4 dans une table : le gain en temps de calcul est évident.

En outre, chaque espèce moléculaire possède un pas de temps de longueur Δt , pendant lequel elle effectue des pas de marche aléatoire d'une durée δt ($\Delta t = n\delta t$). Le nombre de pas de marche aléatoire n qu'elle exécute pendant l'intervalle de temps Δt s'obtient de la manière suivante

$$n = E \left(\frac{\Delta t}{\delta t} + 0.5 \right), \quad (4.35)$$

où $E(x)$ désigne la partie entière de x . Ainsi, au final, pour reproduire le mouvement brownien d'une espèce moléculaire durant un intervalle de temps Δt , il suffit de lui appliquer n fois la procédure suivante : générer un nombre aléatoire X , entier non signé et qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 63]$ ou $[0; 3]$, puis récupérer la matrice de transformation δM stockée dans la table de conversion à l'indice X , pour enfin calculer le produit $M \times \delta M$ qui applique à l'espèce la transformation induite par un pas de marche aléatoire.

4.3.4 Optimisation

L'algorithme défini dans le paragraphe précédent utilise n boucles impliquant chacune la génération d'un nombre aléatoire ainsi que la multiplication de deux matrices 4×4 pour simuler le mouvement brownien d'une espèce moléculaire pendant un intervalle de temps Δt ; ceci revient à la génération de n nombres aléatoires ainsi qu'à n multiplications de deux matrices 4×4 . Nous proposons dans ce paragraphe un algorithme nettement plus performant, mais qui reste une approximation numérique de l'algorithme précédent et qui n'est alors plus exact.

Pour cela, nous détaillons certaines approximations données par la théorie du mouvement brownien dans le cas d'un ellipsoïde ou d'un disque. Celles-ci nous permettent ensuite de proposer une version optimisée de l'algorithme décrit dans la section précédente.

4.3.4.1 Encore un peu de théorie

Nous rappelons que le modèle de marche aléatoire du mouvement brownien stipule que la particule effectue tous les δt :

- une translation d'une distance $\pm\delta i$ selon son axe i ,
- une rotation d'une distance $\pm\delta\theta_i$ autour de son axe i .

Dans le cas d'une particule ellipsoïdale, les mouvements de translation et de rotation s'effectuent en trois dimensions, ainsi ici $i = x, y$ ou z . Dans le cas d'un disque, le mouvement brownien est seulement défini par un mouvement de translation en deux dimensions, alors $i = x$ ou y . C'est pourquoi nous traitons séparément ces deux cas.

Cas de l'ellipsoïde

Nous rappelons que dans le cas d'une particule ellipsoïdale, nous avons

$$\begin{cases} T_i(\delta t) = \pm\delta i \\ R_i(\delta t) = \pm\delta\theta_i \end{cases} ,$$

avec

$$\begin{cases} P(T_i(\delta t) = +\delta i) = 0.5 & , & P(T_i(\delta t) = -\delta i) = 0.5 \\ P(R_i(\delta t) = +\delta\theta_i) = 0.5 & , & P(R_i(\delta t) = -\delta\theta_i) = 0.5 \end{cases} .$$

où $i = x, y$ ou z . Ainsi, les valeurs des variables aléatoires $T_x(\delta t), \dots, R_x(\delta t), \dots$, définissent les trois translations et les trois rotations qu'effectue l'ellipsoïde pendant l'intervalle de temps infinitésimal δt , *i.e.* à chaque pas de la marche aléatoire.

Selon Perrin [1934], il existe un intervalle de temps $\Delta t = n\delta t$, durant lequel le déplacement qui se produit effectivement diffère très peu de celui qui résulte du total des impulsions reçues durant les n intervalles successifs δt . Les composantes du déplacement de la particule ellipsoïdale pendant l'intervalle de temps Δt ont donc sensiblement comme valeurs

$$\begin{cases} T_i(\Delta t) = \sum_{k=1}^n T_i(\delta t)^{(k)} \\ R_i(\Delta t) = \sum_{k=1}^n R_i(\delta t)^{(k)} \end{cases} , \quad (4.36)$$

avec $i = x, y$ ou z . Ces formules sont valables pour un intervalle de temps Δt assez court afin que les rotations moyennes autour des axes soient petites, et pour un intervalle de temps δt assez long afin que les impulsions reçues par la particule pendant deux intervalles successifs δt soient pratiquement indépendantes. Il est décrit dans [Perrin, 1934] à quels critères doivent obéir les intervalles de temps Δt et δt pour respecter ces conditions.

Comme nous l'avons décrit dans la section 1.2.2, les distributions des variables aléatoires $T_x(\Delta t), \dots, R_x(\Delta t), \dots$, peuvent alors être approchées par une loi gaussienne de moyenne nulle, ayant pour matrice de covariance la matrice (4.4).

Cas du disque

Nous avons

$$\begin{cases} T_x(\delta t) = \pm\delta x \\ T_y(\delta t) = \pm\delta y \end{cases} ,$$

avec

$$\begin{cases} P(T_x(\delta t) = +\delta x) = 0.5 & , & P(T_x(\delta t) = -\delta x) = 0.5 \\ P(T_y(\delta t) = +\delta y) = 0.5 & , & P(T_y(\delta t) = -\delta y) = 0.5 \end{cases} .$$

Les valeurs des variables aléatoires $T_x(\delta t)$ et $T_y(\delta t)$ définissent les paramètres de la translation qu'effectue le disque pendant l'intervalle de temps infinitésimal δt .

Nous pouvons extrapoler le raisonnement précédent au cas du disque. Ainsi, il existe un intervalle de temps $\Delta t = n\delta t$, pour lequel le déplacement global du disque peut être approximé par le total des impulsions reçues durant les n intervalles successifs δt . Le mouvement de translation du disque pendant l'intervalle de temps Δt a alors pour composantes

$$\begin{cases} T_x(\Delta t) = \sum_{k=1}^n T_x(\delta t)^{(k)} \\ T_y(\Delta t) = \sum_{k=1}^n T_y(\delta t)^{(k)} \end{cases} \quad (4.37)$$

Remarquons que cette hypothèse correspond à celle qu'exigent tous les raisonnements classiques sur le mouvement brownien.

De façon similaire au cas précédent, les distributions des variables aléatoires $T_x(\Delta t)$ et $T_y(\Delta t)$ peuvent être approchées par une loi gaussienne de moyenne nulle, ayant pour matrice de covariance la matrice (4.5).

4.3.4.2 Nouvel algorithme

Nous avons vu que les distributions des variables aléatoires associées aux mouvements browniens de translation et de rotation d'un ellipsoïde ou d'un disque durant un petit intervalle de temps $\Delta t = n\delta t$ peuvent être approchées par des lois gaussiennes de moyenne nulle ayant respectivement pour matrice de covariance les matrices (4.4) et (4.5).

L'idée est alors de générer pour chaque variable aléatoire, un nombre aléatoire ayant une distribution gaussienne avec les paramètres associés. La méthode de BOX-MULLER [Gentle, 2003] permet par exemple de générer des nombres aléatoires ayant une telle distribution.

Ainsi, les trois translations et les trois rotations associées au mouvement brownien de l'ellipsoïde durant un petit intervalle de temps Δt sont données par six nombres aléatoires, tandis que les deux translations associées au mouvement brownien du disque sont obtenues par deux nombres aléatoires.

L'intervalle de temps Δt est assez court pour que les rotations moyennes autour des axes soient petites. Ainsi, comme dans la section 4.3.2, les trois rotations autour des axes de l'ellipsoïde et d'angles respectifs $R_x(\Delta t)$, $R_y(\Delta t)$ et $R_z(\Delta t)$ peuvent être approchées par la rotation d'angle Θ

$$\Theta = \sqrt{R_x(\Delta t)^2 + R_y(\Delta t)^2 + R_z(\Delta t)^2}, \quad (4.38)$$

et de vecteur $\vec{\Theta}$

$$\vec{\Theta} = \begin{bmatrix} \Theta_x = R_x(\Delta t)/\Theta \\ \Theta_y = R_y(\Delta t)/\Theta \\ \Theta_z = R_z(\Delta t)/\Theta \end{bmatrix}. \quad (4.39)$$

La matrice de transformation ΔM associée au mouvement brownien d'un ellipsoïde durant l'intervalle de temps Δt est alors donnée par

$$\Delta M = \left[\begin{array}{c|c} \left[\begin{array}{c} \Delta R(\vec{\Theta}, \Theta) \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} \Delta T \end{array} \right] \\ \hline 0 \ 0 \ 0 & 1 \end{array} \right], \quad (4.40)$$

où :

- $\Delta R(\vec{\Theta}, \Theta)$ est la matrice associée à la rotation de vecteur $\vec{\Theta}$ et d'angle Θ ;
- ΔT est le vecteur de coordonnées $(T_x(\Delta t), T_y(\Delta t), T_z(\Delta t))$ associé au mouvement de translation.

La matrice de transformation ΔM associée au mouvement brownien d'un disque sur une surface plane durant l'intervalle de temps Δt est donnée par

$$\Delta M = \left[\begin{array}{c|c} \left[\begin{array}{ccc} \text{Id} \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} \Delta T \end{array} \right] \\ \hline \left[\begin{array}{ccc} 0 & 0 & 0 \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} 1 \end{array} \right] \end{array} \right], \quad (4.41)$$

où ΔT est le vecteur de coordonnées $(T_x(\Delta t), T_y(\Delta t), 0)$.

En se référant à la section 4.3.2, nous obtenons immédiatement pour la matrice de transformation ΔM associée au mouvement brownien du disque sur une surface sphérique de rayon R_S , durant l'intervalle de temps Δt

$$\Delta M = \left[\begin{array}{c|c} \left[\begin{array}{c} \Delta R(\vec{u}, \alpha) \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} \vec{T}_Z(\Delta R(\vec{u}, \alpha) - \text{Id}) \end{array} \right] \\ \hline \left[\begin{array}{ccc} 0 & 0 & 0 \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} 1 \end{array} \right] \end{array} \right], \quad (4.42)$$

où :

- $\Delta R(\vec{u}, \alpha)$ est la matrice associée à la rotation d'angle α avec

$$\alpha = \frac{\sqrt{T_x(\Delta t)^2 + T_y(\Delta t)^2}}{R_S}, \quad (4.43)$$

et de vecteur \vec{u} où

$$\vec{u} = \begin{bmatrix} -T_y(\Delta t)/\alpha \\ T_x(\Delta t)/\alpha \\ 0 \end{bmatrix}; \quad (4.44)$$

- \vec{T}_Z est le vecteur de coordonnées

$$\vec{T}_Z = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_S \end{bmatrix}.$$

Pour simuler le mouvement brownien de chaque espèce, il ne reste plus qu'à multiplier la matrice M donnée dans l'équation (4.1) par la matrice de transformation ΔM appropriée.

En résumé, l'algorithme proposé dans ce paragraphe consiste tout d'abord à générer six nombres aléatoires dans le cas de l'ellipsoïde, et deux dans le cas du disque ; ceux-ci ont pour distribution une loi gaussienne de moyenne nulle ayant pour matrice de covariance respectivement les matrices (4.4) et (4.5). Ces nombres aléatoires déterminent une matrice de transformation ΔM associée au mouvement brownien de l'espèce durant l'intervalle de temps Δt . Il reste alors à multiplier celle-ci à la matrice M donnée dans l'équation (4.1) afin d'obtenir les nouvelles position et orientation de l'espèce.

L'algorithme défini dans le paragraphe précédent utilise n boucles impliquant chacune la génération d'un nombre aléatoire ainsi que la multiplication de deux matrices 4×4 pour simuler le mouvement

brownien d'une espèce moléculaire pendant un intervalle de temps Δt ; ceci revient à la génération de n nombres aléatoires ainsi qu'à n multiplications de deux matrices 4×4 . Nous avons proposé dans ce paragraphe un algorithme nécessitant seulement la génération de six ou deux nombres aléatoires, le calcul d'une matrice de transformation et la multiplication de deux matrices 4×4 , pour reproduire le mouvement brownien de l'espèce moléculaire durant le même intervalle de temps : le gain en temps de calcul est alors évident. Néanmoins, celui-ci est fondé sur des approximations données par la théorie du mouvement brownien, il n'est donc plus exact et reste une approximation numérique de l'algorithme proposé précédemment.

Dans cette section, nous avons développé des méthodes informatiques pour la simulation du mouvement brownien en trois dimensions d'un ellipsoïde, et en deux dimensions d'un disque. Celles-ci dérivent du modèle de marche aléatoire, formulé indépendamment par Einstein et Smoluchowski. Ainsi, après un bref aperçu des principaux résultats théoriques, nous avons montré comment calculer les différents paramètres de ces marches aléatoires. Nous avons ensuite vu comment utiliser ceux-ci pour déterminer la matrice de transformation associée à chacun des pas de la marche. Nous avons alors proposé un algorithme, dit *exact*, utilisant ces matrices, qui reproduit le mouvement brownien de nos différentes espèces moléculaires. Une attention particulière a été apportée quant à l'implémentation optimale de celui-ci. En outre, nous avons clos cette section par une optimisation de l'algorithme précédent, qui améliore massivement les performances, mais qui reste néanmoins une approximation numérique de ce dernier.

4.4 Détection de collision

La section précédente a expliqué comment simuler le mouvement brownien des espèces moléculaires. Le déplacement induit par ce mouvement peut éventuellement entraîner des chevauchements entre les espèces, ou encore entre les espèces et les éléments géométriques de l'environnement. C'est pourquoi, dans cette section, nous décrivons les méthodes permettant de détecter ces différentes collisions, afin qu'ensuite celles-ci soient gérées. Notons que la gestion des collisions est traitée dans la section suivante.

Ainsi, après un aperçu général du principe de la détection de collision, nous détaillons comment celle-ci est appliquée aux espèces de type `Species3D`, puis aux espèces de type `Species2D`, et enfin aux espèces de type `Species3D` et aux objets de type `Surface`. Nous ne décrivons pas ici le cas d'une collision entre une espèce de type `Species3D` et une espèce de type `Species2D`. En effet, le but de cette section est de détecter les différentes intersections afin que celles-ci soient gérées, et donc éliminées; les espèces de type `Species2D` diffusant dans le plan d'une surface, il suffit ici simplement de détecter la collision entre l'espèce de type `Species3D` et la surface.

4.4.1 Détection de collision : aperçu général

La détection de collision consiste à connaître l'état de contact d'un ensemble d'objets 3D [Lin et Gottschalk, 1998; Jiménez *et al.*, 2001; Lin et Manocha, 2004]. Elle peut être de type :

- statique, *i.e.* elle identifie l'état de contact d'un ensemble d'objets 3D à un instant donné;
- dynamique, *i.e.* elle décrit l'état de contact d'un ensemble d'objets 3D en mouvement durant un intervalle de temps.

Nous nous limitons ici au cas d'une détection de collision de type statique.

L'état de contact est généralement représenté sous deux formes :

- booléenne, *i.e.* il indique si oui ou non les objets 3D se chevauchent;
- énumérative, *i.e.* plus d'informations sont fournies, *e.g.* :

- si les objets collisionnent, la distance minimale requise pour les séparer est donnée, ...
- si les objets sont disjoints, la distance euclidienne minimale les séparant est fournie, ...

Nous nous intéressons ici au cas booléen.

Les algorithmes à utiliser pour la détection de collision diffèrent selon la topologie des objets 3D, *i.e.* :

- si ceux-ci sont déformables ou non ;
- si leurs formes géométriques sont définies par un modèle mathématique ou par un modèle polygonal.

Les objets 3D utilisés dans notre modèle ont tous un modèle mathématique associé à leur forme géométrique, et sont tous traités comme étant des solides indéformables. Dans ce contexte, connaissant les positions et orientations des objets 3D dans l'espace, ainsi que leur géométrie, la détection de collision consiste à indiquer si oui ou non ils sont en contact.

Ce calcul, effectué sur les formes exactes des objets, est généralement coûteux. C'est pourquoi, afin d'augmenter les performances, la technique des volumes englobants est généralement utilisée. Elle consiste à approximer les formes géométriques exactes des objets 3D par des formes élémentaires de type sphère ou boîte ; la détection de collision se fait alors sur ces formes élémentaires, et s'en retrouve ainsi accélérée – principalement quand les collisions sont peu nombreuses.

En outre, la détection de collision atteste plus exactement si, oui ou non, deux objets 3D se chevauchent. Pour connaître l'état de contact de tous les objets 3D, il suffit de répéter celle-ci à l'ensemble des paires d'objets 3D. Nous obtenons alors une complexité en $\mathcal{O}(n^2)$ dans le cas de n objets 3D en mouvement, qui devient contraignante quand n est grand. L'idée est alors de mailler l'espace, *e.g.* par des boîtes. Le test de collision ne se fait alors plus sur l'ensemble des objets 3D, mais simplement sur les objets 3D voisins. La complexité est alors réduite et les performances de calcul augmentées.

Ainsi, nous décrivons dans cette section, comment cette détection de collision est mise en œuvre dans notre modèle.

4.4.2 Détection de collision Species3D – Species3D

Dans notre modèle, les espèces moléculaires de type **Species3D** sont représentées par des ellipsoïdes. Dans ce paragraphe, nous présentons comment détecter de manière exacte une collision entre deux ellipsoïdes, puis ensuite comment optimiser ce test de collision.

4.4.2.1 Détection de collision entre deux ellipsoïdes

La séparation de deux ellipsoïdes peut être mise en évidence par la condition algébrique décrite par Wang *et al.* [2001]. À partir de cette dernière, ces auteurs ont proposé un algorithme pour la détection de collision entre ces formes géométriques [Wang *et al.*, 2004]. Ils démontrent que leur méthode est à la fois exacte, *i.e.* la détection de collision est exacte, et efficace en terme de temps de calcul. C'est pourquoi nous choisissons de réutiliser leurs travaux dans notre modèle. Ainsi dans ce paragraphe, après une présentation de la méthode proposée dans [Wang *et al.*, 2001, 2004], nous exposons la manière dont nous la réutilisons, ainsi que quelques optimisations que nous y apportons.

Rappel : équation d'un ellipsoïde

Soit (\mathcal{A}) un ellipsoïde de rayon a_x , a_y et a_z . Dans le repère local lié à (\mathcal{A}) , et orienté selon les axes de celui-ci, l'ellipsoïde admet pour équation l'expression

$$\frac{x^2}{a_x^2} + \frac{y^2}{a_y^2} + \frac{z^2}{a_z^2} = 1. \quad (4.45)$$

Celle-ci s'écrit sous forme matricielle

$$\begin{bmatrix} x & y & z & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{a_x^2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{a_y^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{a_z^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} = X^T A X = 0. \quad (4.46)$$

Si M est la matrice en coordonnées homogènes associée à la position et à l'orientation de l'ellipsoïde, l'équation (4.46) a pour expression dans le repère global

$$(X M^{-1})^T A M^{-1} X = 0. \quad (4.47)$$

Détection de collision : principe de base

Soient deux ellipsoïdes (\mathcal{A}) : $(X M^{-1})^T A M^{-1} X = 0$ et (\mathcal{B}) : $(X N^{-1})^T B N^{-1} X = 0$. Leur *polynôme caractéristique* est défini par

$$\begin{aligned} f(\lambda) &= \det \left(\lambda (M^{-1})^T A M^{-1} + (N^{-1})^T B N^{-1} \right) \\ &= a_4 \lambda^4 + a_3 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 \end{aligned} \quad (4.48)$$

L'équation

$$f(\lambda) = 0 \quad (4.49)$$

est leur *équation caractéristique*.

Le polynôme (4.48) est un polynôme de degré quatre en λ , l'équation (4.49) possède donc quatre racines.

D'après [Wang *et al.*, 2001], nous savons que :

- l'équation caractéristique a toujours au moins deux racines négatives ;
- les ellipsoïdes (\mathcal{A}) et (\mathcal{B}) sont disjoints si et seulement si l'équation caractéristique admet deux racines distinctes positives ;
- les ellipsoïdes (\mathcal{A}) et (\mathcal{B}) ont un seul point de contact si et seulement si l'équation caractéristique admet une racine double positive.

Notons que seul le signe des racines est important ; ainsi pour détecter la collision entre deux ellipsoïdes, il n'est pas nécessaire d'effectuer le calcul coûteux des racines de l'équation (4.49), mais simplement d'étudier leur signe.

Ainsi, la méthode pour détecter la collision entre deux ellipsoïdes se divise en deux phases :

- le calcul des cinq coefficients a_i du polynôme caractéristique (4.48) ;
- l'étude du signe des racines de l'équation (4.49).

Calcul du polynôme caractéristique

Posons $P = (M^{-1})^T A M^{-1}$ et $Q = (N^{-1})^T B N^{-1}$. Nous pouvons remarquer que

$$\begin{aligned} f(\lambda) &= \det(\lambda P + Q) \\ &= \det \left(P(\lambda \text{Id} + P^{-1}Q) \right) \\ &= \det(P) \det(\lambda \text{Id} + P^{-1}Q) \end{aligned}$$

Ainsi, résoudre l'équation (4.49) revient à résoudre l'équation

$$\det(P) \det(\lambda \text{Id} + P^{-1}Q) = 0,$$

soit

$$\det(\lambda \text{Id} + P^{-1}Q) = 0.$$

Les coefficients a_i associés sont donnés par

$$\begin{aligned} a_0 &= \det(P^{-1}Q) \\ a_1 &= \dots \\ a_2 &= \dots \\ a_3 &= \text{trace}(P^{-1}Q) \\ a_4 &= 1.0 \end{aligned}$$

En remarquant maintenant que

$$\begin{aligned} a_0 &= \det(P^{-1}Q) \\ &= \det(P^{-1}) \times \det(Q) \\ &= \det(A^{-1}) \times \det(B) \end{aligned}$$

nous obtenons au final

$$\begin{aligned} a_0 &= (a_x^2 a_y^2 a_z^2) / (b_x^2 b_y^2 b_z^2) \\ a_1 &= \dots \\ a_2 &= \dots \\ a_3 &= \text{trace}(P^{-1}Q) \\ a_4 &= 1.0 \end{aligned}$$

Le calcul du polynôme caractéristique implique ainsi beaucoup moins d'opérations, et en est donc fortement accéléré.

 Afin d'optimiser au maximum l'évaluation des coefficients a_i , nous recommandons d'implémenter le calcul de la manière suivante :

- calcul de P^{-1} ,
- calcul de Q ,
- calcul de $Z = P^{-1}Q$,
- calcul des coefficients a_i .

Étude du signe des racines de l'équation caractéristique

Nous avons déjà souligné que le calcul des racines de l'équation caractéristique n'est pas nécessaire, il suffit simplement d'en étudier le signe en utilisant par exemple les suites de Sturm [Hook et McAre, 1990].

 Le code d'une fonction `C` détectant la collision entre deux ellipsoïdes qui utilise la méthode et les optimisations décrites dans ce paragraphe est fourni dans l'annexe C.

Malgré les diverses optimisations proposées dans ce paragraphe, le calcul de la détection de collision entre deux ellipsoïdes reste globalement coûteux. Nous pouvons toutefois remarquer qu'en cinétique biochimique, les systèmes sont souvent dilués, *i.e.* les collisions entre molécules sont en général peu fréquentes. Il paraît alors légitime d'utiliser la technique des volumes englobants pour accélérer la détection de collision. Nous avons ainsi choisi dans cette thèse d'utiliser les *boîtes englobantes orientées* [Gottschalk *et al.*, 1996], pour approximer les ellipsoïdes.

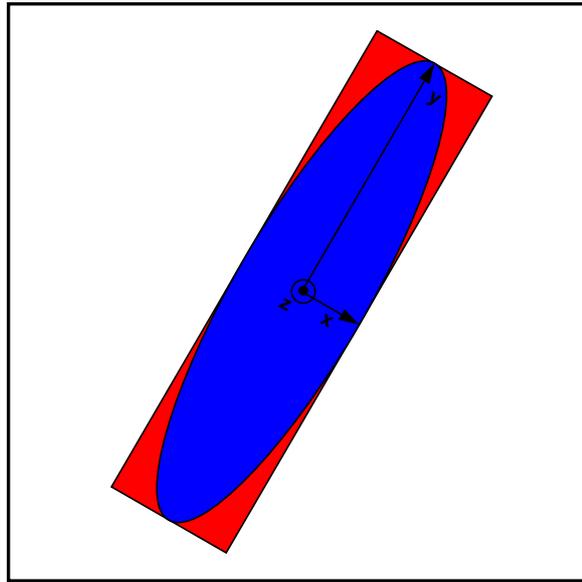


FIGURE 4.6 – **Approximation d’un ellipsoïde par une boîte englobante orientée.** Une boîte englobante orientée est une boîte rectangulaire, ayant une orientation arbitraire dans l’espace. De manière analogue à l’ellipsoïde, elle est définie par trois rayons, et approche avec précision la géométrie de celle-ci.

4.4.2.2 Détection de collision entre deux boîtes englobantes orientées

Une boîte englobante orientée est une boîte rectangulaire, ayant une orientation arbitraire dans l’espace. Comme l’ellipsoïde, elle est définie par trois rayons. Elle approxime avec une grande précision la géométrie de l’ellipsoïde, tout en gardant une détection de collision rapide. La figure 4.6 illustre l’approximation d’un ellipsoïde par une boîte englobante orientée.

Nous proposons d’utiliser l’algorithme développé par Gottschalk *et al.* [1996] pour notre test de collision. Celui-ci utilise la technique des axes séparants. Il existe, entre deux boîtes, 15 axes séparants potentiels. Ainsi, tester l’intersection entre ces deux boîtes revient à calculer chacun de ces 15 axes ; dès que l’un d’entre eux se révèle être séparant, il est conclu que les boîtes sont disjointes ; si aucun de ces 15 axes n’est séparant, alors les boîtes sont en collision.

4.4.2.3 Bilan

Au final, la détection de collision entre deux espèces de type `Species3D` se résume par l’algorithme donné dans la figure 4.7. Les ellipsoïdes étant approximés par des boîtes englobantes orientées, le test de collision se fait tout d’abord sur les boîtes : si celles-ci sont disjointes, il est directement conclu que les ellipsoïdes ne sont pas en contact ; dans le cas contraire, le test de collision s’effectue alors sur la forme exacte.

L’utilisation de la technique des volumes englobants se justifie ici par le fait que les systèmes biochimiques que nous modélisons sont classiquement dilués, *i.e.* les collisions entre les espèces moléculaires sont peu fréquentes ; la détection de non-collision étant beaucoup plus efficace en utilisant la forme géométrique approchée plutôt que la forme géométrique exacte, il en résulte un gain indéniable dans les performances.

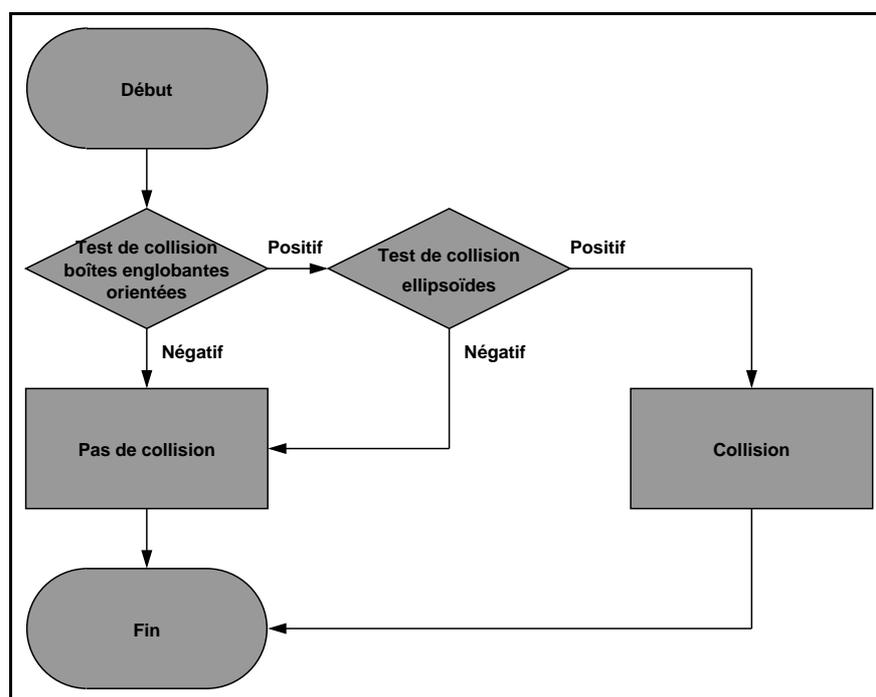


FIGURE 4.7 – **Algorithme de détection de collision Species3D – Species3D.** La figure illustre comment sont détectées les collisions entre les espèces de type **Species3D** dans notre modèle. Afin d’augmenter les performances, le test de collision se fait d’abord sur la forme géométrique approchée, *i.e.* une boîte englobante orientée. Si celui-ci se révèle positif, il est réitéré sur la forme géométrique exacte.

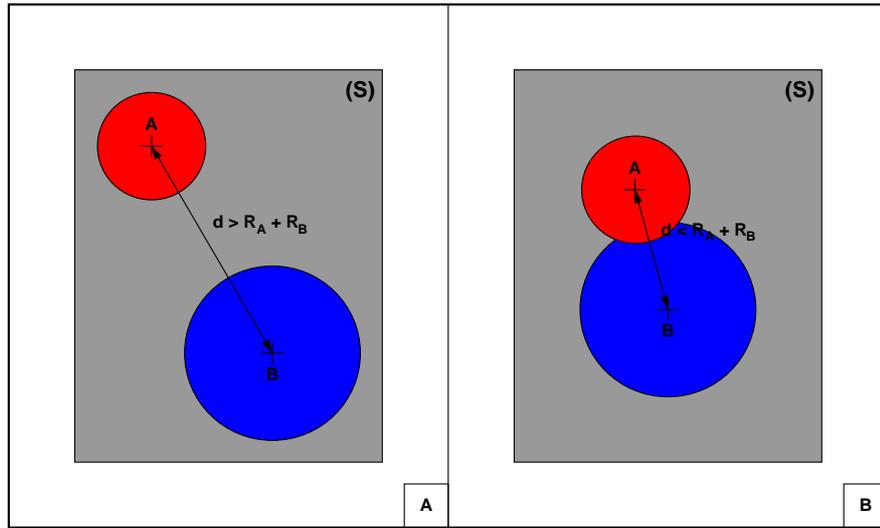


FIGURE 4.8 – Détection de collision `Species2D` – `Species2D` : cas d'une surface plane. Deux espèces (A) et (B) diffusent sur une surface plane (S). A – lorsque la distance d entre leur centre est supérieure à la somme de leurs rayons, elles sont séparées. B – lorsque la distance d séparant leur centre est inférieure à la somme de leurs rayons, elles sont en contact.

4.4.3 Détection de collision `Species2D` – `Species2D`

Les espèces moléculaires de type `Species2D` ont pour forme géométrique le disque. Elles diffusent en deux dimensions dans le plan d'une surface qui peut être soit plane, soit sphérique. Nous détaillons ici ainsi comment détecter les collisions entre deux de ces espèces. Notons que l'environnement peut éventuellement être composé de plusieurs surfaces : la détection de collision se fait alors simplement entre les espèces appartenant à la même surface.

Soient A et B , les centres de deux espèces moléculaires de type `Species2D`, de coordonnées respectives (x_A, y_A, z_A) et (x_B, y_B, z_B) . Soient R_A et R_B , les rayons respectifs de ces espèces.

Ces deux espèces diffusent dans le plan de la surface, que celle-ci soit plane ou sphérique ; elles sont donc en collision si et seulement si la distance sur la surface, d , séparant leurs centres, est strictement inférieure à la somme de leurs rayons respectifs, soit

$$d < (R_A + R_B). \quad (4.50)$$

Cas d'une surface plane

Dans le cas d'une surface plane, nous avons

$$d^2 = (x_B - x_A)^2 + (y_B - y_A)^2 + (z_B - z_A)^2. \quad (4.51)$$

Notons, dans ce cas, qu'il est plus judicieux de faire la comparaison

$$d^2 < (R_A + R_B)^2,$$

car ainsi, nous évitons l'utilisation de la fonction racine carrée, coûteuse en temps de calcul.

La figure 4.8 représente la détection de collision entre deux espèces de type `Species2D` dans le cas d'une surface plane.

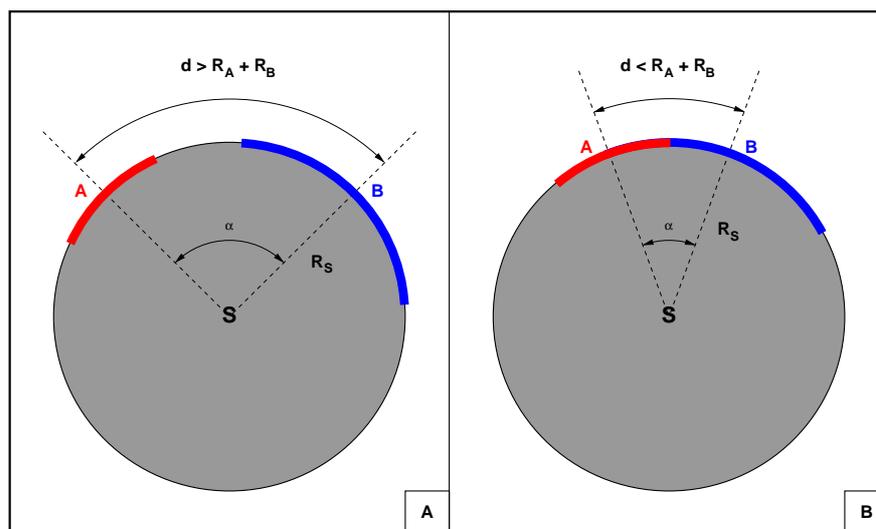


FIGURE 4.9 – **Détection de collision Species2D – Species2D : cas d’une surface sphérique.** Deux espèces (A) et (B) diffusent dans le plan d’une surface sphérique (S) de centre S et de rayon R_S . La distance d séparant leur centre sur cette surface est déduite de l’angle α entre les vecteurs \overrightarrow{SA} et \overrightarrow{SB} . A – si la distance d est supérieure à la somme de leurs rayons, les espèces sont disjointes. B – si la distance d est inférieure à la somme de leurs rayons, elles se chevauchent.

Cas d’une surface sphérique

Dans le cas d’une surface sphérique, où (x_S, y_S, z_S) définit les coordonnées du centre S de la sphère et R_S son rayon, le produit scalaire des vecteurs \overrightarrow{SA} et \overrightarrow{SB} vaut

$$\overrightarrow{SA} \cdot \overrightarrow{SB} = \|\overrightarrow{SA}\| \cdot \|\overrightarrow{SB}\| \cdot \cos \alpha,$$

où α est l’angle séparant les vecteurs. Celui-ci est alors donné par

$$\alpha = \arccos\left(\frac{x_A \cdot x_B + y_A \cdot y_B + z_A \cdot z_B}{R_S^2}\right).$$

La distance sur la surface séparant les centres des deux espèces moléculaires est dans ce cas

$$d = \alpha \cdot R_S, \tag{4.52}$$

α s’exprimant en radians.

La figure 4.9 illustre la détection de collision entre deux espèces de type `Species2D` diffusant dans le plan d’une surface sphérique.

4.4.4 Détection de collision Species3D – Surface

Les espèces moléculaires de type `Species3D` diffusent en trois dimensions au sein du volume. Celui-ci peut accessoirement contenir des surfaces de type plane ou sphérique, avec qui les espèces peuvent alors éventuellement collisionner. Ces espèces ayant pour forme géométrique l’ellipsoïde, détecter une collision entre une espèce de type `Species3D` et une surface revient alors à détecter une collision entre un ellipsoïde et un plan, ou un ellipsoïde et une sphère. Nous présentons ici comment effectuer ces tests de collision. Nous traitons à nouveau séparément les cas des surfaces planes et les cas des surfaces sphériques.

Cas d'une surface plane

Soit (S) , la surface à laquelle est associé le plan (P) d'équation

$$P^T \cdot X = 0,$$

où

$$P = \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{bmatrix},$$

et

$$X = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Soit (E) , l'ellipsoïde de rayons r_x , r_y et r_z associé à l'espèce moléculaire de type **Species3D**. Soit M , la matrice en coordonnées homogènes définissant la position et l'orientation de l'ellipsoïde. Notons H la matrice

$$H = \begin{bmatrix} r_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

L'application de la transformation affine, $M \times H$, ramène le problème de détection de collision entre un plan et un ellipsoïde, au problème canonique de la détection de collision entre un plan et la sphère unité placée à l'origine. Ainsi, si nous notons P' , le vecteur défini par

$$P' = \begin{bmatrix} a' \\ b' \\ c' \\ d' \end{bmatrix} = P^T \times M \times H,$$

le test de collision, entre l'ellipsoïde et le plan, est positif si et seulement si,

$$\left| \frac{d'}{\sqrt{a'^2 + b'^2 + c'^2}} \right| < 1. \quad (4.53)$$

Cas d'une surface sphérique

Pour détecter la collision entre un ellipsoïde et une sphère, nous réutilisons la méthode développée dans la section 4.4.2. Celle-ci propose un test de collision, à la fois exact et rapide, entre deux espèces de type **Species3D**. Celles-ci étant représentées par des ellipsoïdes, et la sphère étant un ellipsoïde particulier, *i.e.* un ellipsoïde ayant ses trois rayons égaux, la méthode précédemment décrite est alors parfaitement adaptée.

Dans cette section, nous avons proposé des méthodes qui permettent la détection de collision entre les différents éléments de l'environnement, *i.e.* entre les espèces de type **Species3D**, entre les espèces de type **Species2D**, et enfin entre les espèces de type **Species3D** et les objets de type **Surface**. Nous n'avons pas traité le cas d'une collision entre une espèce de type **Species3D** et une espèce de type **Species2D**, car cette dernière diffusant dans le plan d'une surface, la détection de collision entre l'espèce de type **Species3D** et la surface suffit aux besoins requis dans cette section. Dans chaque

cas, une attention particulière a été apportée quant à l’optimisation de l’algorithme ainsi qu’à son implémentation.

Nous avons utilisé la technique des volumes englobants afin d’optimiser la détection de collision entre ellipsoïdes. Celle-ci se justifie par le fait que les systèmes biochimiques que nous modélisons sont dilués et qu’ainsi, les collisions entre espèces moléculaires sont peu nombreuses. Nous n’avons pas utilisé cette technique pour la détection de collision entre disques, celle-ci étant déjà optimale.

Les diverses méthodes que nous avons présentées dans cette section permettent la détection de collision seulement sur une paire de formes géométriques. Ainsi, suite à son déplacement, chaque espèce doit appliquer celles-ci à toutes les formes géométriques de l’environnement, ce qui rend le calcul très coûteux. C’est pourquoi, comme nous l’avons mentionné au début de cette section, afin d’augmenter les performances, l’espace doit être maillé. Bien que cette technique soit ici utilisée, nous ne l’avons pas détaillée, un algorithme étant déjà proposé par la bibliothèque ARÉVI[Ⓢ] [Harrouet *et al.*, 2006], que nous utilisons pour implémenter notre modèle.

4.5 Gestion des collisions

La section précédente a présenté l’ensemble des techniques implémentées dans notre modèle pour détecter les collisions entre les différents éléments présents dans l’environnement. Cependant, celles-ci indiquent simplement si deux objets sont oui ou non en intersection. En cas de collision, celle-ci doit être gérée, *i.e.* les objets ne doivent pas se chevaucher les uns les autres, mais plutôt ne posséder qu’un seul point de contact, l’intérêt étant qu’à chaque fin de cycle de la simulation, aucun objet ne se trouve en collision. Cette section décrit comment ceci est ici mis en œuvre.

Soumise au mouvement brownien, chaque espèce diffuse dans l’environnement. Nous notons t_0 l’instant auquel elle entame son déplacement, et t_1 l’instant auquel elle le termine. Si une collision doit être gérée, nous savons qu’à l’instant t_0 , l’espèce ne chevauche aucun objet de l’environnement, mais qu’à l’instant t_1 elle est en collision; celle-ci étant détectée *via* les techniques décrites dans la section précédente. Ainsi, dans cette section, nous cherchons à déterminer la position et l’orientation de l’espèce à l’instant t_{choc} ($t_0 < t_{choc} < t_1$), au cours duquel elle ne possède plus qu’un seul et unique point de contact avec le ou les objets avec qui elle est entrée en collision.

Ainsi, la position et l’orientation de l’espèce moléculaire – qu’elle soit de type `Species3D` ou `Species2D` – est définie à l’instant t_0 par la matrice en coordonnées homogènes M_0 suivante

$$M_0 = \left[\begin{array}{ccc|c} \left[\begin{array}{c} R_0 \end{array} \right] & & & \left[\begin{array}{c} T_0 \end{array} \right] \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right].$$

A l’instant t_1 , elles sont données par la matrice M_1 suivante

$$M_1 = \left[\begin{array}{ccc|c} \left[\begin{array}{c} R_1 \end{array} \right] & & & \left[\begin{array}{c} T_1 \end{array} \right] \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right].$$

[Ⓢ]Nous rappelons que l’outil ARÉVI est une bibliothèque écrite en C++, qui permet la simulation d’entités autonomes ainsi que du rendu 3D. Elle est développée et maintenue au sein du CERV, et représente le noyau central des activités de recherche qui y sont menées. Pour plus de détails, voir <http://www.enib.fr/~harrouet/>.

Nous détaillons tout d'abord comment interpoler la trajectoire, *i.e.* les positions et orientations, suivie par l'espèce moléculaire durant l'intervalle de temps $[t_0; t_1]$. Nous cherchons donc ici à calculer une matrice $M(t)$, exprimée en coordonnées homogènes, qui approxime la trajectoire suivie par l'espèce durant cet intervalle de temps (nous avons donc $t_0 \leq t \leq t_1$). Cette matrice $M(t)$ est donnée par

$$M(t) = \left[\begin{array}{c|c} \left[\begin{array}{c} R(t) \end{array} \right] & \left[\begin{array}{c} T(t) \end{array} \right] \\ \hline 0 \ 0 \ 0 & 1 \end{array} \right].$$

Nous présentons ensuite comment, à partir de cette matrice, nous pouvons déterminer la date du choc, et ainsi la position et l'orientation de l'espèce à cet instant.

4.5.1 Interpolation de la trajectoire

Diverses techniques sont utilisées en animation 3D pour interpoler les positions et orientations d'objets 3D. Citons par exemple, les courbes de BÉZIER [Eberly, 2001] pour l'interpolation des mouvements de translation, et le « SLERPING » [Shoemake, 1985] pour l'interpolation des mouvements de rotation. Nous choisissons ici d'utiliser le caractère fractal du mouvement brownien [Mazo, 2002], mis en évidence par Jean Perrin (*cf.* section 1.2.2), pour interpoler les différentes trajectoires suivies par nos espèces moléculaires. Nous traitons séparément les cas des espèces de type `Species3D` et de type `Species2D`.

4.5.1.1 Cas des espèces de type `Species3D`

Durant un intervalle de temps $[t_0; t_1]$, chaque espèce moléculaire de type `Species3D` effectue en trois dimensions plusieurs petits mouvements de translation et de rotation. Néanmoins, compte-tenu du caractère fractal du mouvement brownien [Mazo, 2002], l'application qui transforme la matrice M_0 en M_1 , *i.e.* la somme de ces petits mouvements de translation et de rotation, peut être ici approximée par un mouvement composé seulement d'une translation et d'une rotation.

Alors, le vecteur T associé à la translation est donné par

$$T = T_1 - T_0, \quad (4.54)$$

et la matrice R associée à la rotation par

$$R = R_0^{-1} \times R_1. \quad (4.55)$$

A cette matrice de rotation est bien évidemment associée une infinité de couples (vecteur, angle). Nous proposons d'utiliser ici le couple ayant l'angle le plus petit en valeur absolue. La méthode pour extraire ce couple de la matrice R est donnée par exemple dans [Eberly, 2001]. Nous associons ainsi à la matrice R , une rotation de vecteur \vec{u} et d'angle α .

En considérant les vitesses de translation et de rotation constantes, la matrice $M(t)$ est donnée par

$$T(t) = T_0 \left(\frac{t_1 - t}{t_1 - t_0} \right) + T_1 \left(\frac{t - t_0}{t_1 - t_0} \right), \quad (4.56)$$

et

$$R(t) = R_0 \times R(\vec{u}, \alpha(t)), \quad (4.57)$$

où $R(\vec{u}, \alpha(t))$ est la matrice associée à la rotation de vecteur \vec{u} et d'angle $\alpha(t)$, avec

$$\alpha(t) = \alpha\left(\frac{t - t_0}{t_1 - t_0}\right). \quad (4.58)$$

4.5.1.2 Cas des espèces de type `Species2D`

Nous rappelons que les espèces moléculaires de type `Species2D` étant représentées par un disque, nous ne simulons pas leurs mouvements de rotation. La trajectoire à interpoler est alors seulement composée d'un mouvement de translation. Ainsi, nous présentons comment ceci est implémenté dans notre modèle, quand la translation se fait soit sur une surface plane, soit sur une surface sphérique.

Cas d'une surface plane

Le cas d'un mouvement de translation sur une surface plane est trivial. Ainsi, en supposant la vitesse constante, nous obtenons pour la matrice $M(t)$

$$T(t) = T_0\left(\frac{t_1 - t}{t_1 - t_0}\right) + T_1\left(\frac{t - t_0}{t_1 - t_0}\right), \quad (4.59)$$

et

$$R(t) = R_0. \quad (4.60)$$

Cas d'une surface sphérique

Notons \vec{T}_Z , le vecteur de coordonnées

$$\vec{T}_Z = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ R_S \end{bmatrix}.$$

Nous avons vu, dans la section 4.3.2, que la translation associée au mouvement brownien d'une espèce de type `Species2D` sur une surface sphérique est reproduite dans notre modèle par la composition de trois transformations, à savoir :

- une translation de vecteur $-\vec{T}_Z$,
- une rotation d'angle α et de vecteur \vec{u} ,
- une translation de vecteur \vec{T}_Z .

Nous rappelons que celles-ci sont exprimées dans le repère local à l'espèce. L'interpolation consiste tout d'abord à obtenir les valeurs de l'angle α et du vecteur \vec{u} . Ces paramètres sont extraits de la matrice de rotation R , donnée par

$$R = R_0^{-1} \times R_1,$$

en utilisant par exemple, comme précédemment, la méthode décrite dans [Eberly, 2001]. Soit $R(\vec{u}, \alpha(t))$, la matrice associée à la rotation de vecteur \vec{u} et d'angle $\alpha(t)$ donné par

$$\alpha(t) = \alpha\left(\frac{t - t_0}{t_1 - t_0}\right). \quad (4.61)$$

Alors la matrice $M(t)$ s'obtient de la manière suivante :

$$M(t) = M_0 \times \left[\begin{array}{ccc|c} \left[\begin{array}{c} R(\vec{u}, \alpha(t)) \end{array} \right] & & & \left[\begin{array}{c} \vec{T}_Z (R(\vec{u}, \alpha(t)) - \text{Id}) \end{array} \right] \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right].$$

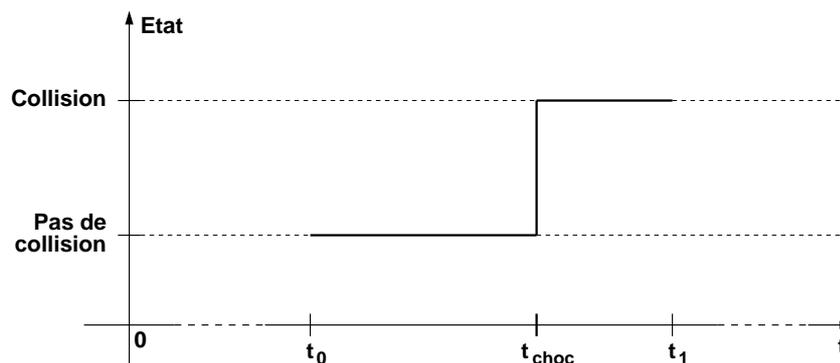


FIGURE 4.10 – **Gestion des collisions : principe.** Suite à son déplacement, l'espèce moléculaire passe d'un état de non-collision à l'instant t_0 à un état de collision à l'instant t_1 . La date t_{choc} représente l'instant où l'espèce ne possède qu'un seul point de contact avec le ou les objets avec qui elle collisionne, et est ainsi la date où elle bascule d'un état vers l'autre.

4.5.2 Calcul de la date du choc

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré comment interpoler les trajectoires de nos différentes espèces moléculaires, entre un instant t_0 où elles ne sont en contact avec aucune autre espèce ou aucun élément géométrique de l'environnement, et un instant t_1 où elles sont en collision avec l'un ou plusieurs d'entre eux. Le but de cette section étant de gérer ces chevauchements, ce paragraphe présente une méthode qui détermine la date du choc t_{choc} en utilisant les matrices d'interpolation $M(t)$ développées dans le paragraphe précédent. La méthode décrite ici s'applique à chaque espèce, qu'elle soit de type `Species3D` ou de type `Species2D`.

A la date t_0 , l'espèce moléculaire n'est pas en collision. Suite à son déplacement, elle se trouve à la date t_1 en intersection avec un ou plusieurs autres éléments de l'environnement. Mais avant de chevaucher ceux-ci, elle a été un instant dans un état où elle ne possédait qu'un seul point de contact avec le ou les objets qu'elle collisionne. C'est à cette date t_{choc} , que l'espèce moléculaire passe de l'état de non-collision à l'état de collision[⊙], et c'est celle-ci que nous cherchons ici à calculer. Ce mécanisme est illustré sur la figure 4.10.

Dans la section 4.4, nous avons développé des méthodes attestant de l'état de contact de l'espèce. Plus exactement, selon la valeur de la matrice M associée à la position et l'orientation de celle-ci, ces méthodes indiquent si oui ou non elle est en intersection. Ainsi, connaissant la matrice d'interpolation $M(t)$, il est possible de mettre en évidence l'état de collision de l'espèce à l'instant t , quand t est compris dans l'intervalle $[t_0; t_1]$. C'est pourquoi, nous proposons d'utiliser l'approche dichotomique suivante pour déterminer la valeur de la date t_{choc} .

Soit $t_a \in [t_0; t_1]$, une date à laquelle l'espèce n'est pas en collision, soit $t_b \in [t_0; t_1]$, une date à laquelle l'espèce est en collision, et enfin soit t_i , une date quelconque dans l'intervalle $[t_0; t_1]$. Nous initialisons tout d'abord ces variables par

$$\begin{aligned} t_a &\leftarrow t_0 \\ t_b &\leftarrow t_1 \\ t_i &\leftarrow (t_a + t_b)/2 \end{aligned}$$

L'étape suivante consiste à évaluer la matrice d'interpolation $M(t)$ pour $t = t_i$, puis à tester les collisions compte-tenu de cette matrice et de la forme géométrique de l'espèce moléculaire. Si ce test

[⊙]Nous supposons donc ici que, durant l'intervalle de temps $[t_0; t_1]$, l'espèce n'est soumise qu'à une seule et unique collision avec un ou plusieurs autres objets.

est positif, alors

$$\begin{aligned} t_a &\leftarrow t_0 \\ t_b &\leftarrow t_i \\ t_i &\leftarrow (t_a + t_b)/2 \end{aligned}$$

Si le test est négatif, nous avons

$$\begin{aligned} t_a &\leftarrow t_i \\ t_b &\leftarrow t_1 \\ t_i &\leftarrow (t_a + t_b)/2 \end{aligned}$$

Cette procédure est répétée n fois, afin que l'erreur numérique obtenue soit inférieure à l'erreur ϵ imposée par l'utilisateur. Le nombre d'itérations n est alors donné par

$$n = E \left(\frac{\ln(t_1 - t_0) - \ln \epsilon}{\ln 2} + 1 \right),$$

où $E(x)$ désigne la partie entière de x . Au final, la valeur retenue pour t_{choc} est celle de t_a [Ⓒ], et l'espèce est positionnée et orientée selon la matrice $M(t_{choc})$. Cet algorithme est résumé sur la figure 4.11.

Dans cette section, nous avons décrit comment sont gérées les collisions entre les différents objets 3D de l'environnement. La technique proposée consiste à interpoler les trajectoires suivies par les espèces en utilisant le caractère fractal du mouvement brownien, puis à déterminer le couple position et orientation de l'espèce au moment du choc par une approche dichotomique. La méthode obtenue est à la fois précise et efficace. Une fois la collision gérée, l'espèce est susceptible de réagir avec l'élément qu'elle a collisionné *via* un schéma bimoléculaire. La section suivante décrit comment ceci est traité dans notre modèle.

4.6 Réaction bimoléculaire

Nous présentons dans cette section comment sont simulées, dans notre modèle, les réactions du type



où k est la constante cinétique de la réaction qui s'exprime en $M^{-1} \cdot s^{-1}$.

Pour qu'une telle réaction se produise, il faut avant tout que les deux réactifs aient collisionné. Nous supposons donc ici que les réactifs A et B sont bien entrés en contact. Le principe de notre méthode est alors, compte-tenu de cette collision, de décider si la réaction a effectivement lieu ou non.

 Nous avons développé dans la section 4.4 des techniques pour détecter les collisions, et dans la section 4.5 des techniques pour les gérer. Nous savons donc détecter et gérer les collisions entre les espèces de type `Species3D`, entre les espèces de type `Species2D`, et entre les espèces de type `Species3D` et les objets de type `Surface`. Nous n'avons néanmoins pas décrit le cas d'une collision entre une espèce de type `Species3D` et une espèce de type `Species2D`. Nous savons toutefois attester de la collision entre une espèce de type `Species3D` et d'un objet de type `Surface`, ainsi qu'amener ceux-ci dans une configuration où ils n'ont plus qu'un seul point de contact. Les espèces de type `Species2D` diffusent dans le plan de surface, ainsi tester une collision entre une espèce de type `Species3D` et une espèce de type `Species2D`, revient à comparer la distance sur la surface entre le point de contact entre l'espèce de type `Species3D` et l'objet de type `Surface`, et la valeur du rayon du disque associé à l'espèce de

[Ⓒ] Ainsi, l'espèce n'est pas, numériquement parlant, en collision.

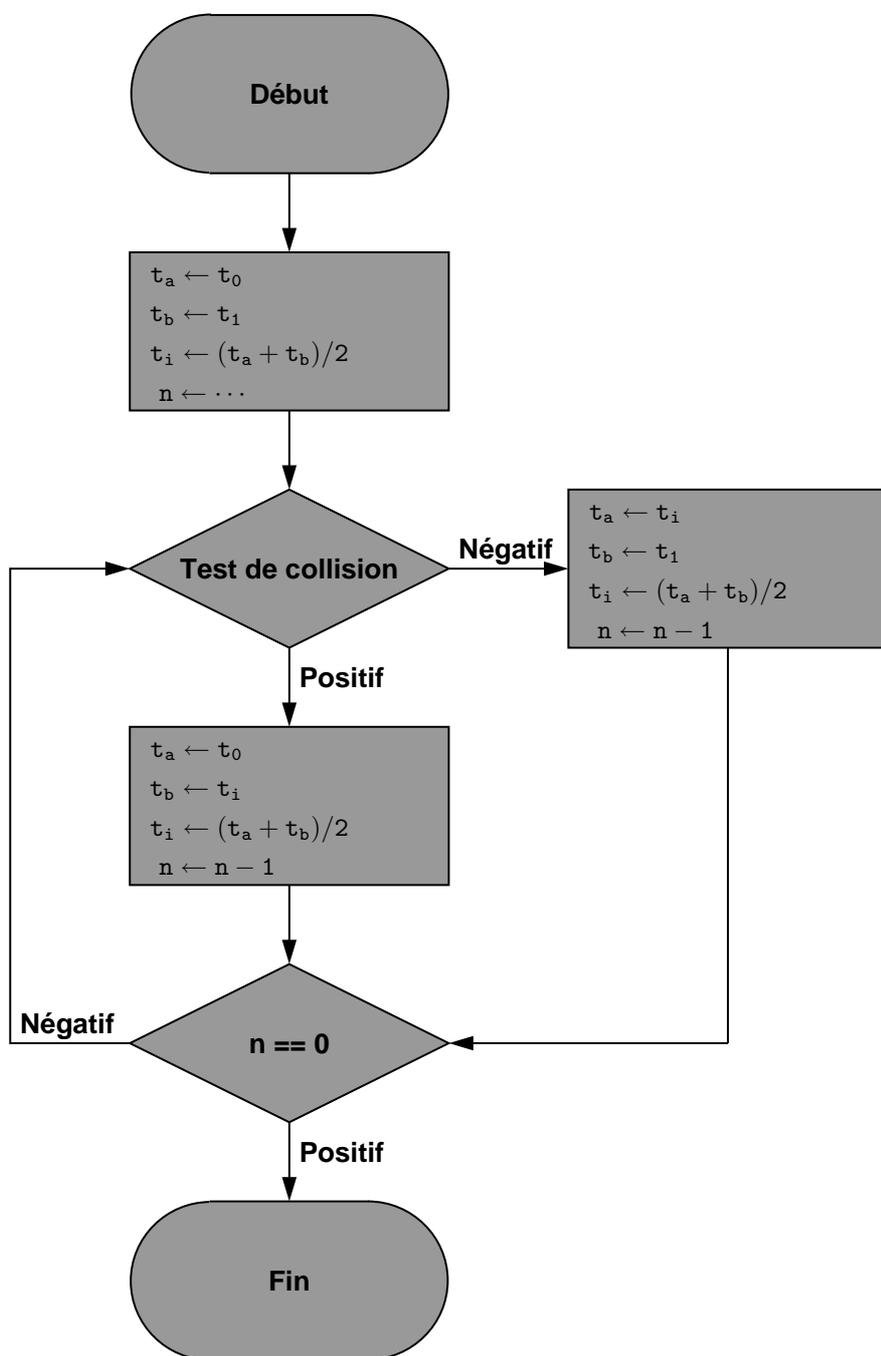


FIGURE 4.11 – **Gestion des collisions : algorithme.** Les collisions sont gérées en utilisant une méthode dichotomique qui détermine après n itérations, la date du choc $t_{choc} = t_a$.

type `Species2D`. Si cette distance est inférieure à ce rayon, alors les deux espèces sont en collision et inversement.

Nous présentons tout d'abord la théorie associée à notre méthode, qui recourt à celle des réactions contrôlées par la diffusion développée par von Smoluchowski [1917], pour en décrire ensuite l'algorithme.

4.6.1 Théorie

Nous avons vu dans la section 1.1.5 qu'une réaction bimoléculaire pouvait être décomposée en deux étapes élémentaires :

- un processus de transport qui va amener les deux réactifs à se rencontrer et à collisionner ;
- la réaction en elle-même, *i.e.* la transformation des réactifs en produits.

Quand l'étape cinétiquement limitante est le processus de transport, la réaction est dite contrôlée par la diffusion. Selon la théorie développée par von Smoluchowski [1917], la constante k de la réaction (4.62) peut dans ce cas être approchée par la constante k_{smol} , donnée par

$$k_{smol} = 4\pi(D_A + D_B)(r_A + r_B)N_A, \quad (4.63)$$

où :

- D_A et D_B sont respectivement les coefficients de diffusion des espèces A et B ;
- r_A et r_B sont respectivement les rayons des espèces A et B supposées de forme sphérique.

Cette théorie suppose que toutes les collisions entre les espèces A et B sont productives, *i.e.* induisent une réaction. Ainsi, la constante k_{smol} quantifie la contribution du processus de transport à la réaction dans sa globalité. C'est pourquoi, le ratio k/k_{smol} doit être un bon indicateur du pourcentage de collision induisant une réaction.

Soit R , l'événement « suite à une collision, la réaction R a lieu ». Nous avons alors

$$P(R) = \frac{k}{k_{smol}}. \quad (4.64)$$

Ainsi, l'équation (4.64) approxime la probabilité que, suite à une collision, la réaction (4.62) ait lieu.

4.6.2 Algorithme

De la constante k de la réaction, des coefficients de diffusion et des rayons des espèces A et B, nous déduisons donc la probabilité que la réaction (4.62) se produise suite à une collision. Cette probabilité est donnée dans l'équation (4.64).

Soit à nouveau R , l'événement « suite à une collision, la réaction R a lieu », et soit \bar{R} , l'événement « suite à une collision, la réaction R n'a pas lieu ». Soit X , un nombre réel généré aléatoirement, et qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$. Nous avons

$$\begin{aligned} P(0 \leq X < P(R)) &= P(R) \\ P(P(R) \leq X < 1) &= P(\bar{R}) \end{aligned} \quad (4.65)$$

Ainsi, l'événement qui prend place est déterminé selon la valeur de X ; ceci s'opère de la manière suivante

Si $0 \leq X < P(R) \Rightarrow$ Réaction R

Si $P(R) \leq X < 1 \Rightarrow$ Pas De Réaction

Ainsi, la variable aléatoire associée aux événements R et \bar{R} suit une loi de Bernoulli.

En résumé, l'équation (4.64) donne la probabilité que la réaction R se produise suite à une collision entre une espèce A et une espèce B . Lorsque cet événement a effectivement lieu, un nombre aléatoire X , qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$, est généré puis comparé à la probabilité (4.64). Si X est strictement plus petit que cette probabilité, la réaction se produit, et sinon, celle-ci n'a pas lieu.

4.7 Discussion

Nous avons vu dans la section 2.2.6, que les méthodes numériques typiquement utilisées pour la modélisation et la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette dernière. C'est pourquoi, nous avons développé dans ce chapitre, un modèle qui rend possible ce nouveau type d'expérimentation.

Pour cela, nous avons proposé un système multi-agents, où chaque agent, réactif et autonome, représente une espèce moléculaire. Ces espèces sont présentes au sein d'un volume, qui peut éventuellement être composé de surfaces caractérisant les éléments géométriques de l'environnement. Deux types d'espèces ont alors été définis :

- les espèces de type `Species3D`, qui diffusent en trois dimensions dans le volume ;
- les espèces de type `Species2D`, qui diffusent en deux dimensions sur une surface.

Les espèces de type `Species3D` ont pour forme géométrique l'ellipsoïde, tandis que les espèces de type `Species2D` sont représentées par un disque. Elles peuvent en outre réagir selon des schémas unimoléculaire ou bimoléculaire.

Dans la section 2.2.1, nous avons vu que les espèces moléculaires sont classiquement définies par des points. Ayant représenté celles-ci par soit des ellipsoïdes, soit des disques, nous sommes dans cette thèse, allés plus loin dans leur modélisation géométrique.

Associer l'ellipsoïde à la forme tridimensionnelle d'une espèce moléculaire en solution est un bon compromis. En effet, la plupart d'entre elles ont une géométrie qui s'approche bien par ce type de surface quadrique, et celle-ci reste peu coûteuse à simuler, à la fois dans le mouvement brownien et dans la détection de collision.

Les espèces moléculaires qui diffusent en deux dimensions sur une surface ont pour forme géométrique le disque. Ce choix est bien plus discutable. En effet, ces espèces ont normalement une géométrie tridimensionnelle. Néanmoins, l'idée était de représenter les espèces qui diffusent en trois dimensions par un objet 3D, et les espèces qui diffusent en deux dimensions par un objet 2D ; ceci facilite ici les calculs. En outre, le disque reste quand même une meilleure approximation que le point.

Les agents espèces moléculaires, qu'ils soient de type `Species3D` ou de type `Species2D`, obéissent tous au même algorithme, donné sur la figure 4.2. Nous avons détaillé point par point les différentes étapes le composant, et nous discutons ci-après chacune d'entre elles. Notons que celles-ci sont pour la plupart fondées sur la génération de nombres aléatoires, étant donné que les phénomènes qu'elles reproduisent admettent un modèle théorique stochastique à l'échelle microscopique.

4.7.1 Réaction unimoléculaire

La section 2.2.3 a montré qu'à l'échelle microscopique les réactions unimoléculaires sont simulées par le même algorithme. Celui-ci consiste tout d'abord à calculer les probabilités des différents

événements, *i.e.* les probabilités que telles ou telles réactions aient lieu, ainsi que la probabilité qu'aucune d'entre elles ne se produise. Il consiste ensuite à générer un nombre aléatoire qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$, et selon la valeur de celui-ci, à déterminer l'événement qui prend place. Nous avons inclus cet algorithme dans notre modèle.

Les performances de celui-ci peuvent être améliorées par l'utilisation de tables[Ⓒ] calculées à l'initialisation de la simulation. Compte-tenu de l'aspect interactif de l'expérimentation *in virtuo*, *i.e.* la modification en ligne des paramètres de la simulation par l'utilisateur, cette méthode n'est plus forcément optimale dans ce contexte. C'est pourquoi, elle n'est pas implémentée dans notre modèle.

4.7.2 Mouvement brownien

Nous avons développé des méthodes informatiques pour la simulation du mouvement brownien en trois dimensions d'un ellipsoïde, et en deux dimensions d'un disque. Le mouvement brownien de l'ellipsoïde se fait en translation ainsi qu'en rotation, tandis que le mouvement brownien du disque ne se fait qu'en translation.

Nous avons ainsi proposé un algorithme pour la simulation du mouvement brownien de ces formes géométriques. Celui-ci consiste à déterminer la matrice de transformation associée à un pas de la marche aléatoire, puis à appliquer celle-ci à la forme géométrique afin qu'elle effectue ce pas. La procédure est répétée n fois, pour reproduire le mouvement brownien de l'espèce sur un intervalle de temps de longueur $\Delta t = n\delta t$. Notre algorithme est en outre dit *exact*, car il dérive directement du modèle de marche aléatoire du mouvement brownien indépendamment décrit par Einstein et Smoluchowski, *cf.* section 1.2.2.

Bien qu'une attention particulière ait été apportée quant à l'implémentation de l'algorithme précédent, son exécution reste néanmoins relativement lente[Ⓓ]. Ainsi, nous avons proposé une optimisation de ce dernier, utilisant des approximations données par la théorie du mouvement brownien, mais au prix d'une perte de précision numérique. Ce nouvel algorithme consiste à générer, pour chacune des variables aléatoires associées à un des mouvements de translation ou de rotation, un nombre aléatoire donné par une distribution gaussienne de moyenne nulle et de variance $2D_i\Delta t$ où, selon la forme géométrique de l'espèce moléculaire, $i = x, y, z, \theta_x, \theta_y$ ou θ_z , ou $i = x$ ou y . Cet algorithme reproduit ainsi le mouvement brownien des espèces moléculaires durant le même intervalle de temps que le précédent, mais nécessite largement moins de calculs : le gain dans les performances est alors évident.

Cet algorithme est similaire à ceux utilisés dans les outils cités dans la section 2.2, pour reproduire le mouvement brownien des espèces moléculaires ; *i.e.* pour opérer une marche aléatoire. En effet, ils consistent tous à générer un ou plusieurs nombres aléatoires de distribution gaussienne qui déterminent alors le déplacement qu'opère l'espèce moléculaire. En revanche, dans ces outils, les espèces sont représentées par des points et leur mouvement brownien n'est alors conséquemment composé que d'un mouvement de translation. Notre modèle va non seulement plus loin dans la représentation géométrique des espèces, mais tient aussi compte de toutes les composantes de leur mouvement brownien, *i.e.* il simule le mouvement brownien de rotation, au moins pour les espèces ayant pour forme l'ellipsoïde.

Plusieurs algorithmes simulant le mouvement brownien dans l'espace de particules rigides, et de formes géométriques arbitraires, ont été décrits ; *e.g.* [Allison, 1991; Fernandes et García de la Torre, 2002]. Ceux-ci dérivent de la théorie proposée par Brenner [1965, 1967]; Happel et Brenner [1991]. Ces algorithmes reproduisent ainsi les mouvements browniens de translation et de rotation de la particule dans l'espace, et ce quelle que soit sa géométrie. Le déplacement durant un intervalle de temps Δt est alors composé de trois translations selon les axes de la particule, et de trois rotations autour de ces

[Ⓒ] Voir par exemple [Knuth, 1998].

[Ⓓ] C'est certainement pourquoi, des algorithmes simulant le mouvement brownien à ce degré de précision sont quasi-introuvables dans la littérature.

axes. En tant que perspective, nous pouvons alors envisager d'inclure ceux-ci dans notre modèle, afin que les formes géométriques des espèces moléculaires ne soient plus par exemple limitées à l'ellipsoïde.

Nous pouvons en revanche remarquer que ces algorithmes appliquent les trois rotations dans un ordre prédéterminé et arbitraire. Or, comme nous l'avons mentionné dans la section 4.3.2, ceci introduit un biais et des erreurs numériques par rapport au vrai mouvement de rotation. Pour résorber ce problème, nous avons proposé de représenter les trois rotations autour des axes de la particule par une seule rotation définie par :

- un vecteur ayant pour coordonnées les angles des trois rotations autour des axes,
- un angle donné par la norme du vecteur précédent.

En parallèle de nos travaux, Beard et Schlick [2003] ont aussi traité cette question. Ainsi, en suivant un raisonnement complètement différent, ils sont arrivés à la même conclusion, à savoir que pour faire disparaître le biais, les trois rotations autour des axes de la particule peuvent être représentées par une seule rotation, celle définie précédemment. Ces résultats tendent ainsi à confirmer la validité de notre algorithme.

4.7.3 Détection de collision

Les méthodes de détection de collision que nous avons développées dans ce chapitre permettent de savoir si oui ou non des espèces de type `Species3D`, des espèces de type `Species2D`, et des espèces de type `Species3D` et des objets de type `Surface`, sont en contact.

Les espèces de type `Species3D` ont pour forme géométrique l'ellipsoïde. Ainsi, pour attester du contact entre deux de ces formes, nous avons repris les travaux de Wang *et al.* [2001, 2004], auxquels nous avons apportés quelques optimisations. Malgré celles-ci, le calcul de collision reste coûteux, c'est pourquoi nous avons utilisé la technique des volumes englobants pour l'accélérer. Nous avons ainsi choisi les boîtes englobantes orientées pour approximer nos ellipsoïdes, et utilisé l'algorithme proposé par Gottschalk *et al.* [1996] pour tester l'état d'intersection. Les performances du calcul global de collision s'en trouvent nettement améliorées.

Nous aurions pu choisir la sphère comme volume englobant pour nos ellipsoïdes. En effet, la détection de collision entre sphères est plus efficace en terme de temps de calcul que celle entre boîtes englobantes orientées. Cependant, l'approximation géométrique est bien plus grossière qu'avec ces dernières, qui proposent quand même une détection de collision rapide d'exécution [Gottschalk *et al.*, 1996]. Des tests comparatifs de performances indiqueraient quel est le meilleur volume englobant : ceci peut alors être envisagé en tant que perspective.

De manière similaire aux outils cités dans la section 2.2, nous avons maillé l'espace afin de diminuer le nombre de tests de collision, et ainsi améliorer les performances de calcul. L'algorithme utilisé est celui implémenté dans la bibliothèque ARÉVI [Harrouet *et al.*, 2006].

Selon le système à modéliser, plusieurs types de maillage peuvent être envisagés, chacun étant défini par un algorithme particulier ; les références [Lin et Gottschalk, 1998; Lin et Manocha, 2004] fournissent par exemple un état de l'art de ces algorithmes. Nous n'avons pas ici réfléchi à l'algorithme optimal concernant notre système : ce travail peut donc être envisagé en tant que perspective.

4.7.4 Gestion des collisions

La gestion des collisions élimine les chevauchements entre les différents objets 3D. Pour cela, nous avons proposé une méthode dans laquelle les trajectoires suivies par les différentes espèces moléculaires sont interpolées en utilisant le caractère fractal du mouvement brownien. Le couple position et orientation de l'espèce au moment du choc est ensuite déterminé par une approche dichotomique.

De nombreuses méthodes sont disponibles dans la littérature pour l'interpolation des mouvements de translation et rotation d'objets 3D dans l'espace, voir par exemple [Jüttler et Wagner, 2002]. Celles-ci sont certainement plus précises que celle décrite dans ce chapitre. Néanmoins, notre méthode est à la fois fidèle à la théorie, et rapide en terme d'exécution.

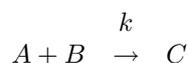
Nous n'avons pas trouvé de références bibliographiques décrivant des méthodes pour la gestion des collisions d'ellipsoïdes en mouvement ; c'est pourquoi nous avons proposé ici notre approche dichotomique. Dans le cas de disques en mouvement de translation sur une surface, la position et l'orientation exactes des disques au moment du choc peuvent être facilement obtenues. Néanmoins, par souci d'homogénéité, nous avons à nouveau utilisé l'approche dichotomique.

Notre méthode est en revanche fondée sur l'hypothèse qu'entre l'instant où l'espèce entame son déplacement, et l'instant auquel elle le termine, elle n'est soumise qu'à une seule et unique collision avec un ou plusieurs autres objets 3D de l'environnement. Ceci est bien évidemment faux dans la réalité, bien que très rarement toutefois. Pour être sûr de ne rater aucune collision sur la trajectoire, il faudrait effectuer un test de collision avec tous les objets voisins sur l'ensemble de la trajectoire suivie par l'espèce ; ceci requiert beaucoup trop de calculs par rapport au gain dans la précision. Ainsi, avec un pas de temps bien choisi, l'hypothèse précédemment définie apporte précision et rapidité d'exécution.

4.7.5 Réaction bimoléculaire

Pour qu'une réaction bimoléculaire ait lieu, il faut que les deux réactifs collisionnent. Cette collision induit la transformation des réactifs en produits selon une certaine probabilité. Celle-ci s'obtient généralement à partir de la constante cinétique de la réaction.

Nous avons conséquemment proposé un algorithme pour simuler ce type de réaction. Nous nous sommes néanmoins limités au schéma



i.e. dans le cas d'un produit unique. Nous n'avons donc pas traité le cas de deux ou plusieurs produits ; ce travail peut alors être envisagé en tant que perspective.

Dans notre modèle, nous utilisons la théorie des réactions contrôlées par la diffusion, élaborée par von Smoluchowski [1917], pour calculer la probabilité de la réaction. En effet, celle-ci est déduite du ratio entre la constante cinétique mesurée expérimentalement, et la constante cinétique théorique obtenue si l'on traite la réaction comme étant contrôlée par la diffusion. Le résultat de la comparaison entre cette probabilité et un nombre aléatoire qui suit la loi uniforme sur l'intervalle $[0; 1[$, indique si oui ou non la réaction se produit.

Les outils cités dans la section 2.2 utilisent le même algorithme. La différence réside dans le calcul de la probabilité de la réaction. Chacun de ces outils propose sa méthode, mais celle définie ici reste la plus simple et certainement la plus rapide d'exécution.

Conclusion

A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement reproduite par des marches aléatoires. Néanmoins, la section 2.2.6 a conclu que les méthodes informatiques typiquement utilisées dans ces simulations ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette dernière. Dans ce mémoire, nous soutenons la thèse inverse, c'est pourquoi nous avons proposé dans ce chapitre un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique.

Nous avons tout d'abord donné un aperçu général de notre système multi-agents, dans lequel chaque agent représente une espèce moléculaire. Ces espèces sont soumises à des phénomènes tels les

réactions unimoléculaires, le mouvement brownien, les collisions et les réactions bimoléculaires ; nous avons alors successivement décrit comment ceux-ci sont reproduits dans notre modèle. Une discussion de notre approche a en outre clos ce chapitre.

Ce modèle est illustré sur l'exemple de l'activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase dans le chapitre 6.

Troisième partie

**Exemple d'application : la
coagulation du sang**

Chapitre 5

Exemple macroscopique

Résumé – Dans ce chapitre, nous illustrons le modèle développé dans le chapitre 3, qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, sur un exemple applicatif : le test du temps de Quick (TQ) – test *in vitro* de routine utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase. Nous proposons tout d'abord un modèle mathématique du TQ qui s'exprime au moyen d'un système d'EDO. Nous comparons alors les résolutions numériques de ce système par les méthodes *in silico* aux résolutions numériques par les méthodes *in virtuo*. Les résultats de ces différentes comparaisons vérifient parfaitement la convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux des méthodes *in virtuo*, convergence décrite dans le chapitre 3. Notre modèle mathématique du TQ est en outre validé expérimentalement en confrontant d'abord les TP mesurés *in vitro* aux TP simulés *in virtuo* de 50 patients, puis ensuite les TP et les INR mesurés *in vitro* aux TP et INR simulés *in virtuo* de 10 patients traités par antagonistes de la vitamine K.

Introduction

À l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement décrite par un système d'EDO dont la solution est approchée par le biais d'une méthode numérique. Cependant, la section 2.1.4 a démontré que les méthodes numériques classiquement utilisées pour résoudre ces systèmes d'EDO ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette dernière. C'est pourquoi nous avons proposé dans le chapitre 3 un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Ce chapitre a pour but d'illustrer ce modèle sur l'exemple du test du temps de Quick, test *in vitro* de routine utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase.

Pour cela, après une description du principe de ce test, nous en proposons un modèle mathématique fondé sur un système d'EDO. Celui-ci est alors résolu à la fois par les méthodes classiques ainsi que par les méthodes développées dans le chapitre 3 afin de les comparer. Enfin, nous confrontons notre modèle à des mesures expérimentales.

5.1 Principe du test du temps de Quick

Le test du *temps de Quick*[Ⓔ] (TQ) [Poller, 2000] est l'un des tests les plus utilisés dans le domaine du diagnostic en hémostase. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation plasmatique et permet le dépistage d'une éventuelle anomalie des facteurs I, II, V, VII ou X.

Pour cela, l'échantillon sanguin du patient est prélevé sur citraté de sodium – neutralisation du calcium pour empêcher une éventuelle activation de la coagulation – puis centrifugé – pour éliminer les diverses cellules sanguines et ainsi obtenir du plasma. Le plasma ainsi obtenu est ensuite placé dans un tube où la coagulation est activée par l'ajout de calcium et de *thromboplastine* (extrait animal d'origine bovine, lapine ou humaine, essentiellement composé de facteur tissulaire (FT) et de phospholipides). Le temps de formation du caillot est alors mesuré; il est en général de l'ordre de 12 secondes pour une personne saine. Le temps de Quick est donc le temps nécessaire à la formation d'un caillot dans un plasma où la coagulation a été activée par du calcium et de la thromboplastine.

Les anomalies détectées *via* ce protocole se traduisent par un allongement du temps de Quick; le test révèle donc une diminution de la concentration ou une baisse de l'activité des facteurs I, II, V, VII ou X. On n'observe que très rarement un raccourcissement du temps de Quick et seulement dans des situations bien particulières, *e.g.* activation de la coagulation lors du prélèvement.

Toutefois le diagnostic ne s'exprime pas sur la valeur du temps de Quick; en effet, du fait de la grande diversité des automates de mesures et des réactifs, un même patient n'aura pas le même temps de coagulation d'un laboratoire à l'autre. Plusieurs méthodes ont donc été développées afin d'homogénéiser les résultats [Poller, 2000] :

- la méthode du pourcentage d'activité,
- la méthode de l'index,
- la méthode du ratio,
- ...

En France, c'est la méthode du pourcentage d'activité qui est classiquement utilisée. Le temps de Quick en secondes y est converti en *taux de prothrombine*[Ⓕ] (TP) en pourcentage par le protocole suivant :

- i. le temps de Quick d'un plasma sain est mesuré;
- ii. ce plasma est ensuite dilué de moitié, puis son temps de Quick mesuré;
- iii. on réitère le processus en diluant à nouveau le plasma initial mais cette fois-ci au tiers;
- iv. on réitère une dernière fois le processus en diluant le plasma initial au quart.

Au final, quatre couples (dilution, temps de Quick) sont obtenus. Ces quatre points sont placés sur un graphe avec en abscisse l'inverse de la dilution ($1/100\% = 1$, $1/50\% = 2$, $1/33\% = 3$, $1/25\% = 4$) et en ordonnée le temps de Quick en secondes. Ils définissent alors une droite que l'on appelle *droite de Thivolle* : *via* cette droite d'étalonnage, le temps de Quick en secondes est converti en taux de prothrombine en pourcentage, comme l'illustre la figure 5.1. C'est sur ce taux de prothrombine que les médecins vont exprimer leur diagnostic : le patient est considéré sain lorsque le TP est dans la fenêtre 70 – 100 %, une valeur inférieure à 70 % révèle une anomalie.

Du fait de sa grande sensibilité vis-à-vis des facteurs II, VII et X, le test du temps de Quick est particulièrement adapté au suivi et à la surveillance des traitements par *antagonistes de la vitamine K* (AVK) [Poller, 2000].

[Ⓔ]Le test tire son nom de son inventeur, Armand J. Quick. A l'origine, il a décrit le test comme révélateur d'un défaut dans la coagulation des nouveau-nés et d'ictère obstructif.

[Ⓕ]A l'origine, Armand J. Quick pensait que son test n'était sensible qu'à la prothrombine; ainsi une mesure du temps de coagulation *via* son protocole représentait, selon lui, une mesure directe de la concentration en prothrombine, d'où le nom « taux de prothrombine ».

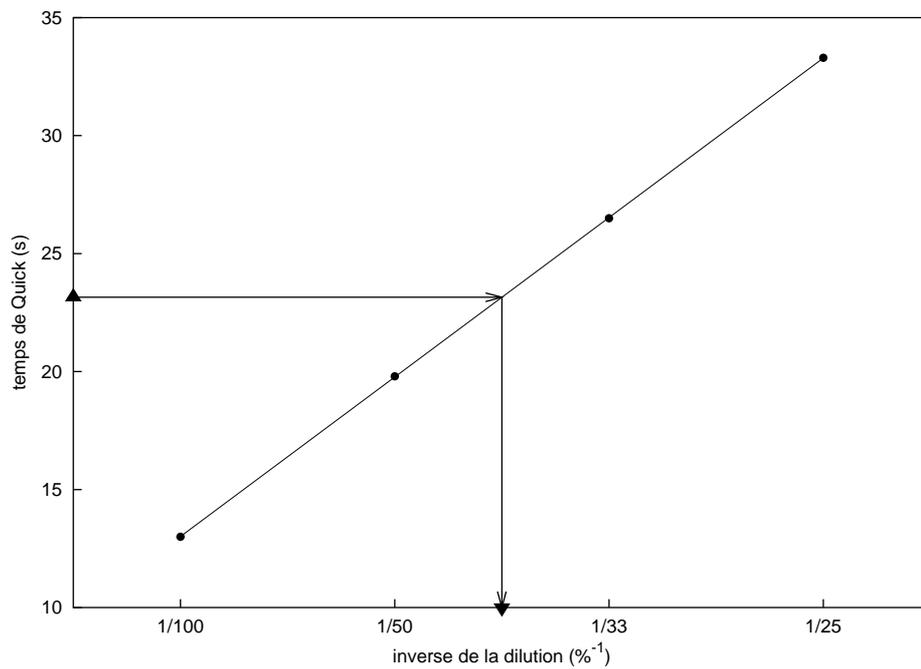


FIGURE 5.1 – **La droite de Thivolle.** La figure illustre la méthode du pourcentage d'activité qui permet l'homogénéisation des résultats du test du temps de Quick. L'axe des abscisses représente les inverses des dilutions d'un plasma sain, l'axe des ordonnées les temps de Quick associés. Quatre couples (inverse de la dilution, temps de Quick) (●) sont placés sur le graphe. Ils définissent une droite, la droite de Thivolle : cette droite permet la conversion du temps de Quick en secondes (▲) en taux de prothrombine en pourcentage (▼).

La vitamine K est un nutriment indispensable à l'activité biologique de certaines protéines de la coagulation, appelées facteurs vitamine K-dépendants[Ⓣ]. Les traitements par AVK installent un déficit de cette vitamine, les facteurs vitamine K-dépendants voient donc leur synthèse diminuée : il en résulte un effet anticoagulant.

Les AVK sont ainsi prescrits pour éviter la constitution ou l'extension d'une thrombose[Ⓣ]. Cependant la posologie est très difficile à déterminer : en effet, chaque malade réagit de manière extrêmement différente au traitement, les causes de la variation pouvant être dues à des interactions médicamenteuses, génétiques, alimentaires, l'âge, le poids, ... Ainsi un sous-dosage ré-instaurerait un risque thrombotique tandis qu'un surdosage impliquerait un risque hémorragique : c'est pourquoi il est indispensable que le traitement soit suivi et surveillé à l'aide d'examens biologiques. Le temps de Quick étant particulièrement sensible aux facteurs II, VII, X (facteurs vitamine K-dépendants), ceci le rend parfaitement adapté à cette fonction.

Toujours dans un effort de standardisation des résultats, le suivi et la surveillance des traitements AVK s'expriment en « *International Normalized Ratio* » (INR) dont l'expression est donnée dans l'équation (5.1).

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{temps malade}}{\text{temps témoin}} \right)^{\text{ISI}} \quad (5.1)$$

Le temps malade est le temps de Quick du patient. Le temps témoin est la moyenne des temps de Quick d'un ensemble de plasmas sains. Il est propre à chaque laboratoire et est mesuré à chaque changement de lot de thromboplastine sur un minimum de 20 adultes en bonne santé (50-100 sont cependant recommandés). Chaque lot de thromboplastine doit aussi être calibré par rapport à une norme internationale de haute sensibilité. L'« *International Sensivity Index* » (ISI) reflète cette calibration du lot de thromboplastine par rapport à la thromboplastine dite de référence où l'ISI a été choisi arbitrairement égal à un. L'intérêt de l'ISI est toujours d'homogénéiser les résultats d'un laboratoire à l'autre. Il indique aussi la sensibilité de la thromboplastine : plus l'ISI est proche de un meilleure est la sensibilité, et inversement.

Les zones d'efficacité biologique des traitements par AVK ont un INR de 2 à 3 pour une anticoagulation d'intensité moyenne et un INR de 3 à 4.5 pour une anticoagulation d'intensité élevée.

Dans la section suivante, nous proposons un modèle numérique du test du temps de Quick.

5.2 Modèle numérique du test du temps de Quick

La figure 5.2 illustre le schéma réactionnel de notre modèle du temps de Quick.

Dans les conditions expérimentales classiques, seul un déficit de la concentration ou une baisse de l'activité des facteurs I, II, V, VII ou X implique une variation du temps de Quick ; ainsi seules ces protéines et leurs interactions, mutuelles ou avec la thromboplastine, sont prises en compte dans le modèle.

La thromboplastine ainsi que le calcium sont ajoutés en excès dans le tube ; dans ces conditions expérimentales bien particulières il est possible de faire les approximations suivantes :

- les concentrations en calcium et en phospholipides ne sont plus des quantités limitantes à la cinétique des réactions, il n'est donc pas nécessaire de les inclure dans le modèle en termes d'espèces à part entière ;

[Ⓣ] Les facteurs vitamine K-dépendants sont les facteurs pro-coagulants II, VII, IX, X et les protéines anticoagulantes C, S et Z.

[Ⓣ] D'après le site <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/5703c.htm>, entre 400 000 et 580 000 patients sont traités en France chaque année par AVK, soit près de 1 % de la population.

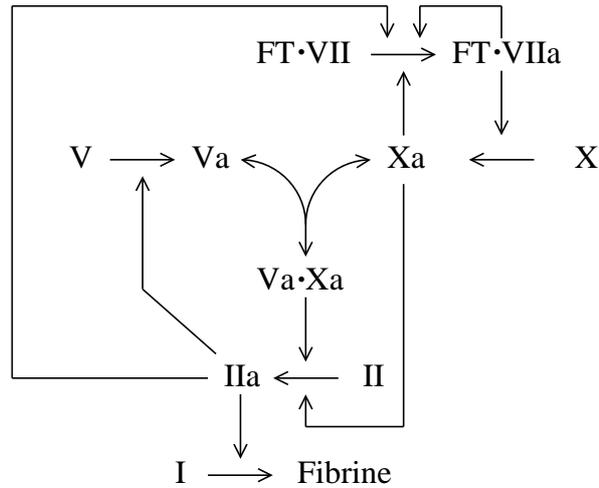


FIGURE 5.2 – Schéma réactionnel de notre modèle du temps de Quick.

- la concentration en facteur tissulaire n'est plus une quantité limitante à la formation des complexes FT·VII et FT·VIIa, les facteurs VII et VIIa peuvent donc être supposés tous fixés au facteur tissulaire dès l'initiation du phénomène.

Globalement, les réactions du système peuvent être ainsi représentées par des schémas réactionnels classiques (enzymatique, premier ordre, second ordre) pour lesquels les constantes cinétiques ont été mesurées dans des conditions expérimentales similaires (concentrations saturées en calcium, facteur tissulaire et phospholipides).

Ajoutons quelques brèves remarques sur la biochimie du test du temps de Quick :

- Tout comme la thrombine (IIa), le facteur Xa peut activer le facteur V [Foster *et al.*, 1983]. Toutefois, lorsque la coagulation d'un plasma est initiée par de la thromboplastine, la thrombine est la seule enzyme responsable de l'activation de celui-ci [Pieters *et al.*, 1989]. Ainsi, dans notre modèle, seule la thrombine active le facteur Va.
- L'activation de la prothrombine par la prothrombinase se fait *via* la formation de meizothrombine comme seul produit intermédiaire [Krishnaswamy *et al.*, 1986, 1987]. L'activation de la prothrombine par le facteur Xa se fait *via* la formation de meizothrombine comme un des produits intermédiaires [Rosing *et al.*, 1986]. Toutefois, dans les plasmas dont la coagulation a été activée par de la thromboplastine, aucune ou très peu de formation de meizothrombine a été mesurée [Tans *et al.*, 1991]. Ainsi dans notre modèle, la thrombine est le seul produit actif résultant de l'activation de la prothrombine.

Les valeurs des concentrations initiales des différentes espèces composant notre modèle sont fixées par défaut à celles données dans [Mann, 1999], répertoriées dans le tableau 5.1 ; la concentration initiale du facteur VIIa est fixée à 1 % de la concentration du facteur VII [Morrissey *et al.*, 1993]. Les réactions impliquées dans notre modèle sont inventoriées dans le tableau 5.2 et les constantes cinétiques associées sont répertoriées dans le tableau 5.3. La figure 5.3 donne le code C++ de notre modèle du temps de Quick, utilisant le modèle d'implémentation proposé dans le chapitre 3. Les réactions de notre modèle (*cf.* tableau 5.2) ainsi que les constantes cinétiques associées (*cf.* tableau 5.3) définissent le système d'EDO donné dans l'annexe D.

 Le système d'EDO donné dans l'annexe D tient compte de l'inhibition compétitive par les substrats [Segel, 1993]. En effet, lorsqu'une enzyme agit sur plusieurs substrats simultanément avec le même site actif, ceux-ci sont en compétition pour la fixation sur le site actif de l'enzyme et s'inhibent ainsi les uns des autres de l'action de l'enzyme.

Espèce	Concentration initiale (μM)
I	8.8
Ia	0.0
II	1.4
IIa	0.0
V	0.02
Va	0.0
FT·VII	0.01
FT·VIIa	0.0001
X	0.17
Xa	0.0
Va·Xa	0.0

TABLEAU 5.1 – Concentrations initiales des différentes espèces.

n°	Réaction
1	$\text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
2	$\text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{X} \rightarrow \text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{Xa}$
3	$\text{Xa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{Xa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
4	$\text{Xa} + \text{II} \rightarrow \text{Xa} + \text{IIa}$
5	$\text{IIa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{IIa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
6	$\text{IIa} + \text{V} \rightarrow \text{IIa} + \text{Va}$
7	$\text{Xa} + \text{Va} \rightarrow \text{Va}\cdot\text{Xa}$
8	$\text{Va}\cdot\text{Xa} \rightarrow \text{Xa} + \text{Va}$
9	$\text{Va}\cdot\text{Xa} + \text{II} \rightarrow \text{Va}\cdot\text{Xa} + \text{IIa}$
10	$\text{IIa} + \text{I} \rightarrow \text{IIa} + \text{Ia}$

TABLEAU 5.2 – Réactions du modèle du temps de Quick.

n°	$k_{\text{cat}}(\text{s}^{-1})$	$K_{\text{M}}(\mu\text{M})$	$k_{\text{on}}(\mu\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$	$k_{\text{off}}(\text{s}^{-1})$	référence bibliographique
1	1.4	3.2	×	×	[Butenas et Mann, 1996]
2	32.0	0.34	×	×	[Silverberg <i>et al.</i> , 1977]
3	15.2	1.2	×	×	[Butenas et Mann, 1996]
4	0.0023	0.3	×	×	[Orfeo <i>et al.</i> , 2004]
5	0.061	2.7	×	×	[Butenas et Mann, 1996]
6	0.23	0.0717	×	×	[Monkovic et Tracy, 1990]
7	×	×	1000.0	×	[Krishnaswamy <i>et al.</i> , 1988]
8	×	×	×	1.0	[Krishnaswamy, 1990]
9	22.4	1.06	×	×	[Krishnaswamy <i>et al.</i> , 1987]
10	84.0	7.2	×	×	[Higgins <i>et al.</i> , 1983]

TABLEAU 5.3 – Constantes cinétiques associées aux réactions du modèle du temps de Quick.

```

ArRef<Scheduler> simulationInit(void)
{
    ArRef<Scheduler> scheduler = new_Scheduler();

    ArRef<BiochemicalReactor> biochemical_reactor = new_BiochemicalReactor();

    biochemical_reactor->add_species("I"      , new_Species(8.8)  );
    biochemical_reactor->add_species("Ia"     , new_Species(0.0)  );
    biochemical_reactor->add_species("II"     , new_Species(1.4)  );
    biochemical_reactor->add_species("IIa"    , new_Species(0.0)  );
    biochemical_reactor->add_species("V"      , new_Species(0.02) );
    biochemical_reactor->add_species("Va"     , new_Species(0.0)  );
    biochemical_reactor->add_species("FT:VII" , new_Species(0.01) );
    biochemical_reactor->add_species("FT:VIIa", new_Species(0.0001));
    biochemical_reactor->add_species("X"      , new_Species(0.17) );
    biochemical_reactor->add_species("Xa"     , new_Species(0.0)  );
    biochemical_reactor->add_species("Va:Xa"  , new_Species(0.0)  );

    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "FT:VIIa", "FT:VII", "FT:VIIa", 1.4, 3.2));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "FT:VIIa", "X", "Xa", 32.0, 0.34));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "Xa", "FT:VII", "FT:VIIa", 15.2, 1.2));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "Xa", "II", "IIa", 0.0023, 0.3));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "IIa", "FT:VII", "FT:VIIa", 0.061, 2.7));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "IIa", "V", "Va", 0.23, 0.0717));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_SecondOrderReaction(biochemical_reactor,
        "Xa", "Va", "Va:Xa", 1000.0));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_FirstOrderReaction (biochemical_reactor,
        "Va:Xa", "Xa", "Va", 1.0));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "Va:Xa", "II", "IIa", 22.4, 1.06));
    biochemical_reactor->add_reaction(new_EnzymaticReaction (biochemical_reactor,
        "IIa", "I", "Ia", 84.0, 7.2));

    return(scheduler);
}

```

FIGURE 5.3 – Implémentation C++ de notre modèle du temps de Quick.

5.3 Comparaison méthodes *in virtuo* / méthodes *in silico*

5.3.1 Introduction

Dans le chapitre 2, nous avons détaillé les méthodes numériques classiquement utilisées pour résoudre les systèmes d'EDO associés à la cinétique biochimique. Dans le chapitre 3, nous avons proposé des méthodes qui permettent l'expérimentation *in virtuo* de ces systèmes d'EDO et nous avons démontré que celles-ci sont convergentes d'ordre moyen inférieur ou égal à deux. Ainsi l'intérêt de la section présente est d'illustrer cette convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux en comparant les erreurs numériques commises par les méthodes classiques aux erreurs numériques commises par nos méthodes sur l'exemple de notre modèle du test du temps de Quick défini dans la section précédente.

Dans le reste de cette section, le terme « méthodes *in silico* » fait référence à la classe de méthodes utilisées classiquement pour la résolution numérique de systèmes d'EDO qui sont décrites dans le chapitre 2, tandis que le terme « méthodes *in virtuo* » fait référence à celles proposées dans cette thèse et décrites dans le chapitre 3.

5.3.2 Matériel et méthodes

Le système d'EDO associé à notre modèle du test du temps de Quick n'est pas raide : il n'est donc pas nécessaire d'utiliser des méthodes numériques A-stables pour résoudre ce système. Celui-ci est donc tout d'abord résolu en utilisant trois méthodes *in silico* :

- la méthode d'Euler explicite (RK1 *in silico*),
- la méthode du point milieu explicite (RK2 *in silico*),
- la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 classique (RK4 *in silico*).

Il est ensuite résolu en utilisant 3 méthodes *in virtuo* :

- la méthode d'Euler explicite *in virtuo* (RK1 *in virtuo*),
- la méthode du point milieu explicite *in virtuo* (RK2 *in virtuo*),
- la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 classique *in virtuo* (RK4 *in virtuo*).

Le système d'EDO est enfin résolu par la méthode de Runge-Kutta-Fehlberg 4(5) à pas adaptatif, cf. chapitre 2, implémentée dans la librairie « GNU Scientific Library » (GSL) [Galassi *et al.*, 2005], qui fait ici office de solution exacte.

Pour chacune des résolutions, les solutions sont obtenues pour t variant de 0 à 20 secondes. Les résolutions numériques avec les méthodes *in silico* ainsi que celles avec les méthodes *in virtuo* utilisent un pas fixe $h = 0.01$ choisi volontairement élevé afin d'obtenir une erreur numérique significative. La résolution numérique avec la méthode de Runge-Kutta-Fehlberg 4(5) utilise un pas adaptatif avec une tolérance sur l'erreur commise sur un pas fixée à 1.0×10^{-9} .

Aux 20 premiers points ($t = 1, 2, \dots, 19, 20$ s), l'erreur globale relative $E_n \%$ commise sur la concentration de chaque espèce est calculée en utilisant l'équation (5.2).

$$E_n \% = \frac{y(t_n) - y_n}{y(t_n)} \quad (5.2)$$

où :

- $y(t_n)$ est la solution supposée exacte obtenue ici avec la méthode de Runge-Kutta-Fehlberg 4(5) ;
- y_n est la solution numérique obtenue ici, soit avec une méthode *in silico*, soit avec une méthode *in vitro*.

Enfin, tous les nombres aléatoires sont fournis par le générateur « Mersenne Twister 19937 » de Matsumoto et Nishimura [1998], implémenté dans la librairie GSL [Galassi *et al.*, 2005].

5.3.3 Résultats

La figure 5.4 représente les erreurs relatives globales obtenues sur l'espèce facteur I ou fibrinogène quand le système d'EDO associé à notre modèle du test du temps de Quick est résolu en utilisant les méthodes RK1 *in silico*, RK2 *in silico*, RK1 *in vitro* et RK2 *in vitro*. Les courbes confirment bien que la méthode RK1 *in vitro* possède une précision du même ordre (ordre un) que la méthode RK1 *in silico* mais aussi que la méthode RK2 *in vitro* est convergente d'ordre deux, tout comme son homologue *in silico*, mais elle affiche néanmoins une précision légèrement moindre.

La figure 5.5 représente les erreurs relatives globales obtenues sur l'espèce facteur I ou fibrinogène quand le système d'EDO est cette fois-ci résolu en utilisant les méthodes RK2 *in silico*, RK4 *in silico*, RK2 *in vitro* et RK4 *in vitro*. Les courbes vérifient bien que la méthode RK4 *in vitro*, bien que convergente, présente une précision inférieure à son homologue *in silico* et qu'elle ne semble pas dépasser l'ordre deux.

5.3.4 Discussion

Dans cette section nous avons illustré la méthodologie développée dans le chapitre 3 sur l'exemple du test du temps de Quick, test *in vitro* de routine utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase.

Les résultats du chapitre 3 indiquent que les méthodes numériques *in vitro* pour la résolution de systèmes d'EDO en cinétique biochimique sont convergentes d'ordre moyen inférieur ou égal à deux. Les simulations sur l'exemple du temps de Quick réalisées dans cette section confirment bien ces résultats. En effet, nous avons comparé les erreurs globales relatives obtenues quand le système d'EDO associé au modèle du TP est résolu avec trois méthodes de Runge-Kutta *in silico* (d'ordre un, deux et quatre) aux erreurs globales relatives obtenues quand ce même système d'EDO est résolu par les trois méthodes homologues *in vitro*. Les comparaisons de ces différentes erreurs vérifient bien que les méthodes numériques *in vitro* sont convergentes d'ordre moyen inférieur ou égal à deux.

Le principal avantage de l'expérimentation *in vitro* par rapport aux calculs *in silico* est l'interactivité du modèle. L'exemple du test du temps de Quick n'illustre en rien cet avantage, *i.e.* il n'y pas d'« humain dans la boucle ». Il est évident que si l'on cherche à simplement réaliser des simulations numériques du test du temps de Quick, il faut utiliser une méthode numérique *in silico* pour résoudre le système d'EDO associé, par exemple la méthode de Runge-Kutta-Fehlberg 4(5). Néanmoins, l'intérêt de ce chapitre était simplement d'illustrer la convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux, définie dans le chapitre 3, des méthodes numériques *in vitro*.

Après avoir comparé nos méthodes *in vitro* aux méthodes *in silico* classiquement utilisées dans la résolution numérique des systèmes d'EDO associés à la cinétique biochimique, nous allons comparer le modèle *in vitro* du temps de Quick au test *in vitro*.

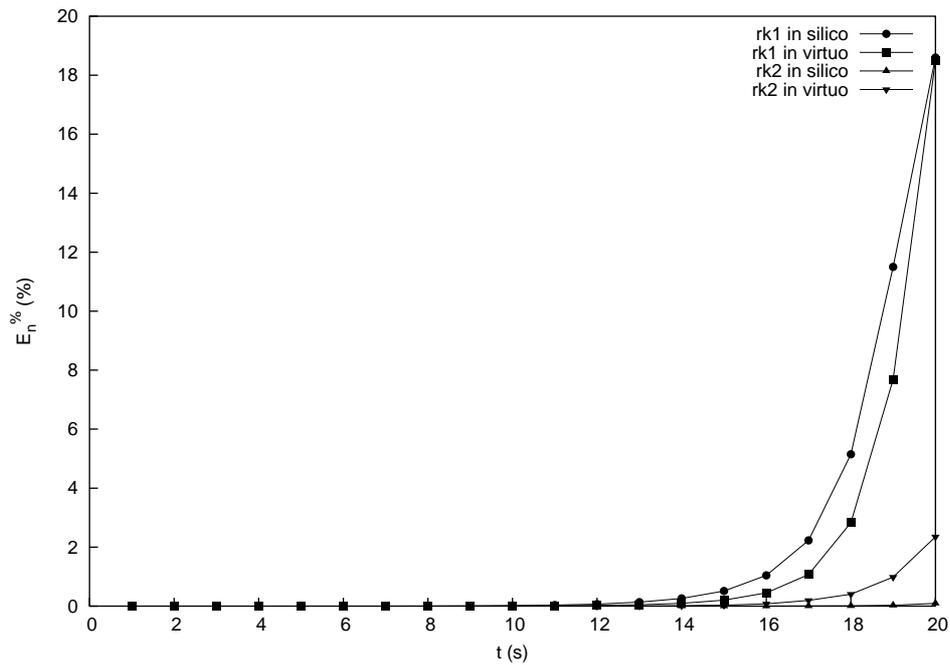


FIGURE 5.4 – Comparaisons des erreurs globales relatives obtenues avec les méthodes RK1 et RK2 *in silico* aux erreurs globales relatives obtenues avec les méthodes RK1 et RK2 *in virtuo*. La figure illustre les erreurs globales relatives obtenues avec les résolutions numériques du système d'EDO associé à notre modèle du test du temps de Quick par les méthodes RK1 *in silico* (●), RK2 *in silico* (▲), RK1 *in virtuo* (■) et RK2 *in virtuo* (▼) utilisant un pas fixe $h = 0.01$ sur 20 points. Ces erreurs globales relatives sont calculées comme indiqué dans la section Matériel et méthodes et concernent l'espèce facteur I ou fibrinogène.

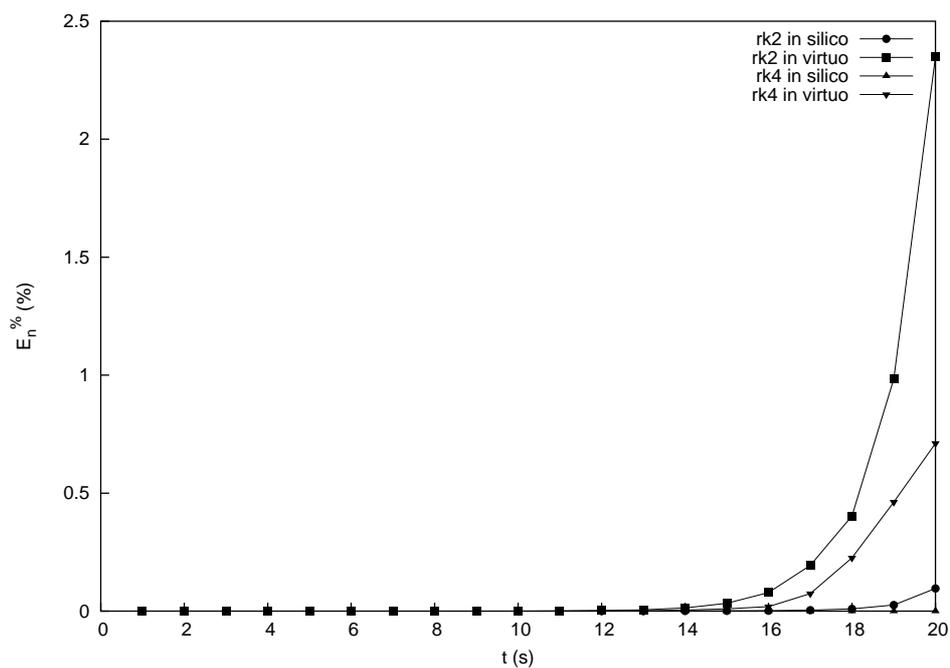


FIGURE 5.5 – Comparaisons des erreurs globales relatives obtenues avec les méthodes RK2 et RK4 *in silico* aux erreurs globales relatives obtenues avec les méthodes RK2 et RK4 *in virtuo*. La figure illustre les erreurs globales relatives obtenues avec les résolutions numériques du système d'EDO associé à notre modèle du test du temps de Quick par les méthodes RK2 *in silico* (●), RK4 *in silico* (▲), RK2 *in virtuo* (■) et RK4 *in virtuo* (▼) utilisant un pas fixe $h = 0.01$ sur 20 points. Ces erreurs globales relatives sont calculées comme indiqué dans la section Matériel et méthodes et concernent l'espèce facteur I ou fibrinogène.

5.4 Comparaison test *in virtuo* / test *in vitro*

5.4.1 Introduction

Dans la section 5.2, nous avons développé et proposé un modèle mathématique du test du temps de Quick. Le but est ici de valider ce modèle mathématique en le confrontant à des mesures expérimentales. Pour cela, les TP ainsi que les concentrations en facteurs I, II, V, VII et X de 60 patients (dont 10 sont traités par AVK) sont mesurés *in vitro*. Dans un premier effort de validation de notre modèle et afin de pouvoir convertir ensuite les temps de Quick en secondes des différentes simulations en taux de prothrombine en pourcentage, nous appliquons le protocole de la méthode du pourcentage d'activité sur notre modèle. Puis, compte-tenu des concentrations initiales en facteurs mesurées *in vitro*, les TP de chacun des 60 patients sont simulés *in virtuo* et la corrélation avec la valeur mesurée *in vitro* vérifiée. Qui plus est, dans le cas des 10 patients traités par AVK, en plus du TP, les valeurs de l'INR sont simulées *in virtuo* et comparées aux valeurs mesurées *in vitro*.

5.4.2 Matériel et Méthodes

5.4.2.1 Mesures *in vitro*

Le sang (9 volumes) de 60 patients hospitalisés au CHU Cavale Blanche de Brest a été collecté dans des tubes VacutainerTM (Becton Dickinson, Mountain View, Californie) contenant 0.109 M de citrate de sodium (1 volume). Après centrifugation, le TQ a été réalisé sur un automate STA® (Diagnostica Stago, Asnières, France), en utilisant une thromboplastine dont la valeur de l'ISI était de 1.79 pour le groupe de 24 patients (Neoplastine CI Plus, Diagnostica Stago, Asnières, France), de 1.27 pour le groupe de 26 patients (Neoplastine CI Plus, Diagnostica Stago, Asnières, France) et enfin de 1.27 pour le groupe de 10 patients traités par AVK (Neoplastine CI Plus, Diagnostica Stago, Asnières, France). Les résultats ont été exprimés en secondes puis convertis en pourcentage selon la méthode du pourcentage d'activité. Les facteurs de la coagulation affectant le TP ont été mesurés selon la technique en un temps utilisant des plasmas déficients (Diagnostica Stago, Asnières, France). Les résultats des dosages des facteurs ont été exprimés en pourcentage du pool de plasmas. Le fibrinogène a été mesuré par la technique de von Klauss. Les INR ont été calculés en utilisant l'équation (5.1).

Les valeurs des TQ, TP, des dosages des concentrations en facteurs et éventuellement des INR de ces 60 patients sont répertoriés dans l'annexe D.

5.4.2.2 Simulations *in virtuo*

Simulation de la droite de Thivolle

Afin d'obtenir les temps de Quick des quatre dilutions (100 %, 50 %, 33 % et 25 %) comme dans la méthode du pourcentage d'activité, quatre simulations sont effectuées dans lesquelles les concentrations initiales des différents facteurs sont respectivement fixées à celles données dans le tableau 5.1 puis à ces mêmes concentrations toutes divisées par deux puis par trois et enfin par quatre.

Simulations de 50 patients

Les 50 patients sont divisés en deux groupes, étant donné que deux thromboplastines différentes ont été utilisées *in vitro* pour mesurer les TP : le premier est composé de 24 patients, le second de 26. Chaque patient est simulé une fois et pour chaque simulation les concentrations initiales en facteurs I, II, V, VII et X sont fixées à celles mesurées *in vitro* sur le plasma du patient, la concentration initiale en facteur VIIa est fixée à 1 % de la concentration initiale en facteur VII [Morrissey *et al.*, 1993] et les autres sont fixées à zéro.

Dilution (%)	Temps de Quick (s)
100	12.023
50	18.685
33	25.348
25	32.120

TABLEAU 5.4 – Temps de Quick *in virtuo* des différentes dilutions d'un plasma sain.

Simulations de 10 patients traités par AVK

Comme précédemment chaque patient est simulé une fois et pour chaque simulation les concentrations initiales en facteurs I, II, V, VII et X sont fixées à celles mesurées *in vitro* sur le plasma du patient, la concentration initiale en facteur VIIa est fixée à 1 % de la concentration initiale en facteur VII [Morrissey *et al.*, 1993] et les autres sont fixées à zéro.

Pour chaque patient, l'INR est calculé en utilisant l'équation (5.1) sachant que le temps témoin est le temps de Quick que l'on obtient avec notre modèle du test quand les concentrations initiales sont fixées à celles données dans le tableau 5.1 et que l'ISI est supposé égal à un.

Tous les nombres aléatoires sont fournis par le générateur « Mersenne Twister 19937 » de Matsumoto et Nishimura [1998], implémenté dans la librairie GSL [Galassi *et al.*, 2005].

Pour chacune des simulations effectuées dans cette section, le système d'EDO associé à notre modèle du test du temps de Quick est résolu en utilisant la méthode RK2 *in virtuo* à pas fixe $h = 0.001$. Qui plus est, le caillot est supposé formé quand la concentration de facteur Ia ou fibrine dépasse 0.1 mg/ml soit $\approx 0.3 \mu\text{M}$: ainsi le temps de Quick obtenu *in virtuo* est le temps que met le plasma virtuel à générer $\approx 0.3 \mu\text{M}$ de fibrine. Si nécessaire, ce temps en secondes est converti en pourcentage en utilisant la droite de Thivolle.

5.4.3 Résultats

5.4.3.1 Simulation de la droite de Thivolle

Le tableau 5.4 liste les temps de Quick des différentes dilutions d'un plasma sain (100 %, 50 %, 33 % et 25 %) prédits par notre modèle. Ces valeurs sont similaires aux valeurs que l'on obtient *in vitro* en laboratoire quand la thromboplastine a un ISI proche de un.

Les quatre couples (dilution, temps de Quick) du tableau 5.4 sont placés sur la figure 5.6 avec en abscisse l'inverse de la dilution et en ordonnée les temps de Quick. Comme observé *in vitro*, la courbe ainsi obtenue est une droite : la droite de Thivolle. Une régression linéaire des quatre points par la méthode des moindres carrés donnent la droite d'équation $y = 6.6954x + 5.3055$ avec un coefficient de corrélation $r^2 = 0.999$.

La droite ainsi obtenue est notre droite d'étalonnage avec laquelle nous convertirons les temps de Quick en secondes en taux de prothrombine en pourcentage.

5.4.3.2 Simulations de 50 patients

Les figures 5.7 et 5.8 donnent respectivement les comparaisons TP *in vitro* / TP *in virtuo* de 24 patients et de 26 patients. L'ISI de la thromboplastine avec laquelle les mesures *in vitro* ont été effectuées est de 1.79 pour la figure 5.7 et de 1.27 pour la figure 5.8. Les simulations des 24 premiers patients donnent une erreur relative moyenne de 24.11 % et les simulations des 26 autres donnent une erreur relative moyenne de 15.73 %.

Dans la zone normale du TP (70 % – 120 %), quelques points sont vraiment éloignés de la droite $y = x$ (*cf.* figures 5.7 et 5.8). Ceci est dû à la méthode du pourcentage d'activité : dans cette zone, un

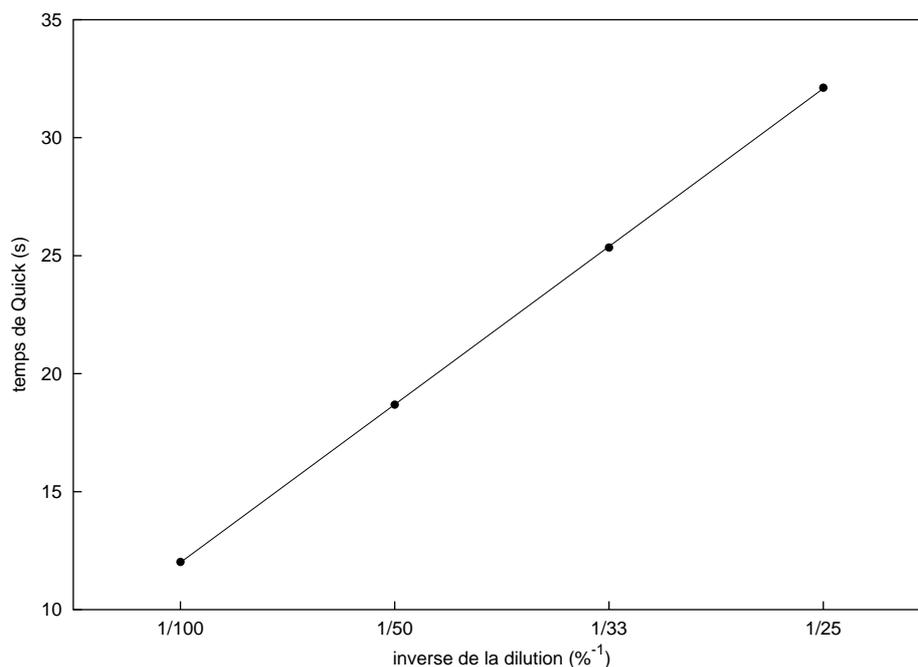


FIGURE 5.6 – **La droite de Thivolle *in virtuo*.** Les temps de Quick *in virtuo* des différentes dilutions d'un plasma sain (cf. tableau 5.4) sont placés en fonction de l'inverse de la dilution (●). Une régression linéaire par la méthode des moindres carrées donnent la droite d'équation $y = 6.6954x + 5.3055$ et un coefficient de corrélation $r^2 = 0.999$.

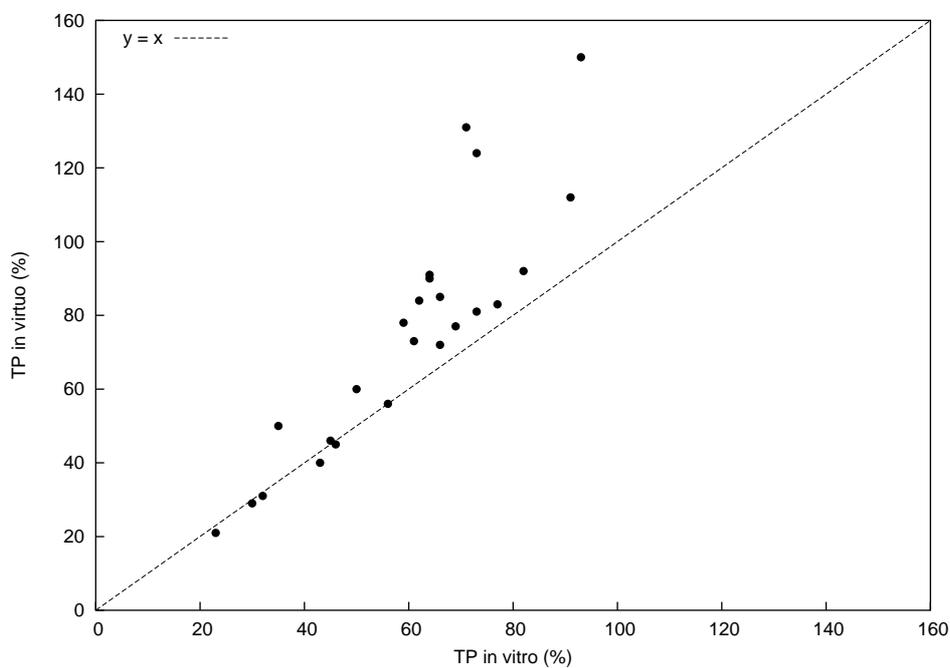


FIGURE 5.7 – **Comparaisons TP *in vitro* / TP *in virtuo* de 24 patients.** Chaque point (●) représente un patient ; en abscisse son TP *in vitro*, en ordonnée son TP *in virtuo*. La ligne discontinue est la droite d'équation $y = x$. Les comparaisons donnent une erreur relative moyenne de 24.11 %. L'ISI de la thromboplastine utilisée pour les mesures *in vitro* est de 1.79.

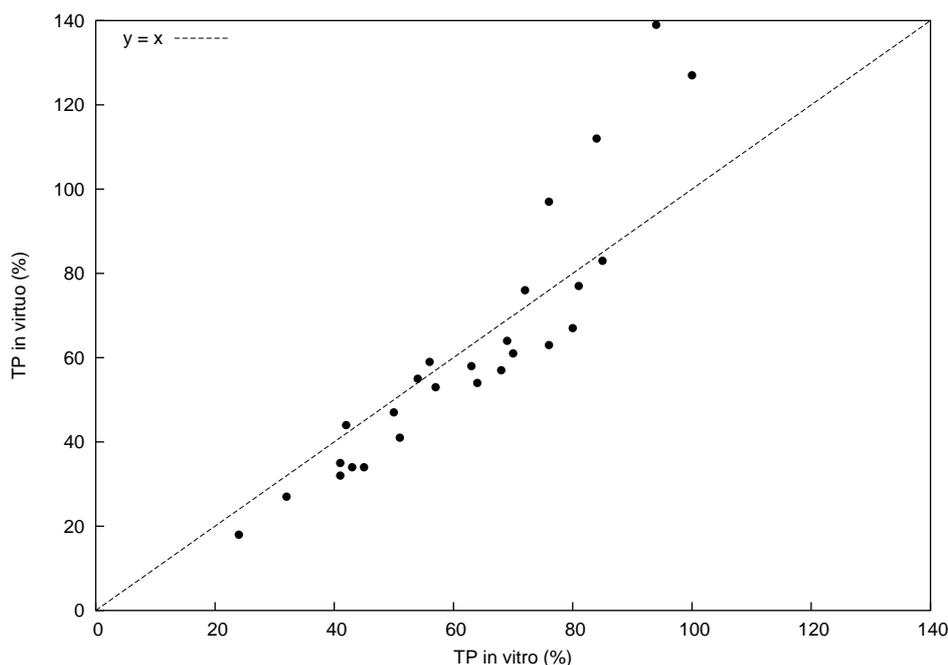


FIGURE 5.8 – Comparaisons TP *in vitro* / TP *in virtuo* de 26 patients. Chaque point (●) représente un patient ; en abscisse son TP *in vitro*, en ordonnée son TP *in virtuo*. La ligne discontinue est la droite d'équation $y = x$. Les comparaisons donnent une erreur relative moyenne de 15.73 %. L'ISI de la thromboplastine utilisée pour les mesures *in vitro* est de 1.27.

petit écart dans la valeur du TP exprimée en secondes se traduit par un grand écart dans la valeur du TP exprimée en pourcentage (relation inverse entre valeur en seconde et valeur en pourcentage).

Dans la figure 5.7, les points sont principalement au dessus de la droite $y = x$. Dans la figure 5.8, les points sont majoritairement en dessous de cette droite. La différence entre ces deux expériences est le type de thromboplastine utilisé *in vitro* pour mesurer le TP (ISI = 1.79 et ISI = 1.27 respectivement). Ainsi ce modèle est capable de distinguer quel réactif a été utilisé *in vitro* pour mesurer le TP.

5.4.3.3 Simulations de 10 patients traités par AVK

La figure 5.9 donne les comparaisons TP *in vitro* / TP *in virtuo* de 10 patients traités par AVK. Les simulations donnent une erreur relative moyenne de 17.99 %.

Tout comme pour le groupe des 26 patients précédents, la thromboplastine utilisée *in vitro* pour mesurer le TP a un ISI de 1.27. Les points de la figure 5.9 sont, comme précédemment, globalement en dessous de la droite $y = x$.

Les traitements AVK étant suivis *via* l'INR, nous avons simulé *in virtuo* l'INR de nos 10 patients traités par AVK. La figure 5.10 donne les comparaisons INR *in vitro* / INR *in virtuo* de ces 10 patients. Les INR *in virtuo* ont été calculés en utilisant la formule (5.1), le temps témoin valant 12.023 secondes et la valeur de l'ISI étant supposée égale à un. Les simulations donnent une erreur relative moyenne de 6.66 %.

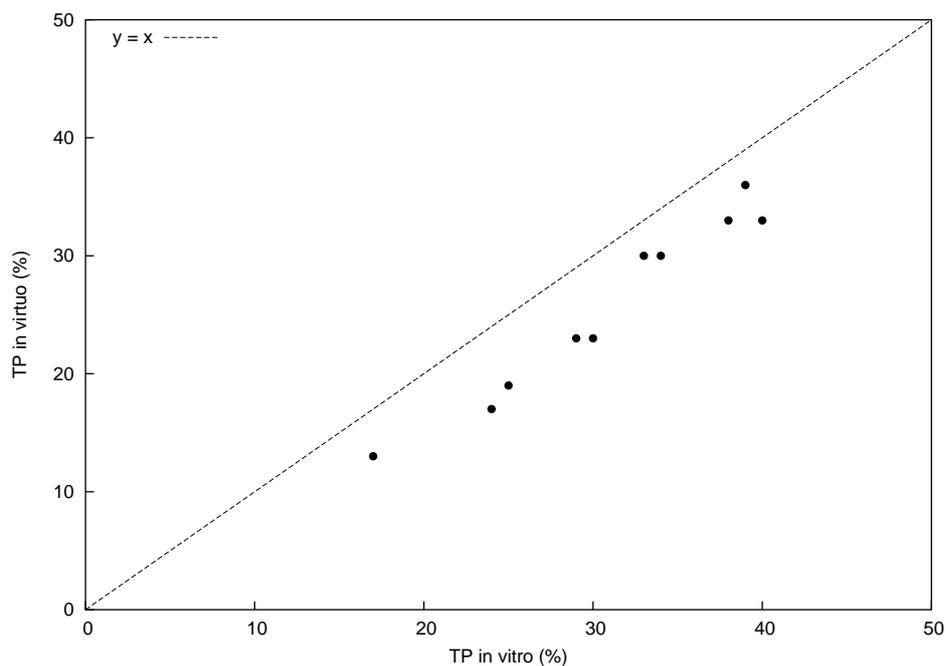


FIGURE 5.9 – Comparaisons TP *in vitro* / TP *in virtuo* de 10 patients traités par AVK. Chaque point (●) représente un patient ; en abscisse son TP *in vitro*, en ordonnée son TP *in virtuo*. La ligne discontinue est la droite d'équation $y = x$. Les comparaisons donnent une erreur relative moyenne de 17.99 %. L'ISI de la thromboplastine utilisée pour les mesures *in vitro* est de 1.27.

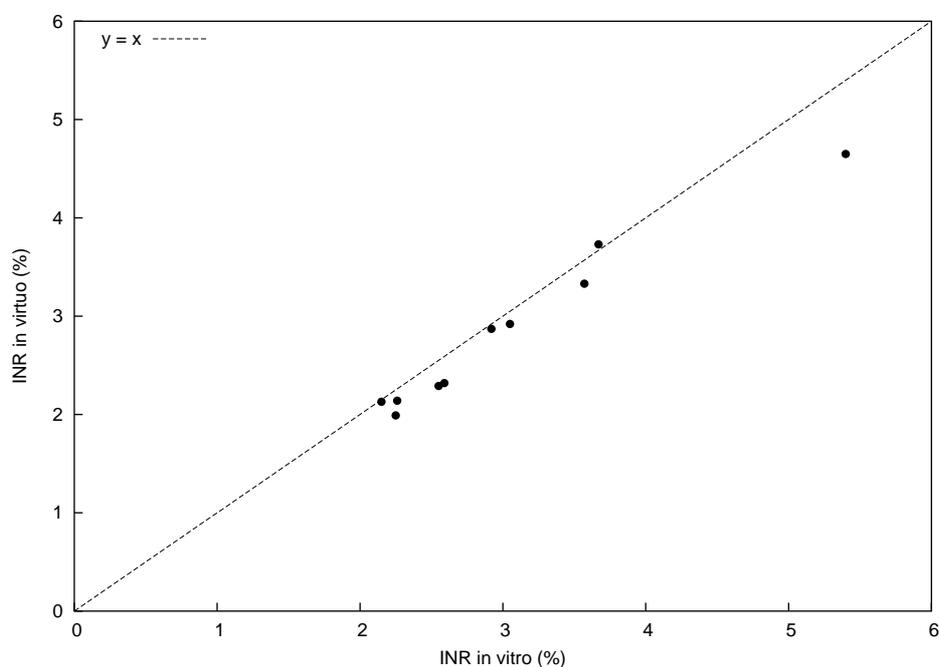


FIGURE 5.10 – Comparaisons INR *in vitro* / INR *in virtuo* de 10 patients traités par AVK. Chaque point (●) représente un patient ; en abscisse son INR *in vitro*, en ordonnée son INR *in virtuo*. La ligne discontinue est la droite d'équation $y = x$. Les comparaisons donnent une erreur relative moyenne de 6.66 %. L'ISI de la thromboplastine utilisée pour les mesures *in vitro* est de 1.27.

5.4.4 Discussion

Afin de valider notre modèle mathématique du test du temps de Quick, nous avons simulé les TP de trois groupes de patients sains ou malades (24, 26 et 10 patients) du CHU Cavale Blanche de Brest et nous les avons comparés à leurs TP mesurés *in vitro* au CHU. Les simulations donnent respectivement une erreur relative moyenne de 24.11 %, 15.73 % et 17.99 %. La méthode employée pour reporter les résultats est celle du pourcentage d'activité : ainsi dans la zone normale du TP (70 % – 120 %), un petit écart dans la valeur du TP exprimée en secondes se traduit par un grand écart dans la valeur du TP exprimée en pourcentage, ceci est dû à la relation inverse entre valeur en seconde et valeur en pourcentage. Si nous ne considérons plus que les patients ayant un TP inférieur à 70 % (valeur anormale du TP), les erreurs relatives moyennes deviennent respectivement 18.09 %, 13.45 % et 17.99 %. En outre, deux thromboplastines différentes ont été utilisées (ISI = 1.79 et ISI = 1.27) pour mesurer *in vitro* les valeurs des différents TP : les figures 5.7 et 5.8 démontrent que notre modèle est sensible au réactif qui a été utilisé *in vitro* pour mesurer le TP. Parmi les 60 patients, 10 prennent un traitement par AVK. Ainsi, en plus de leur TP, nous avons simulé *in virtuo* leur INR : les comparaisons des INR *in vitro* par rapport aux INR *in virtuo* donnent une erreur relative moyenne de 6.66 %. Ce modèle du test du temps de Quick semble donc reproduire avec précision, *in virtuo*, le comportement *in vitro* du plasma de patients traités par AVK.

Il existe dans la littérature des modèles mathématiques du test du temps de Quick [Pohl *et al.*, 1994; Khanin *et al.*, 1998].

Le modèle de Pohl *et al.* [1994] est donné par un système d'EDO impliquant les lois d'action de masse ainsi que la cinétique de Henri-Michaelis-Menten. Les facteurs I, II, V, VII et X, l'héparine, l'antithrombine ainsi que les polymères solubles de fibrine et leurs différentes interactions sont pris en compte. Les constantes cinétiques non disponibles dans la littérature sont estimées en utilisant le test du χ^2 . Les valeurs du TP de 20 échantillons plasmatiques prédites par le modèle sont comparées aux valeurs de ces TP mesurées *in vitro*.

Dans [Khanin *et al.*, 1998], 25 espèces en interactions *via* 17 réactions sont modélisées par un système d'EDO impliquant les lois d'actions de masse ainsi que la cinétique de Henri-Michaelis-Menten. La sensibilité du test par rapport à une baisse de la concentration en facteurs pro-coagulants ou de leur activité est étudiée *via* le modèle mathématique. Les résultats indiquent que le test du temps de Quick n'est sensible qu'à une baisse d'un facteur cinq de la concentration des facteurs pro-coagulants ou de leur activité.

Toutefois le modèle de Pohl *et al.* [1994] utilise certaines constantes cinétiques inconnues dont les valeurs sont estimées *via* un test du χ^2 afin d'optimiser la qualité des résultats. Qui plus est, le modèle de Khanin *et al.* [1998] n'est jamais confronté à aucune validation expérimentale. C'est pourquoi nous avons choisi de développer notre propre modèle. Les constantes cinétiques de celui-ci proviennent toutes de la littérature, aucune n'a été ajustée afin d'améliorer la qualité des résultats des simulations. Notre modèle a de plus été confronté à des expériences *in vitro* qui l'ont validé.

Conclusion

A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement donnée par un système d'EDO dont la solution est approchée en utilisant une méthode numérique. Cependant, la section 2.1.4 a conclu que les méthodes numériques classiquement utilisées pour résoudre ces systèmes d'EDO ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette dernière. C'est pourquoi, nous avons proposé dans le chapitre 3 un modèle qui met en œuvre ce nouveau type d'expérimentation, et illustré ce dernier sur l'exemple du test du temps de Quick dans ce chapitre.

Ainsi, après une description du principe du test, nous en avons proposé un modèle mathématique qui s'exprime sous la forme d'un système d'EDO. Celui-ci a tout d'abord été résolu par des méthodes *in silico*, *i.e.* des méthodes classiques, ainsi que par des méthodes *in virtuo*, soit celles développées

dans le chapitre 3. Les comparaisons des différentes résolutions numériques ont parfaitement vérifié la convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux des méthodes *in virtuo*, énoncée dans le chapitre 3. Notre modèle mathématique du test a en outre été confronté à des mesures expérimentales; ces dernières l'ont pleinement validé.

Chapitre 6

Exemple microscopique

Résumé – Dans ce chapitre, nous illustrons le modèle développé dans le chapitre 4, qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique, sur l'exemple de l'activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase – réaction-clé de la coagulation du sang. La prothrombinase est le complexe enzymatique composé d'une enzyme, le facteur Xa et d'un cofacteur, le facteur Va, assemblés à la surface d'une membrane phospholipidique en présence de calcium. Les phospholipides sont responsables d'une nette accélération de l'activation du substrat par l'enzyme ; néanmoins, le mécanisme par lequel ils opèrent reste encore incertain. Plusieurs hypothèses ont alors été proposées dans la littérature : l'existence d'une zone autour de la membrane phospholipidique où les concentrations des différentes espèces sont localement très élevées, la réduction de la dimensionnalité et la régulation allostérique de la réaction par les molécules de phosphatidylsérine. Nous cherchons ici à déterminer la validité de l'une d'entre elles par le biais d'un modèle numérique de la réaction prothrombinase. Les résultats obtenus à la suite de diverses simulations nous conduisent à isoler la réduction de la dimensionnalité comme mécanisme expliquant l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides.

Introduction

À l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement reproduite par des marches aléatoires. Toutefois, l'état de l'art conduit dans la section 2.2.6 a conclu que les méthodes informatiques typiquement utilisées dans ces simulations ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette cinétique biochimique. C'est pourquoi nous avons proposé dans le chapitre 4 un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique. Ce chapitre vise tout d'abord à illustrer ce modèle sur l'exemple de l'activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase, réaction-clé de la coagulation du sang ; il cherche de plus à expliquer un mécanisme réactionnel impliqué dans cette activation.

Pour cela, nous définissons tout d'abord le contexte de l'étude. Nous décrivons ensuite notre modèle numérique de la réaction prothrombinase, avec lequel nous mettons en œuvre diverses simulations. Celles-ci aboutissent à quelques résultats qui sont discutés à la fin de ce chapitre.

6.1 Contexte de l'étude

La *prothrombinase* est le complexe enzymatique de la coagulation plasmatique, responsable de l'activation de la prothrombine en thrombine, enzyme-clé de l'hémostase [Mann, 1999]. Il est composé d'une enzyme, le facteur Xa et d'un cofacteur, le facteur Va, qui s'assemblent à la surface d'une membrane phospholipidique en présence de calcium [Nesheim *et al.*, 1979; Rosing *et al.*, 1980; Nesheim *et al.*, 1981b,a]. La formation du complexe se fait *via* des interactions protéine – membrane et protéine – protéine [Krishnaswamy *et al.*, 1988; Krishnaswamy, 1990; Giesen *et al.*, 1991a], en l'absence du substrat naturel – la prothrombine [Nesheim *et al.*, 1981a,b].

La membrane phospholipidique est indispensable aux réactions de la coagulation plasmatique [Mann *et al.*, 1990; Kalafatis *et al.*, 1994]. Celle-ci se présente sous la forme d'une bicouche de phospholipides ; *in vivo*, elle serait fournie à la surface des plaquettes activées [Hoffman et Monroe, 2001, 2005] ; *in vitro*, elle est classiquement mimée par des vésicules phospholipidiques synthétiques, généralement composées de phosphatidylcholine (PC) et phosphatidylsérine (PS). Dans le cas de la prothrombinase, ces vésicules reproduisent une activité du complexe similaire à celle observée en présence de plaquettes activées [Nesheim *et al.*, 1979]. La figure 6.1 illustre un exemple de vésicule phospholipidique, et la figure 6.2 représente le complexe prothrombinase assemblé sur cette vésicule phospholipidique.

En dépit de sa complexité, *i.e.* malgré le nombre de composants ainsi que le nombre d'interactions, la prothrombinase se comporte comme une enzyme « classique » obéissant à la cinétique de Henri-Michaelis-Menten [Nesheim *et al.*, 1979; Rosing *et al.*, 1980] ; elle peut donc être décrite par les paramètres k_{cat} et K_M , *cf.* section 1.1.6. Ainsi, bien que le facteur Xa seul puisse activer la prothrombine en thrombine, l'insertion de celui-ci dans le complexe prothrombinase se traduit par une augmentation d'un facteur $\approx 300\,000$ de l'efficacité catalytique apparente (k_{cat}/K_M) de la réaction [Nesheim *et al.*, 1979]. Cette augmentation provient tout d'abord d'une diminution d'un facteur ≈ 100 dans le K_M , ainsi que d'une augmentation d'un facteur $\approx 3\,000$ dans le k_{cat} [Rosing *et al.*, 1980]. L'augmentation du k_{cat} serait attribuée à l'intégration du facteur Va dans le complexe, tandis que la diminution du K_M serait adjointe à la présence des phospholipides [Rosing *et al.*, 1980].

Les phospholipides accélèrent la réaction prothrombinase en favorisant tout d'abord la formation du complexe, ceci en augmentant l'affinité apparente entre les facteurs Va et Xa ainsi qu'en le stabilisant [Krishnaswamy *et al.*, 1988; Krishnaswamy, 1990; Prydzial et Mann, 1991]. Néanmoins, le mécanisme par lequel les phospholipides promeuvent la formation du complexe reste encore incertain.

Les phospholipides accélèrent de plus la réaction prothrombinase en favorisant la réaction proprement dite, à savoir l'activation de la prothrombine en thrombine ; cependant l'explication du mécanisme sous-jacent reste encore sujet à discordes. En effet, la prothrombine se fixe de manière réversible sur les vésicules phospholipidiques composées de PC et de PS [Wei *et al.*, 1982; Lu et Nelsestuen, 1996a], il existe donc deux types de substrat accessibles à l'enzyme :

- la prothrombine en solution,
- la prothrombine fixée sur la membrane.

Bien que diverses études aient prétendu que le « vrai » substrat de l'enzyme est la prothrombine en solution [Pusey et Nelsestuen, 1983; van Rijn *et al.*, 1984], il est maintenant généralement accepté que le substrat doit se fixer sur les phospholipides avant l'activation pour que celle-ci soit efficace [Rosing *et al.*, 1980; Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984; Malhotra *et al.*, 1985; Giesen *et al.*, 1991b; Walker et Krishnaswamy, 1994]. En revanche, selon l'affinité du substrat pour les phospholipides, l'activation se fait *via* la solution ou *via* la membrane, mais elle reste plus efficace quand le substrat accède à l'enzyme *via* la membrane [Lu et Nelsestuen, 1996b]. Plusieurs mécanismes ont alors été successivement proposés pour expliquer l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides.

Selon [Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984], la fixation réversible sur la membrane phospholipidique des différents composants de la réaction prothrombinase, induirait un

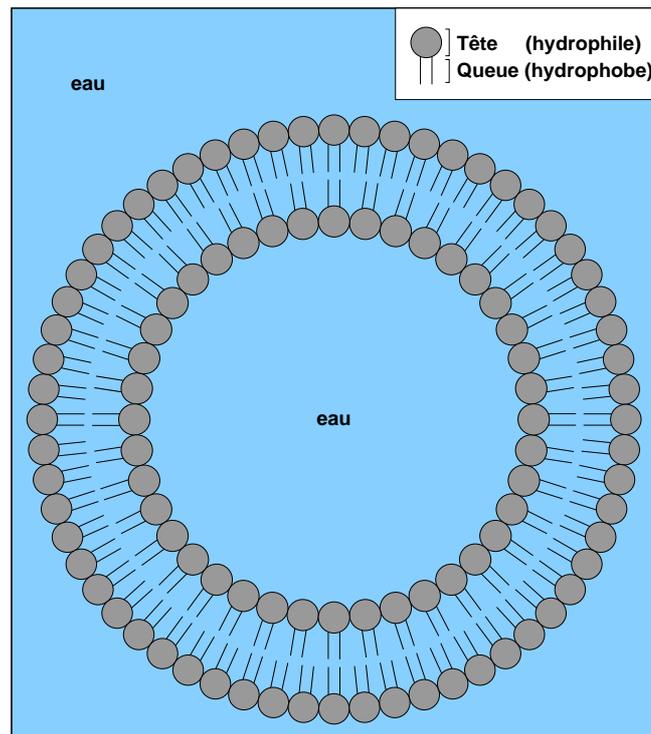


FIGURE 6.1 – Exemple de vésicule phospholipidique. Chaque phospholipide possède une tête hydrophile et une queue hydrophobe. Ainsi, de par ces propriétés, lorsque ceux-ci sont immergés en solution, ils forment spontanément la structure représentée sur la figure.

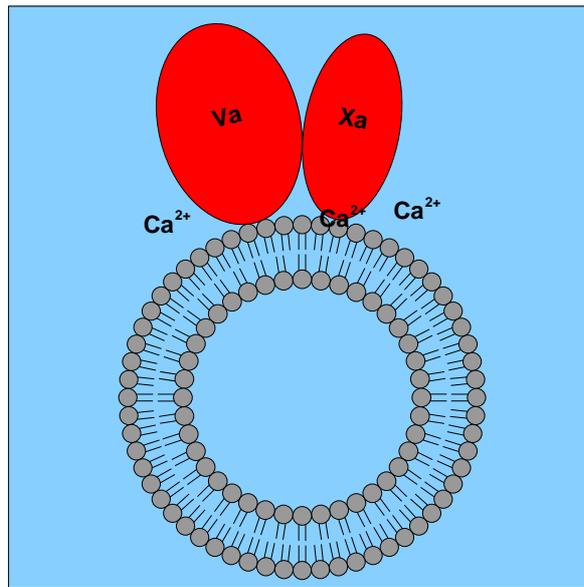


FIGURE 6.2 – **Le complexe prothrombinase.** La prothrombinase est un complexe enzymatique composé d'une enzyme, le facteur Xa et d'un cofacteur, le facteur Va, qui s'assemblent à la surface d'une membrane phospholipidique en présence de calcium (Ca^{2+}). La membrane se présente *in vitro* généralement sous la forme de vésicules phospholipidiques.

gradient rectangulaire[Ⓞ] dans la concentration des différentes espèces moléculaires. Ainsi, la concentration des différentes espèces varierait en fonction de la distance par rapport à la membrane. Tout ceci impliquerait l'existence d'une zone, autour de la vésicule phospholipidique, où les concentrations locales des différentes espèces seraient très élevées, provoquant ainsi une accélération de la vitesse de la réaction.

Pour [Giesen *et al.*, 1991b; Nelsestuen, 1999], le mécanisme de *réduction de la dimensionnalité*, décrit à l'origine par [Adam et Delbrück, 1968], serait responsable de l'accélération de la réaction prothrombinase par la membrane phospholipidique. En effet, le substrat se fixe de manière réversible sur la membrane phospholipidique, il existe alors deux modes de transport pour l'accès de celui-ci à l'enzyme :

- *via* la solution, le substrat accède à l'enzyme par diffusion en trois dimensions dans la solution ;
- *via* la membrane, le substrat se fixe sur la membrane par diffusion en trois dimensions dans la solution, puis accède à l'enzyme par diffusion en deux dimensions sur la surface de la membrane.

Selon [Adam et Delbrück, 1968], le second mode de transport accélère la vitesse de la réaction par rapport au premier. Il pourrait alors justifier l'accélération de la réaction prothrombinase par la membrane phospholipidique.

Plus récemment, il a été démontré que la présence de phospholipides, et plus exactement que la présence de PS, induirait un changement de conformation de tous les composants de la réaction prothrombinase [Chen et Lentz, 1997; Zhai *et al.*, 2002; Srivastava *et al.*, 2002; Majumder *et al.*, 2003]. Qui plus est, une forme soluble de PS, *i.e.* n'induisant pas la formation d'une membrane, s'est révélée capable d'assurer une activation du substrat par le facteur Xa [Koppaka *et al.*, 1996; Wu *et al.*, 2002; Banerjee *et al.*, 2002] ou par la prothrombinase [Majumder *et al.*, 2002; Zhai *et al.*, 2002]

[Ⓞ]Dans ce chapitre, la notion de gradient rectangulaire s'apparente à une fonction de type Heaviside.

de manière aussi efficace qu'en présence d'une membrane. De ces différentes études, les auteurs ont conclu que la PS est un régulateur allostérique de la réaction prothrombinase [Lentz, 2003]; ainsi ce serait le changement de conformation, induit par la PS, d'un ou des composants de la réaction, qui serait responsable de l'accélération de la réaction, et non pas la présence d'une membrane, résultat violemment contesté par Stone et Nelsestuen [2005].

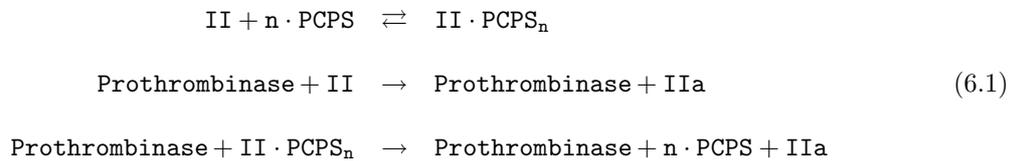
Trois hypothèses sont ainsi proposées pour expliquer le mécanisme par lequel les phospholipides opèrent pour accélérer la réaction prothrombinase, et plus exactement pour promouvoir la réaction d'activation du substrat par l'enzyme, à savoir :

- l'existence d'une zone autour de la vésicule phospholipidique où les concentrations des différentes espèces sont localement très élevées,
- la réduction de la dimensionnalité,
- la régulation allostérique de la réaction par la PS.

Ainsi dans ce chapitre, nous cherchons à déterminer si l'une d'entre elles permet d'expliquer l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides. Pour cela, nous proposons tout d'abord un modèle numérique de cette réaction, fondé sur la méthodologie décrite dans le chapitre 4. Nous utilisons ensuite ce modèle pour simuler la réaction dans diverses conditions, et nous en présentons alors les différents résultats, qui sont en outre discutés à la fin de ce chapitre.

6.2 Modèle numérique de la réaction prothrombinase

Nous proposons dans cette section un modèle numérique de la réaction prothrombinase. Celui-ci est composé de l'ensemble des réactions suivantes



où :

- l'espèce II est la prothrombine, substrat dans la solution de la réaction;
- l'espèce $n \cdot \text{PCPS}$ représente un site de fixation de la prothrombine sur la membrane phospholipidique, il est composé de n molécules de PC et de PS;
- l'espèce $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ désigne la prothrombine liée à son site de fixation sur la membrane phospholipidique, il s'agit du substrat sur la membrane de la réaction;
- l'espèce **Prothrombinase** est l'enzyme de la réaction, composée des facteurs Va et Xa associés sur la membrane phospholipidique en présence de calcium;
- l'espèce **IIa** est la thrombine, produit de la réaction.

La réaction prothrombinase se résume alors ici par trois réactions :

- la fixation réversible de la prothrombine sur l'un de ses sites de fixation sur la membrane phospholipidique;
- l'activation du substrat en solution par l'enzyme;
- l'activation du substrat fixé à la membrane par l'enzyme.

Le schéma réactionnel (6.1) est simulé en utilisant le modèle microscopique décrit dans le chapitre 4. Ainsi, nous donnons tout d’abord un aperçu général de la façon dont est utilisé ce modèle pour reproduire la réaction prothrombinase, puis nous décrivons ensuite comment sont modélisées et simulées les trois réactions composant le schéma (6.1).

6.2.1 Aperçu général

Nous présentons dans cette section notre modèle microscopique de la réaction prothrombinase, fondé sur la méthodologie développée dans le chapitre 4. Ce modèle s’intéresse au fonctionnement de la réaction prothrombinase dans le voisinage d’une vésicule phospholipidique.

Pour cela, au centre d’un volume microscopique, instance de la classe `SphericalVolume`, est placée une vésicule phospholipidique. Celle-ci est également représentée par une sphère, et est une instance de la classe `SphericalSurface`. Le volume est ainsi composé de la solution, où les espèces moléculaires diffusent en trois dimensions, et d’une surface, la membrane de la vésicule phospholipidique, sur laquelle les espèces moléculaires diffusent en deux dimensions. Les espèces en solution sont alors des instances de la classe `Species3D` et, nous le rappelons, ont pour forme géométrique l’ellipsoïde, tandis que les espèces fixées sur la membrane sont des instances de la classe `Species2D`, et sont représentées par des disques.

La réaction prothrombinase est ici modélisée par les réactions données dans l’équation (6.1). Nous remarquons que le produit, *i.e.* la thrombine (IIa), n’est réactif d’aucune des réactions de l’équation (6.1), c’est pourquoi il n’est pas utile de le modéliser. Qui plus est, il en résulte un gain non négligeable dans le temps de calcul. L’activation du substrat par l’enzyme se résume alors simplement à la dégradation de celui-ci. Notre modèle de la réaction prothrombinase est ainsi composé des espèces moléculaires suivantes :

- l’espèce II,
- l’espèce $n \cdot \text{PCPS}$,
- l’espèce $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$,
- l’espèce `Prothrombinase`.

Les molécules de prothrombine sont données par des instances de la classe `Species3D`, elles sont donc représentées par des ellipsoïdes. Arni *et al.* [1994] ont proposé une structure tridimensionnelle pour cette molécule; celle-ci peut être approchée par un ellipsoïde de rayons $r_x = 22.5 \text{ \AA}$, $r_y = 22.5 \text{ \AA}$ et $r_z = 60.0 \text{ \AA}$. Ainsi, dans notre modèle, les molécules de prothrombine admettent un tel ellipsoïde pour forme géométrique. Les autres espèces sont toutes données par des instances de type `Species2D`, et sont donc représentées par des disques. Les sites de fixation de la prothrombine sur la vésicule phospholipidique sont approximés par un disque de rayon $r = 7.0 \text{ \AA}$; nous expliquons dans la section 6.3.1 comment cette valeur a été déterminée. Les disques représentant les espèces $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ et `Prothrombinase` ont un rayon r supposé égal au précédent. Les caractéristiques géométriques de ces quatre espèces moléculaires sont illustrées sur la figure 6.3.

Les coefficients de diffusion de la prothrombine selon ses axes sont calculés en utilisant les formules données dans l’annexe B. Les espèces de type `Species2D` ont un coefficient de diffusion fixé à $5.0 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. En effet, selon Clegg et Vaz [1985], les protéines extrinsèques, *i.e.* fixées à une membrane lipidique, ont un coefficient de diffusion en translation proche de cette valeur. Notons que celle-ci est similaire à celle mesurée expérimentalement pour le coefficient de diffusion en translation du fragment 1 de la prothrombine [Huang *et al.*, 1992, 1994].

Le volume sphérique n’est pas une frontière physique. Il est ainsi connecté à un environnement extérieur, non représenté ici, avec lequel il peut notamment échanger des molécules de prothrombine. Il existe donc un flux de molécules entre le volume et son environnement extérieur, qui est reproduit dans notre modèle de la manière suivante : chaque molécule de prothrombine qui, soumise au mouvement brownien, s’échappe du volume sphérique est alors positionnée et orientée aléatoirement dans

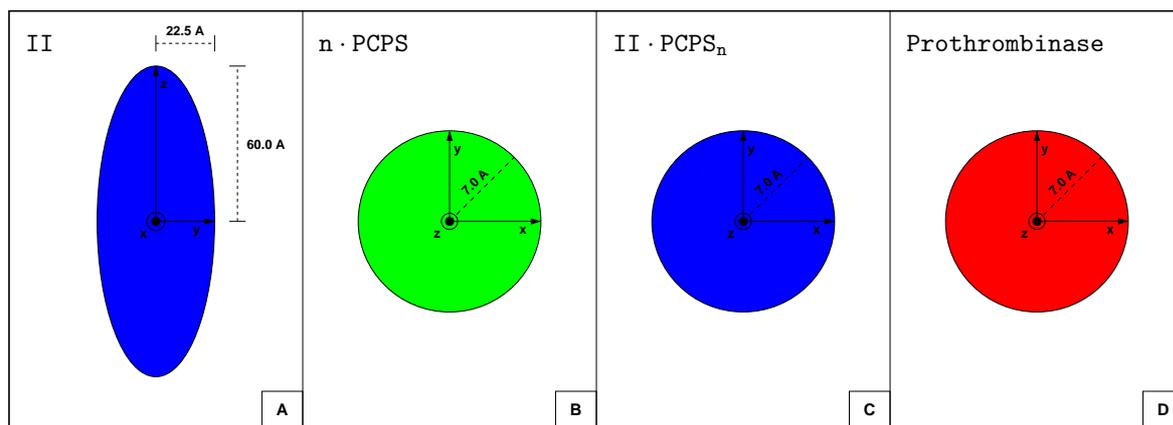


FIGURE 6.3 – **Caractéristiques géométriques des différentes espèces moléculaires.** A. Les molécules de prothrombine sont représentées par un ellipsoïde de rayons $r_x = 22.5 \text{ \AA}$, $r_y = 22.5 \text{ \AA}$ et $r_z = 60.0 \text{ \AA}$. B. Les sites de fixation de la prothrombine sur la vésicule sont représentés par un disque de rayon $r = 7 \text{ \AA}$. C. Les molécules de prothrombine liées à leurs sites de fixation sur la vésicule sont représentées par un disque de $r = 7 \text{ \AA}$. D. La prothrombine est représentée par un disque de rayon $r = 7 \text{ \AA}$.

le volume ; elle est toutefois placée à une distance du centre égale à celle à laquelle elle se trouvait au moment où elle a entamé son déplacement. Le flux sortant est égal au flux entrant, le volume paraît ainsi connecté à son environnement extérieur.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons seulement à des vésicules phospholipidiques composées à 75 % de PC, à 25 % de PS, et ayant un diamètre égal à 20 nm . Sachant que chaque molécule de phospholipide occupe une surface d'environ 74 \AA^2 [Mason et Huang, 1978], et en supposant que ces molécules soient distribuées à 60 % dans la couche externe et à 40 % dans la couche interne de la membrane [Walker et Krishnaswamy, 1994], nous obtenons alors une moyenne de 2830 molécules de phospholipides par vésicule. Sachant de plus que, dans toutes les expériences simulées ici, la concentration en phospholipides s'élève à $50 \mu\text{M}$, le rayon du volume sphérique est alors fixé à 282 nm . Ajoutons que pour chaque expérience simulée ici, la viscosité est fixée à $0.92 \times 10^{-3} \text{ PI}$ et la température à $298 \text{ K}^{\text{®}}$. La figure 6.4 illustre notre modèle numérique de la réaction prothrombinase.

Nous remarquons que la vésicule phospholipidique est immergée dans la solution : elle est donc aussi soumise aux mouvements browniens de translation et de rotation en trois dimensions. Cependant, l'intérêt de notre étude est de conserver cette vésicule centrée dans le volume, afin d'observer comment évolue son voisinage. Ajoutons qu'en plus, la gestion de son déplacement est relativement complexe à mettre en œuvre. C'est pourquoi, son mouvement brownien est représenté de la manière suivante : tout comme les instances de type `Species3D` et `Species2D`, la vésicule possède une activité, ordonnancée selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques. Celle-ci consiste à générer le déplacement en utilisant l'un des algorithmes décrits dans la section 4.3. Ce déplacement se décompose en une translation et une rotation dans l'espace. La translation inverse est alors appliquée à toutes les instances de type `Species3D`, et la rotation à toutes les instances de type `Species2D`, comme illustré respectivement sur les figures 6.5 et 6.6. Au final, « tout se passe comme si » la vésicule avait vraiment effectué son déplacement, mais elle reste positionnée au centre du volume.

Ce modèle de la réaction prothrombinase est implémenté en utilisant la bibliothèque ARÉVI [Harrouet *et al.*, 2006] ; la figure 6.7 donne un aperçu du rendu 3D. Notons que les algorithmes que nous utilisons pour générer les positions aléatoires des différentes espèces dans une boule et sur une sphère proviennent de [Knuth, 1998] ; les orientations aléatoires des espèces de type `Species3D` sont obtenues *via* l'algorithme décrit dans [Arvo, 1992].

[®]Dr. Sriram Krishnaswamy, University of Pennsylvania, communication personnelle.

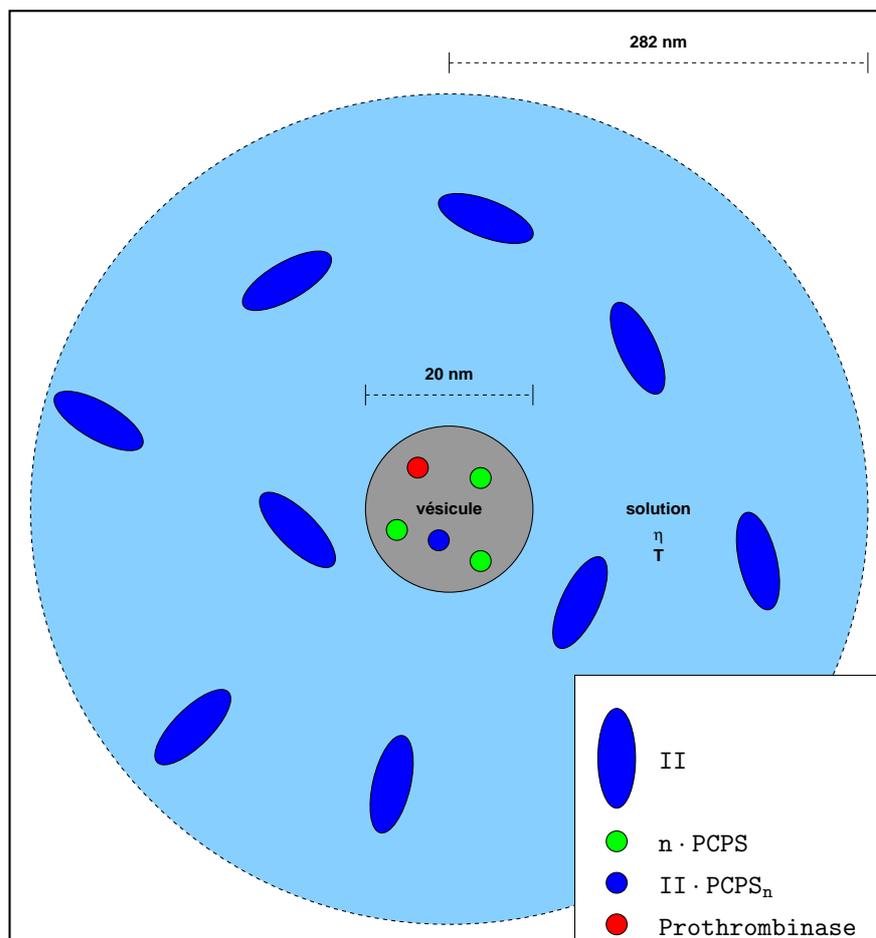


FIGURE 6.4 – **Modèle numérique de la réaction prothrombinase.** Au centre d'un volume sphérique de rayon 282 nm , est placée une vésicule phospholipidique de 20 nm de diamètre (échelle non respectée). La viscosité de la solution η et la température T sont respectivement fixées à $0.92 \times 10^{-3} \text{ PI}$ et à 298 K . Les molécules de prothrombine sont représentées par des ellipsoïdes, et diffusent en trois dimensions dans la solution. Les espèces $n \cdot \text{PCPS}$, $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ et **Prothrombinase** sont représentées par des disques, et diffusent en deux dimensions sur la membrane de la vésicule phospholipidique.

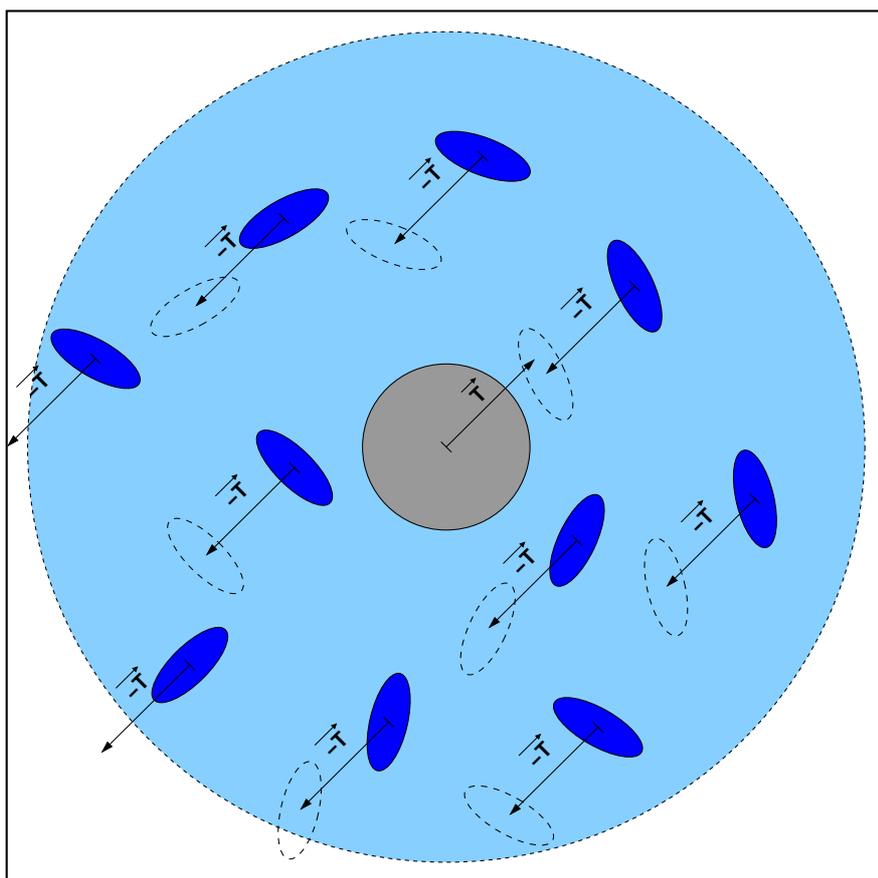


FIGURE 6.5 – **Mouvement brownien de translation de la vésicule.** La vésicule phospholipidique est immergée dans la solution, et est donc soumise au mouvement brownien de translation en trois dimensions. Cependant, l'intérêt de notre étude est de conserver cette vésicule centrée dans le volume, afin d'observer comment évolue son voisinage. Son mouvement brownien est alors représenté de la manière suivante : sachant que \vec{T} est le vecteur associé au mouvement brownien de translation de la vésicule, la translation de vecteur $-\vec{T}$ est appliquée à toutes les espèces de type `Species3D`. La vésicule reste au centre du volume, mais « tout s'est passé comme si » elle avait vraiment effectué sa translation.

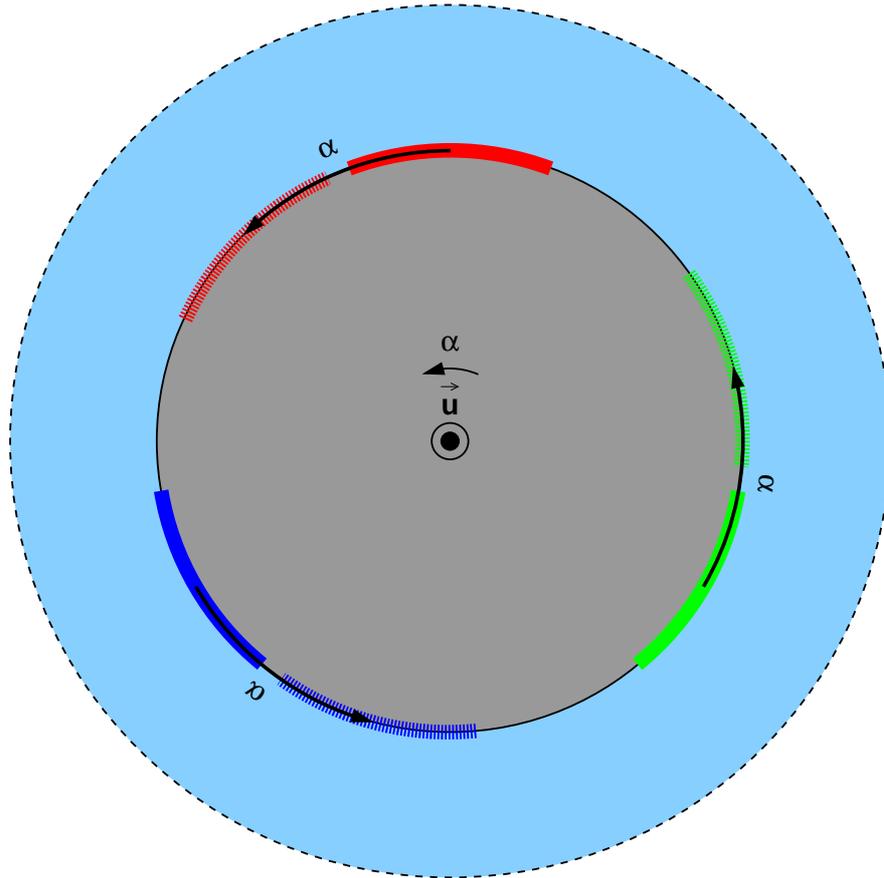


FIGURE 6.6 – **Mouvement brownien de rotation de la vésicule.** La vésicule phospholipidique est aussi soumise au mouvement brownien de rotation en trois dimensions. Celui-ci est ici représenté de la manière suivante : sachant que \vec{u} et α sont respectivement le vecteur et l'angle associés au mouvement brownien de rotation de la vésicule, celle-ci est appliquée à toutes les espèces de type `Species2D`. Ainsi, « tout s'est passé comme si » la vésicule avait vraiment effectué son mouvement de rotation.

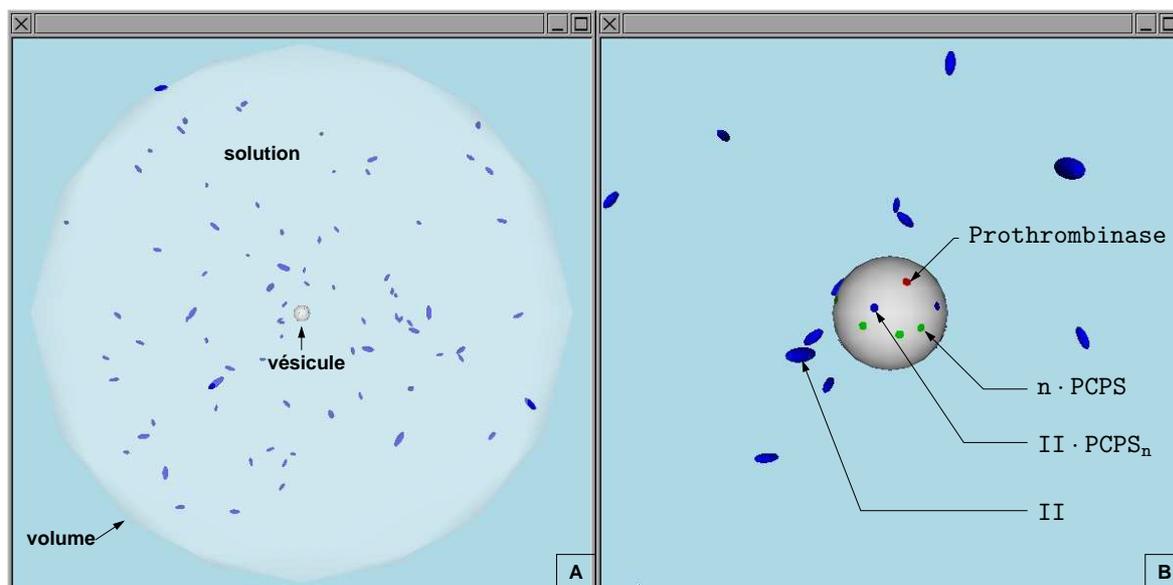


FIGURE 6.7 – **Rendu 3D en ARéVi.** Notre modèle numérique de la réaction prothrombinase est implémenté *via* la bibliothèque ARéVi. Les figures donnent un aperçu du rendu 3D. A. Vue globale. B. Zoom sur la vésicule phospholipidique.

6.2.2 Fixation réversible de la prothrombine sur la vésicule phospholipidique

La réaction d'association - dissociation de la prothrombine avec les phospholipides est donnée par



Il s'agit du schéma bimoléculaire classique, utilisé pour décrire l'interaction des protéines de la coagulation avec les phospholipides. Cette réaction réversible se décompose en :

- une réaction bimoléculaire, de constante k_{on} , qui correspond à l'association de la prothrombine en solution, II, avec l'un de ses sites de fixation sur la vésicule, $n \cdot \text{PCPS}$, composé de n molécules de PC et de PS ; cette réaction aboutit à la formation de l'espèce $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$;
- une réaction unimoléculaire, de constante k_{off} , qui dissocie l'espèce $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ en $n \cdot \text{PCPS}$ et en II.

Nous avons choisi de ne pas utiliser l'algorithme donné dans la section 4.6.2 pour simuler la réaction bimoléculaire, mais plutôt d'utiliser la méthode suivante : d'après [Pollock *et al.*, 1988], les résidus 1-45 du fragment 1 de la prothrombine sont responsables de la fixation de celle-ci sur les phospholipides. En s'appuyant sur la structure tridimensionnelle proposée par Arni *et al.* [1994], nous approximations cette région du fragment 1 par une calotte de hauteur $h = 35$ Å sur l'ellipsoïde, comme illustré sur la figure 6.8. Ainsi, lorsqu'une collision a lieu entre une molécule de prothrombine et l'un de ses sites de fixation sur la membrane, l'association se produit seulement si le point de contact se situe sur cette calotte ; dans le cas contraire, la réaction n'a pas lieu. La réaction unimoléculaire est quant à elle simulée par l'algorithme décrit dans la section 4.2.

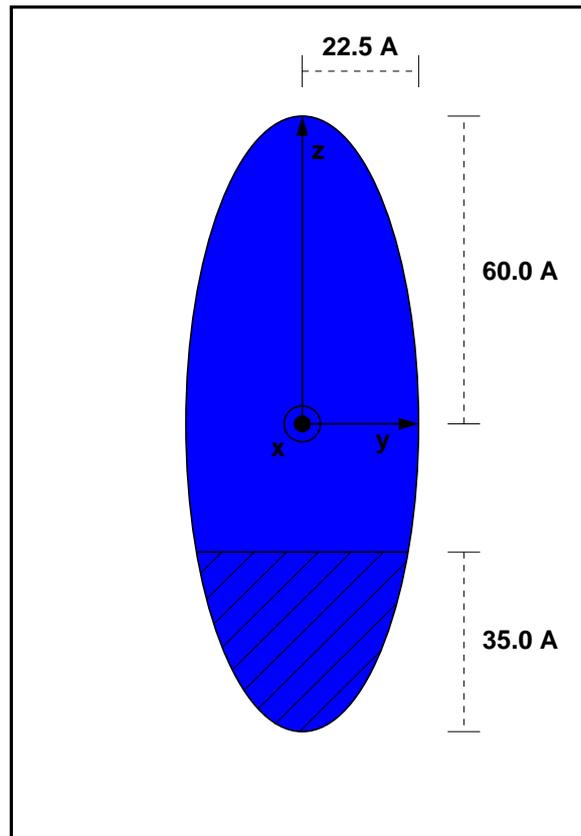
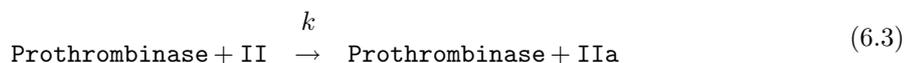


FIGURE 6.8 – **Modélisation tridimensionnelle de la prothrombine.** La prothrombine est représentée par un ellipsoïde de rayons $r_x = 22.5 \text{ \AA}$, $r_y = 22.5 \text{ \AA}$ et $r_z = 60.0 \text{ \AA}$. Les résidus 1-45 du fragment 1 de la prothrombine sont responsables de sa fixation sur les phospholipides. Ceux-ci sont ici approximés par une calotte de hauteur $h = 35 \text{ \AA}$.

6.2.3 Activation du substrat en solution

Dans notre modèle, l'activation du substrat en solution par l'enzyme fixée sur la membrane est représentée par la réaction bimoléculaire

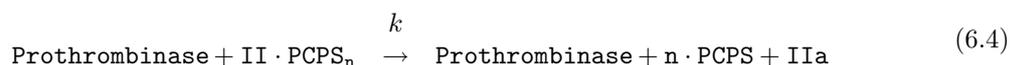


où k est la constante cinétique de second ordre de la réaction.

Lorsqu'une collision entre l'enzyme et le substrat en solution se produit, l'algorithme donné dans la section 4.6.2 détermine si oui ou non l'activation a lieu. Nous rappelons que la thrombine, produit de la réaction, n'est pas prise en compte dans notre modèle; c'est pourquoi si la réaction a lieu, elle se résume ici à la dégradation du substrat.

6.2.4 Activation du substrat fixé sur la vésicule

L'activation du substrat fixé à la membrane par l'enzyme est représentée par la réaction bimoléculaire



où k est la constante cinétique de second ordre de la réaction.

La réaction est simulée par l'algorithme donné dans la section 4.6.2. La thrombine n'est à nouveau pas prise en compte, et l'activation, si elle a lieu, consiste alors à dégrader le substrat, et à libérer ainsi un site de fixation de la prothrombine sur la membrane.

Dans cette section, nous avons proposé un modèle numérique de la réaction prothrombinase. Celui-ci repose sur la méthodologie décrite dans le chapitre 4, et représente donc cette réaction à l'échelle microscopique; plus exactement, il s'intéresse à son fonctionnement dans le voisinage d'une vésicule phospholipidique. Ainsi, après en avoir donné les caractéristiques géométriques, nous avons indiqué quelles espèces moléculaires le composent, et comment celles-ci y sont représentées. Nous avons en outre expliqué comment sont simulées leurs interactions, *i.e.* les réactions auxquelles elles participent; celles-ci sont répertoriées dans l'équation (6.1). La section suivante décrit comment est utilisé ce modèle pour répondre à la problématique posée dans la section 6.1.

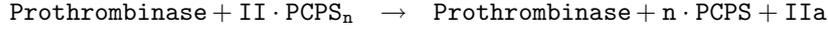
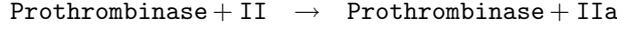
6.3 Simulations et résultats

Nous avons vu dans la section 6.1 que les phospholipides accélèrent la réaction prothrombinase et, plus exactement, promeuvent la réaction d'activation du substrat par l'enzyme. Néanmoins, le mécanisme par lequel ils opèrent reste encore incertain. Plusieurs hypothèses ont alors été proposées :

- l'existence d'une zone autour de la vésicule phospholipidique où les concentrations des différentes espèces sont localement très élevées,
- la réduction de la dimensionnalité,
- la régulation allostérique de la réaction par la PS.

Dans cette section, nous utilisons le modèle proposé dans la section précédente afin de mettre en évidence la validité de l'une de ces hypothèses.

Nous rappelons que ce modèle résume l'activation du substrat par le schéma réactionnel suivant



Ainsi, nous reproduisons tout d'abord la réaction de fixation de la prothrombine par rapport aux données expérimentales. Nous simulons ensuite l'ensemble des trois réactions sous diverses conditions, afin de déterminer par quel mécanisme les phospholipides favorisent l'activation du substrat.

 Les différents résultats présentés dans cette section sont le produit de n simulations. Dans chaque cas, $n/3$ simulations ont utilisé le générateur de nombres aléatoires « Mersenne Twister » [Matsumoto et Nishimura, 1998], $n/3$ la version double précision du générateur « RANLUX » [Lüscher, 1994], et enfin $n/3$ le générateur « Tausworthe » [L'Ecuyer, 1996, 1999]; ceux-ci sont tous implémentés dans la librairie GSL (GNU Scientific Library) [Galassi *et al.*, 2005]. Ajoutons que les graines de ces différents générateurs ont toutes été initialisées *via* le périphérique `/dev/urandom`, fourni par le noyau du système d'exploitation LINUX. En outre, dans chacune des simulations, le pas de temps a été fixé à 5.0×10^{-8} s.

6.3.1 Simulation de la fixation de la prothrombine sur une vésicule phospholipidique

Le tableau 6.1 récapitule les paramètres cinétiques de la réaction d'association - dissociation de la prothrombine avec des vésicules phospholipidiques de 20 nm de diamètre, et composées à 75 % de PC et à 25 % de PS[Ⓞ]. Nous rappelons que la constante K_D représente l'affinité entre les deux réactifs de la réaction, *cf.* section 1.1.4.

Les évolutions temporelles des différentes espèces impliquées dans une telle réaction sont typiquement données par les solutions du système d'EDO suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d[\text{II}]}{dt} = -k_{on} \times [\text{II}] \times [\text{PCPS}]/n + k_{off} \times \text{II} \cdot \text{PCPS}_n \\ \frac{d[\text{PCPS}]}{dt} = -k_{on} \times [\text{II}] \times [\text{PCPS}] + k_{off} \times \text{II} \cdot \text{PCPS}_n \times n \\ \frac{d[\text{II} \cdot \text{PCPS}_n]}{dt} = +k_{on} \times [\text{II}] \times [\text{PCPS}]/n - k_{off} \times \text{II} \cdot \text{PCPS}_n \end{array} \right. \quad (6.5)$$

Notons que nous donnons ici l'évolution temporelle de l'espèce PCPS plutôt que celle de l'espèce $n \cdot \text{PCPS}$, étant donné que c'est celle-ci qui est généralement étudiée *in vitro*. Elles ne diffèrent de toutes façons, que de par le coefficient stœchiométrique n .

Ce coefficient n nous indique que 126 moles de phospholipides sont nécessaires pour fixer une mole de prothrombine. Nous rappelons que chaque vésicule est en moyenne composée d'environ 2830 molécules de phospholipides, *cf.* section 6.2.1. Ainsi, chaque vésicule possède en moyenne environ 22 sites de fixation de la prothrombine.

Nous avons alors simulé la réaction (6.2) en :

- résolvant le système d'EDO (6.5),
- utilisant le modèle proposé dans la section 6.2.

[Ⓞ]Dr. Sriram Krishnaswamy, University of Pennsylvania, communication personnelle

Dans chaque cas, les concentrations initiales en II, PCPS et $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ ont été respectivement fixées à $1.4 \mu\text{M}$, $50.0 \mu\text{M}$ et $0.0 \mu\text{M}$. Dans notre modèle, ceci correspond à 80 molécules de prothrombine en solution et à 22 sites de fixation de la prothrombine sur la vésicule.

Le système d'EDO (6.5) n'est pas raide, il a ainsi été résolu par la méthode de Runge-Kutta-Fehlberg 4(5), cf. section 2.1.2. Dans les simulations utilisant notre modèle, les espèces ont toutes été placées aléatoirement, en position et en orientation dans le volume pour les molécules de prothrombine, en position sur la vésicule pour les sites de fixation de la prothrombine.

Les figures 6.9, 6.10 et 6.11 comparent respectivement les allures des courbes associées à l'évolution temporelle des espèces II, PCPS et $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ obtenues *via* la résolution du système d'EDO, et *via* la moyenne de 150 simulations utilisant notre modèle quand le rayon des sites de fixation de la prothrombine est fixé à 7 \AA . Dans chaque cas, la réaction est simulée pendant une seconde.

Selon la valeur du rayon des sites de fixation de la prothrombine sur la vésicule, les courbes obtenues *via* les simulations utilisant notre modèle gardent la même allure, mais néanmoins ne se superposent plus avec les courbes obtenues *via* la résolution du système d'EDO (6.5), soient celles déduites des mesures expérimentales. Ainsi, quand le rayon des sites de fixation de la prothrombine vaut 7 \AA , notre modèle reproduit de manière probante, par rapport aux mesures expérimentales, la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides.

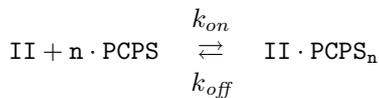
Nous avons vu dans la section 6.1 que, selon [Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984], la fixation réversible sur la membrane phospholipidique des différents composants de la réaction prothrombinase induirait l'existence d'une zone autour de la vésicule phospholipidique, où les concentrations des différentes espèces seraient localement très élevées. Notre modèle reproduisant fidèlement la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides, nous nous intéressons ici à l'allure de la distribution de la concentration de la prothrombine en solution durant cette réaction.

La figure 6.12 donne l'allure de la distribution de la concentration de la prothrombine en solution en fonction de la distance par rapport à la membrane, à l'initiation de la réaction, soit à l'instant $t = 0 \text{ s}$. Cette courbe représente la moyenne de 150 simulations obtenues *via* notre modèle.

En théorie, à l'initiation de la réaction, la concentration de la prothrombine en solution est censée être homogène et égale en tout point de la solution à $1.4 \mu\text{M}$. La distribution obtenue par les différentes simulations est bruitée, mais oscille néanmoins autour de la valeur théorique. Ceci s'explique par le fait que nos simulations reposent sur la génération de nombres aléatoires, et que la distribution obtenue représente seulement la moyenne de 150 simulations. Nous avons toutefois remarqué que plus le nombre de simulations est grand, plus la distribution obtenue tend vers la distribution théorique. Nous en concluons que notre modèle reproduit fidèlement les conditions initiales expérimentales de la réaction, du point de vue de la distribution de la prothrombine en solution.

La figure 6.13 donne l'allure de la distribution de la concentration de la prothrombine en solution en fonction de la distance par rapport à la membrane, à l'équilibre défini ici à l'instant $t = 1 \text{ s}$. Cette courbe représente la moyenne de 150 simulations obtenues *via* notre modèle.

En théorie, à l'équilibre, si la concentration de la prothrombine en solution était homogène, elle serait égale en tout point de la solution à environ $1.17 \mu\text{M}$. Cette valeur est donnée par la résolution du système d'EDO (6.5). La distribution obtenue par les différentes simulations est à nouveau bruitée, mais oscille toujours autour de la valeur théorique $1.17 \mu\text{M}$. Nous en concluons qu'à l'équilibre, la distribution de la concentration de la prothrombine en solution est uniforme en tout point de la solution. Nos résultats indiquent donc que la fixation réversible de la prothrombine sur la membrane phospholipidique n'induit aucun gradient dans sa concentration en solution, et rejettent ainsi l'hypothèse proposée par Nesheim *et al.* [1981a]; Tucker *et al.* [1983]; Nesheim *et al.* [1984].



constante	valeur
k_{on}	$28.0 \mu\text{M sites}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
k_{off}	24.81 s^{-1}
n	126 moles de PCPS / moles de II
K_D	$0.886 \mu\text{M}$

TABLEAU 6.1 – Paramètres cinétiques de la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides.

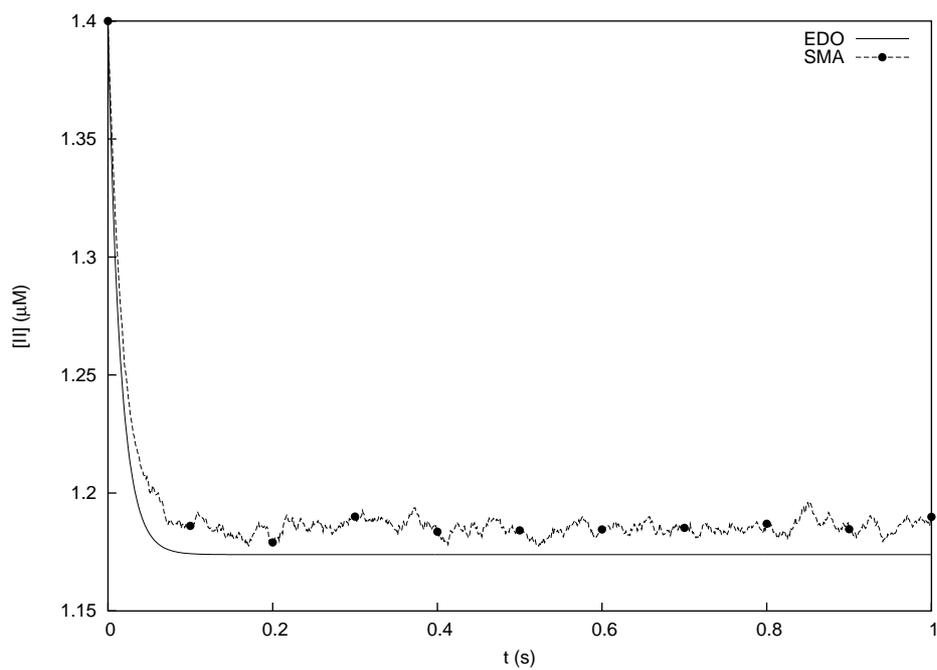


FIGURE 6.9 – Simulation de la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides : évolution de la concentration en II. La courbe continue représente la solution $[\text{II}](t)$ du système d'EDO (6.5). La courbe discontinue (●) donne l'évolution de la concentration moyenne de la prothrombine en solution dans 150 simulations utilisant notre modèle, et donc l'approche SMA.

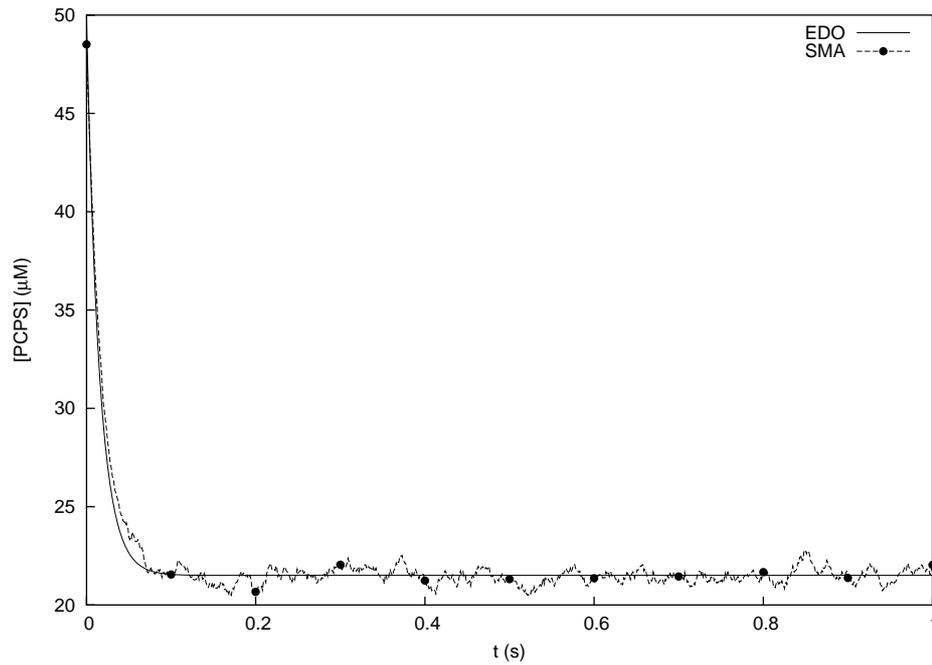


FIGURE 6.10 – Simulation de la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides : évolution de la concentration en PCPS. La courbe continue représente la solution $[PCPS](t)$ du système d'EDO (6.5). La courbe discontinue (●) donne l'évolution de la concentration moyenne en phospholipides libres dans 150 simulations utilisant notre modèle, et donc l'approche SMA.

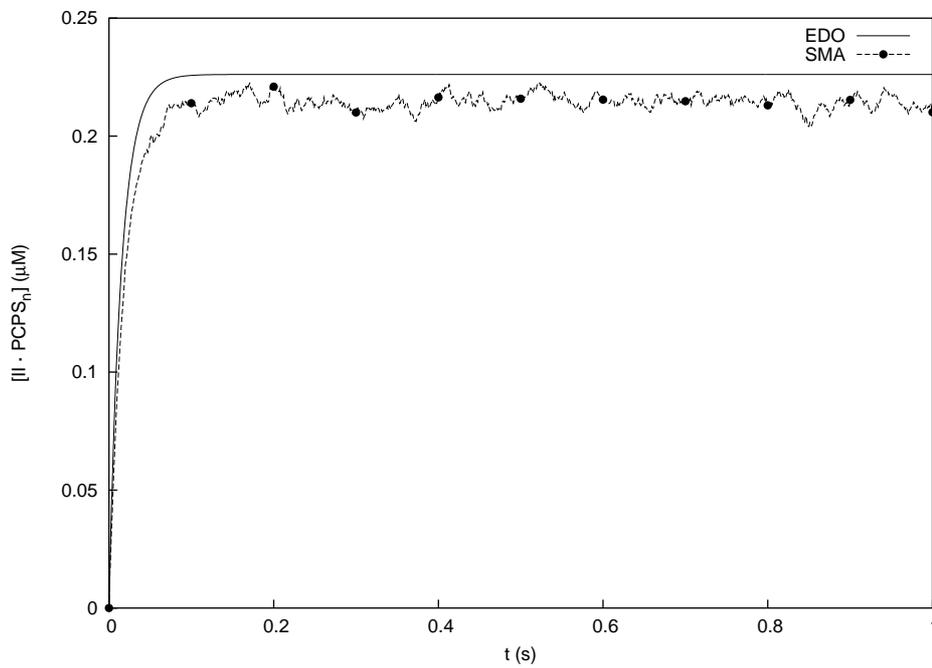


FIGURE 6.11 – Simulation de la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides : évolution de la concentration en $II \cdot PCPS_n$. La courbe continue représente la solution $[II \cdot PCPS_n](t)$ du système d'EDO (6.5). La courbe discontinue (●) donne l'évolution de la concentration moyenne de la prothrombine fixée sur la vésicule dans 150 simulations utilisant notre modèle, et donc l'approche SMA.

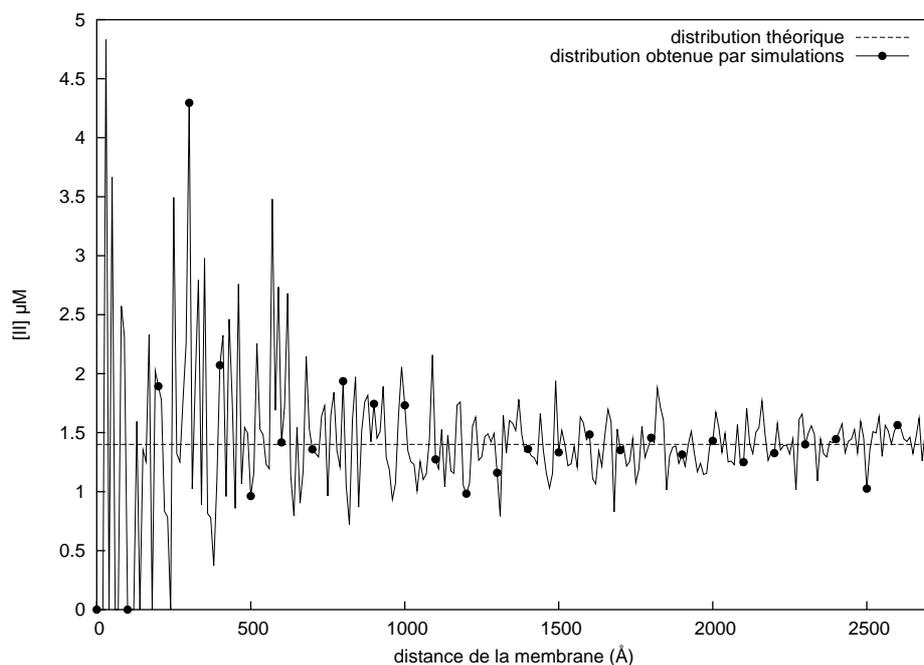


FIGURE 6.12 – **Distribution de la concentration de la prothrombine en solution à l'initiation de la réaction.** La courbe discontinue donne l'allure de la distribution théorique de la prothrombine en solution en fonction de la distance à la membrane. La courbe continue (●) représente la distribution moyenne de la prothrombine en solution dans 150 simulations.

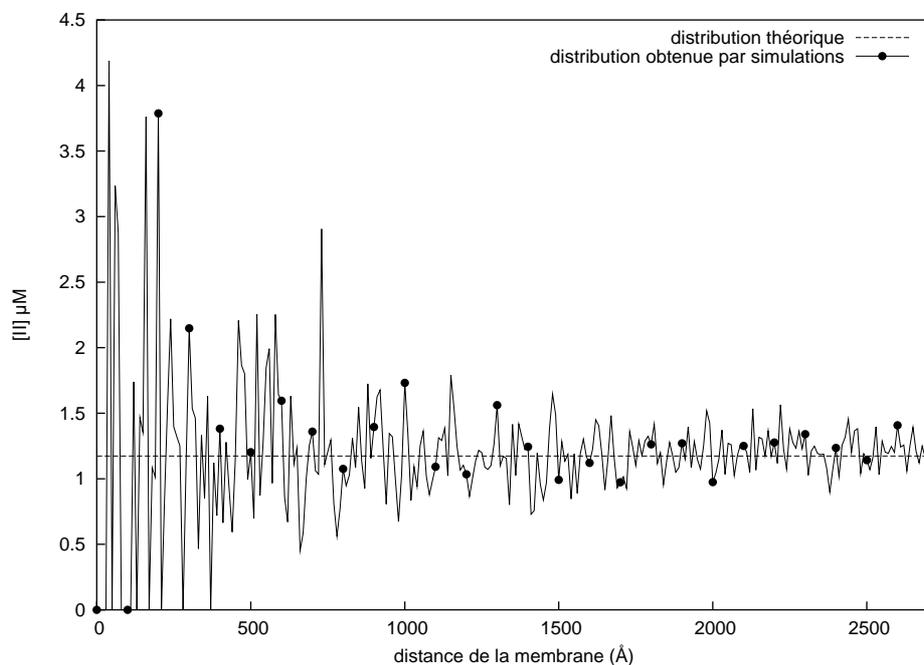


FIGURE 6.13 – **Distribution de la concentration de la prothrombine en solution à l'équilibre.** La courbe discontinue donne l'allure de la distribution théorique de la prothrombine en solution en fonction de la distance à la membrane. La courbe continue (●) représente la distribution moyenne de la prothrombine en solution dans 150 simulations.

6.3.2 Simulation de la réaction prothrombinase

Dans la section précédente, nous avons ajusté certains paramètres de notre modèle, afin que celui-ci reproduise la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides de manière fidèle aux données expérimentales. Nous nous sommes ensuite intéressés à la distribution de la prothrombine en solution. Les résultats ont indiqué que celle-ci est uniforme, et rejettent ainsi la première hypothèse concernant l'explication de l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides. Il nous reste alors à étudier les deux autres hypothèses, à savoir :

- la réduction de la dimensionnalité,
- la régulation allostérique de la réaction par la PS.

Pour cela, nous utilisons le modèle décrit dans la section 6.2 pour simuler la réaction prothrombinase dans son intégralité, *i.e.* pour simuler les trois réactions données dans le schéma (6.1).

Nous remémorons que le substrat se fixe de manière réversible sur la vésicule phospholipidique ; il existe donc deux modes de transport pour la présentation de celui-ci à l'enzyme :

- soit directement *via* la solution, le substrat accède à l'enzyme par diffusion en trois dimensions dans la solution ;
- soit *via* la membrane, le substrat se fixe sur la membrane par diffusion en trois dimensions dans la solution, puis accède à l'enzyme par diffusion en deux dimensions sur la surface de la membrane.

L'activation du substrat par l'enzyme se décompose alors en deux étapes :

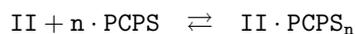
- le transport du substrat vers l'enzyme,
- l'évènement catalytique, *i.e.* l'activation du substrat par l'enzyme suite à une collision entre ces deux entités.

Nous nous intéressons ici à la dégradation du substrat par l'enzyme dans les trois configurations suivantes :

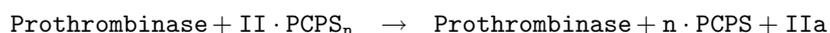
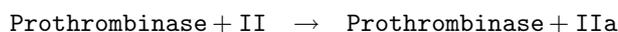
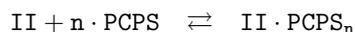
- dans la première, seul le transport du substrat vers l'enzyme *via* la solution est pris en compte ; la réaction prothrombinase se résume alors ici par la réaction



- dans la deuxième, le substrat accède à l'enzyme seulement *via* la membrane ; la réaction prothrombinase se limite donc ici aux deux réactions



- dans la troisième, le substrat peut accéder à l'enzyme *via* la solution et *via* la membrane ; la réaction prothrombinase est ici représentée dans son intégralité, *i.e.* par les réactions



Nous quantifions ainsi la contribution de chaque mode de transport sur la dégradation du substrat. Qui plus est, dans chacune de ces configurations, nous faisons varier la valeur de la constante catalytique de l'enzyme afin de tester l'impact de l'évènement catalytique sur le processus global. Plus exactement, dans chaque cas, la probabilité qu'une collision entre l'enzyme et le substrat – qu'il soit en solution ou fixé sur la membrane – induise la dégradation est fixée respectivement à 1.0, 0.5 et 0.1.

Les figures 6.14, 6.15 et 6.16 donnent l'évolution de la concentration moyenne en substrat au cours de la réaction prothrombinase dans 15 simulations, quand celle-ci se fait respectivement dans chacune des trois configurations décrites précédemment. Dans ces simulations, chaque collision entre l'enzyme et le substrat entraîne la dégradation du substrat, *i.e.* la probabilité qu'une collision entre ces deux espèces induise la réaction vaut 1.0 : nous sommes ici dans le cas idéal d'une réaction contrôlée par la diffusion. Nous remarquons que ces différentes courbes peuvent être ajustées par régression linéaire par une cinétique de premier ordre de constante k_{obs} donnée en s^{-1} .

Le tableau 6.2 récapitule les constantes k_{obs} ainsi que les coefficients de corrélation r^2 associés, obtenus par régression linéaire de l'évolution de la concentration moyenne en substrat au cours de la réaction prothrombinase dans 15 simulations. La réaction est simulée dans chacune des trois configurations décrites précédemment, et dans chaque cas, les probabilités que les collisions entre l'enzyme et le substrat soient productives sont fixées successivement à 1.0, 0.5 et 0.1.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces résultats. Tout d'abord, quelle que soit la valeur de la constante catalytique de l'enzyme, les vitesses de dégradation du substrat sont identiques quand le transport se fait seulement *via* la membrane, ou quand il a lieu à la fois *via* la solution et *via* la membrane : ainsi, selon notre modèle, l'activation se fait exclusivement par la membrane dans la réaction prothrombinase, le « vrai » substrat de l'enzyme est celui fixé sur les phospholipides.

Ensuite, quand l'activation se fait seulement *via* la solution, la vitesse de dégradation du substrat dépend linéairement de la valeur de la constante catalytique : cette réaction dépend ainsi à la fois du transport et de l'évènement catalytique.

De plus, la vitesse de dégradation du substrat est toujours la même quelle que soit la valeur de la constante catalytique de l'enzyme, quand le substrat accède à celle-ci à la fois *via* la solution et *via* la membrane : le facteur cinétiquement limitant de l'activation est alors le transport du substrat à l'enzyme, la réaction est indépendante de l'évènement catalytique.

En outre, selon la valeur de la constante catalytique, la vitesse de dégradation du substrat est environ 7 à 55 fois plus rapide quand il est présenté à l'enzyme *via* la membrane que quand il accède à celle-ci *via* la solution. Ainsi selon notre modèle, le transport par la membrane accélère la réaction par rapport au transport par la solution.

Quand le substrat peut accéder à l'enzyme par la membrane, son activation se fait exclusivement par ce mode de transport ; celle-ci est de plus indépendante de l'évènement catalytique. L'hypothèse de régulation allostérique de la réaction prothrombinase par les molécules de PS n'explique alors pas l'accélération de cette réaction par les phospholipides. En effet, si c'était un changement de conformation d'un ou de plusieurs des composants de la réaction qui était responsable de cette accélération, ceci impliquerait un impact évident de l'évènement catalytique sur la vitesse de dégradation du substrat. Nos résultats indiquent que celle-ci est indépendante de cet évènement, ils rejettent ainsi cette hypothèse.

Nos résultats démontrent alors que le transport *via* la membrane est le facteur cinétiquement limitant de la réaction, *i.e.* il contrôle la vitesse de la réaction. Ils affirment de plus, que selon la valeur de la constante catalytique de l'enzyme, ce mode de transport multiplie la vitesse de dégradation du substrat d'un facteur qui varie entre 7 et 55 par rapport au transport *via* la solution. Ce facteur multiplicateur est de l'ordre de grandeur de celui observé *in vitro* dans des conditions expérimentales similaires [Walker et Krishnaswamy, 1994]. Nous concluons alors que le transport *via* la membrane est entièrement responsable de l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides, et que l'hypothèse de réduction dans la dimensionnalité explique alors cette accélération.

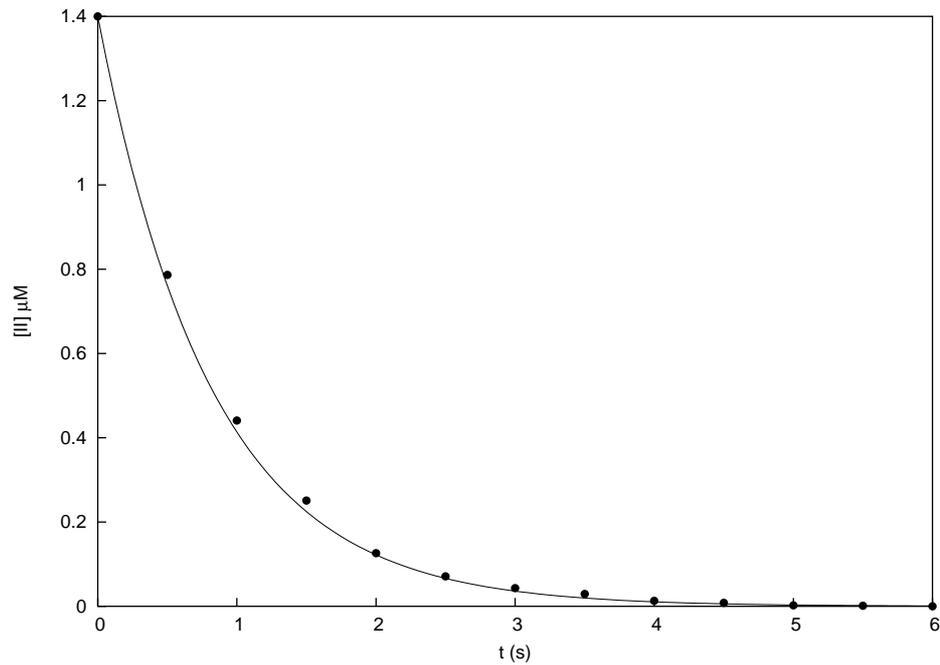


FIGURE 6.14 – **Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme *via* la solution.** Les points (●) donnent l'évolution de la concentration moyenne en substrat en fonction du temps dans 15 simulations. Ceux-ci peuvent être approchés par une cinétique de premier ordre de constante $k_{obs} = 1.22 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9950$.

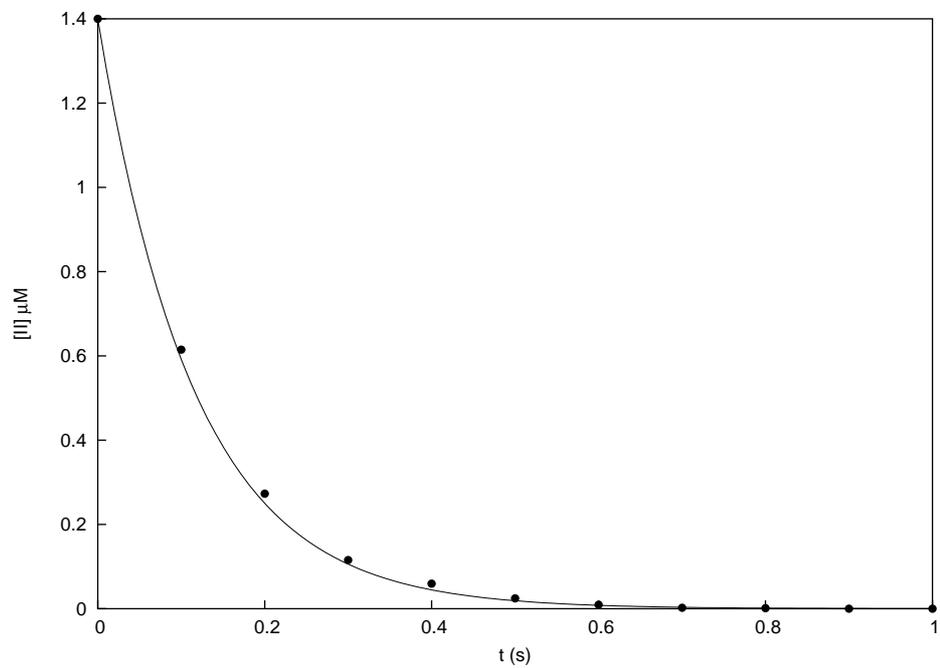


FIGURE 6.15 – **Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l'enzyme *via* la membrane.** Les points (●) donnent l'évolution de la concentration moyenne en substrat en fonction du temps dans 15 simulations. Ceux-ci peuvent être approchés par une cinétique de premier ordre de constante $k_{obs} = 8.61 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9964$.

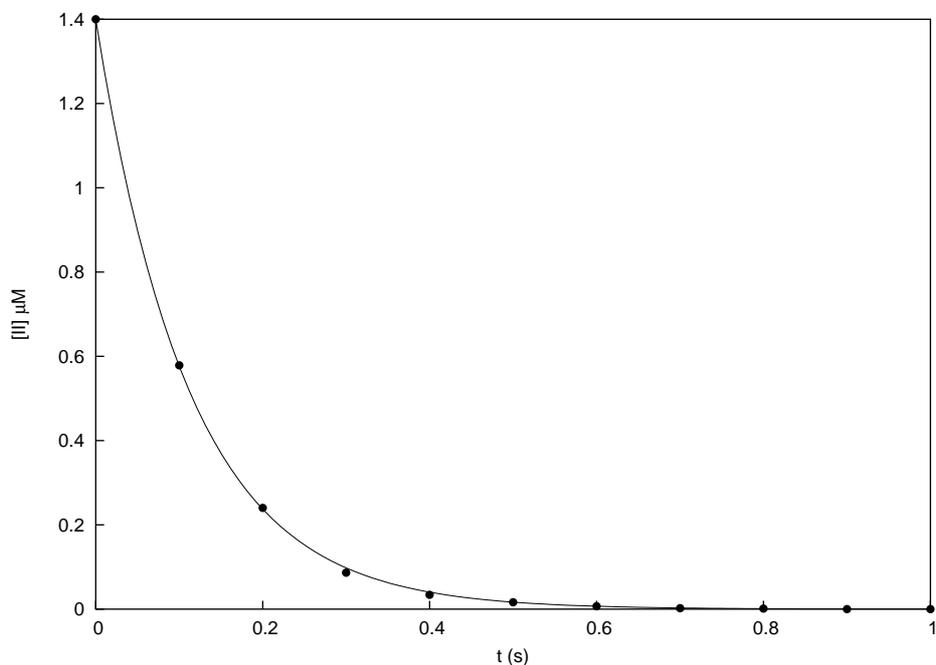


FIGURE 6.16 – Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l’enzyme *via* la solution et *via* la membrane. Les points (●) donnent l’évolution de la concentration moyenne en substrat en fonction du temps dans 15 simulations. Ceux-ci peuvent être approchés par une cinétique de premier ordre de constante $k_{obs} = 8.87 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9976$.

Mode de transport	Pourcentage de collisions productives entre l’enzyme et le substrat					
	10 %		50 %		100 %	
	$k_{obs} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	r^2	$k_{obs} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	r^2	$k_{obs} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	r^2
solution	0.15	0.9988	0.60	0.9974	1.22	0.9950
membrane	8.36	0.9981	7.14	0.9936	8.61	0.9964
solution + membrane	8.16	0.9967	10.07	0.9950	8.87	0.9976

TABLEAU 6.2 – Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : constantes cinétiques observées.

6.4 Discussion

La prothrombinase est le complexe enzymatique responsable de l'activation de la prothrombine en thrombine. Il est composé d'une enzyme, le facteur Xa et d'un cofacteur, le facteur Va, qui s'assemblent à la surface d'une membrane phospholipidique en présence de calcium. Les phospholipides accélèrent la transformation de la prothrombine en thrombine, mais le mécanisme par lequel ils opèrent est encore incertain. Plusieurs hypothèses ont néanmoins été proposées :

- l'existence d'une zone autour de la vésicule phospholipidique où les concentrations des différentes espèces sont localement très élevées,
- la réduction de la dimensionnalité,
- la régulation allostérique de la réaction par la PS.

La première hypothèse a été proposée par [Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984]. Selon eux, la fixation réversible sur la membrane phospholipidique des différents composants de la réaction prothrombinase induirait un gradient rectangulaire dans la concentration des différentes espèces moléculaires en fonction de la distance à la membrane. Il existerait alors une région autour de la vésicule phospholipidique où les concentrations des différentes espèces seraient localement très élevées, augmentant ainsi le nombre de collisions et donc la vitesse de la réaction.

Le mécanisme de la réduction de la dimensionnalité a été proposé à l'origine par Adam et Delbrück [1968]. Celui-ci indique que, quand une espèce moléculaire peut réagir avec une seconde fixée à la surface d'une membrane, et lorsque la première espèce peut rencontrer la seconde soit par diffusion en solution, soit par fixation sur la membrane puis par diffusion sur la surface de la membrane, le second mode de transport peut sous certaines conditions accélérer très nettement la vitesse de la réaction. Dans la réaction prothrombinase, le substrat se fixant de manière réversible sur la membrane phospholipidique, Giesen *et al.* [1991b]; Nelsestuen [1999] ont ainsi proposé ce mécanisme comme responsable de l'accélération de l'activation du substrat par l'enzyme.

Il a été démontré que les molécules de PS induiraient un changement de conformation chez tous les composants de la réaction prothrombinase [Chen et Lentz, 1997; Zhai *et al.*, 2002; Srivastava *et al.*, 2002; Majumder *et al.*, 2003]. De plus, une forme soluble de PS a assuré au complexe prothrombinase une activité semblable à celle observée en présence d'une membrane [Majumder *et al.*, 2002; Zhai *et al.*, 2002]. Les auteurs en ont alors déduit que le ou les changements de conformation induits par la PS favoriseraient la catalyse du substrat par l'enzyme, justifiant ainsi l'accélération de la réaction par les phospholipides : la PS serait alors un régulateur allostérique de la réaction prothrombinase [Lentz, 2003].

C'est pourquoi, afin de déterminer si l'une de ces hypothèses explique l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides, nous avons proposé un modèle numérique de cette réaction, fondé sur la méthodologie décrite dans le chapitre 4. Nous avons ensuite utilisé celui-ci pour simuler la réaction dans diverses conditions, et les résultats nous ont conduits à isoler celle de la réduction de la dimensionnalité.

Dans cette section, nous discutons d'abord notre modélisation de la réaction prothrombinase, puis les simulations effectuées et les résultats obtenus.

6.4.1 Modèle numérique de la réaction prothrombinase

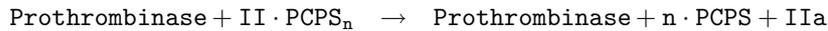
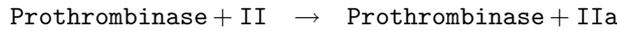
Dans la section 6.2, nous avons proposé un modèle numérique de la réaction prothrombinase. Celui-ci s'intéresse au fonctionnement de cette réaction dans le voisinage d'une vésicule phospholipidique. Nous nous sommes alors placés ici à une échelle de modélisation microscopique, c'est pourquoi nous avons utilisé la méthodologie décrite dans le chapitre 4 pour définir notre modèle.

Certes, quelques modèles numériques de la prothrombinase sont disponibles dans la littérature [Nesheim *et al.*, 1984; Pei *et al.*, 1993; Powers et Lentz, 1993]. Néanmoins, ceux-ci définissent de

nombreuses simplifications quant à la biochimie du complexe, c'est pourquoi nous avons jugé utile de proposer notre propre modèle.

Ainsi, au centre d'un volume sphérique, nous avons placé une vésicule phospholipidique. Ce volume est ainsi composé de la solution où peuvent diffuser en trois dimensions des espèces de type **Species3D**, et d'une surface, définie par la membrane de la vésicule, où peuvent diffuser en deux dimensions des espèces de type **Species2D**.

Nous avons choisi de résumer la réaction prothrombinase par les trois réactions suivantes

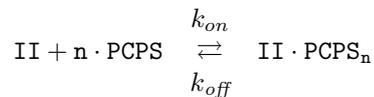


Sachant que la thrombine n'est réactif d'aucune de ces réactions, elle n'a pas été modélisée. Notre modèle se limite alors aux espèces :

- **II**, la prothrombine, qui est le substrat dans la solution de la réaction ;
- $n \cdot \text{PCPS}$, qui représente un site de fixation de la prothrombine sur la membrane phospholipidique ;
- $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$, qui désigne la prothrombine liée à son site de fixation, et qui est le substrat sur la membrane de la réaction ;
- **Prothrombinase**, qui est l'enzyme de la réaction.

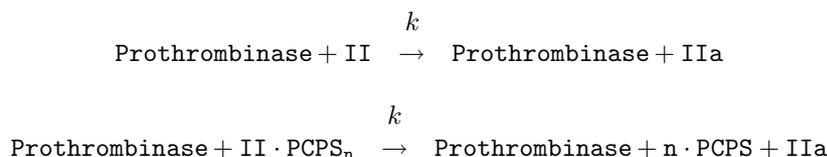
Les molécules de prothrombine en solution sont données par des instances de la classe **Species3D** et alors représentées par des ellipsoïdes, tandis que toutes les autres espèces sont données par des instances de la classe **Species2D** et alors représentées par des disques. La structure tridimensionnelle proposée dans [Arni *et al.*, 1994] indique que l'ellipsoïde est une bonne approximation de la géométrie de la prothrombine. En revanche, il est évident que le disque n'approche en rien celles des espèces $n \cdot \text{PCPS}$, $\text{II} \cdot \text{PCPS}_n$ et **Prothrombinase**. Remarquons que leurs formes géométriques restent toutefois encore complètement inconnues pour la plupart, c'est pourquoi nous nous sommes ici restreints à des disques. Notons que le rayon de l'espèce **Prothrombinase** a été fixé égal à celui de l'espèce $n \cdot \text{PCPS}$; ceci se justifie par le fait que 88-90 moles de phospholipides sont nécessaires pour fixer une mole de prothrombinase [Krishnaswamy, 1990; Walker et Krishnaswamy, 1994] : cette valeur est proche des 126 moles de phospholipides essentielles à la fixation d'une mole de prothrombine.

Nous avons représenté la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides par



Ce schéma bimoléculaire est typiquement utilisé pour décrire l'interaction des protéines de la coagulation avec les phospholipides. L'association de la prothrombine avec l'un de ses sites de fixation sur la membrane phospholipidique a ici lieu si la région du fragment 1 associée aux résidus 1-45 entre en contact avec l'un des disques représentant un site de fixation. Nous avons représenté cette région par une calotte de hauteur $h = 35.0 \text{ \AA}$ placée à une extrémité de l'ellipsoïde. Cette approximation a été déduite de la structure tridimensionnelle proposée dans [Arni *et al.*, 1994]. Les sites de fixation de la prothrombine sur la membrane phospholipidique ont été ici supposés préformés. Toutes ces approximations sont certainement discutables, mais nous devons noter que les figures 6.9, 6.10 et 6.11 démontrent que nous arrivons malgré tout à reproduire fidèlement, par rapport aux mesures expérimentales, la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides.

L'activation du substrat, qu'il soit présenté à l'enzyme par la solution ou par la membrane, a été représentée respectivement par les deux réactions suivantes



i.e. par des schémas bimoléculaires. Or, l'activation de la prothrombine nécessite deux clivages pour être transformée en thrombine [Krishnaswamy *et al.*, 1986, 1987]; qui plus est, chacun d'entre eux suit une cinétique bien plus complexe que celle de Henri-Michaelis-Menten, l'interaction entre le substrat et l'enzyme étant déterminée majoritairement par un exosite [Krishnaswamy, 2005]. C'est pourquoi, l'activation du substrat par l'enzyme devrait être ici représentée par bien plus qu'une simple réaction bimoléculaire, qui reste alors une approximation grossière. Néanmoins, nous nous intéressons ici seulement à la consommation du substrat, et plus particulièrement à l'impact de l'évènement catalytique sur celle-ci, c'est pourquoi nous avons simplifié cette activation par un basique schéma bimoléculaire.

La prothrombinase est un complexe enzymatique issu de l'association des facteurs Va et Xa sur une membrane phospholipidique en présence de calcium. Cette association est toutefois réversible, c'est pourquoi les réactions d'association - dissociation entre les facteurs Va, Xa et la membrane devraient apparaître dans notre modèle de la réaction prothrombinase [Krishnaswamy *et al.*, 1988; Krishnaswamy, 1990; Giesen *et al.*, 1991a]. Cependant, supposer une concentration stable d'enzyme tout le long de la réaction semble une approximation raisonnable.

6.4.2 Simulations et résultats

Nous avons utilisé ensuite le modèle proposé dans la section 6.2 afin de simuler la réaction prothrombinase dans différentes configurations. Les résultats obtenus nous ont amenés à conclure que l'hypothèse de réduction de la dimensionnalité tend à expliquer l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides.

Pour cela, nous avons tout d'abord ajusté certains paramètres du modèle, afin que celui-ci reproduise fidèlement la réaction de fixation de la prothrombine sur les phospholipides par rapport aux mesures expérimentales. Plus exactement, à ces mesures expérimentales est associé le système d'EDO (6.5). Nous avons alors adapté, dans notre modèle, la valeur des rayons des sites de fixation de la prothrombine afin que les évolutions des concentrations des différentes espèces données par celui-ci soient identiques à celles obtenues par la résolution numérique du système d'EDO (6.5). Quand la longueur de ces rayons a été fixée à 7 Å, nous avons obtenu une excellente corrélation entre les différentes courbes.

Nous nous sommes alors intéressés à la façon dont évolue la distribution de la concentration de la prothrombine en solution en fonction de la distance par rapport à la membrane, au cours de la réaction de fixation sur les phospholipides. Les résultats des simulations ont indiqué que celle-ci est uniforme en tout point de la solution. Les travaux de [Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984] suggèrent qu'en fait celle-ci varie selon un gradient rectangulaire, et qu'il existe une région autour de la vésicule phospholipidique où la concentration est localement très élevée. Nos résultats sont en parfait désaccord avec ces études. Plus exactement, ces auteurs ont proposé un modèle numérique de la réaction prothrombinase, dans lequel ils ont émis le postulat que ce gradient rectangulaire existait, et ce sur l'observation d'une augmentation du rayon hydrodynamique du complexe protéine · vésicule [Nesheim *et al.*, 1984]. Ils ont conséquemment simulé la réaction en utilisant celui-ci ; les résultats sont fidèles aux mesures expérimentales dans une variété de conditions expérimentales. Néanmoins, les réactions de fixation des différentes espèces sur les phospholipides sont supposées à l'équilibre, *i.e.* elles sont représentées de manière statique ; qui plus est, les dimensions du gradient rectangulaire sont ajustées afin que les résultats des simulations se superposent aux mesures expérimentales. Notre modèle propose quant à lui une description dynamique de la réaction de fixation sur les phospholipides,

ainsi qu'une simulation tenant compte de l'aspect spatial, où le milieu et ses différents composants sont représentés en trois dimensions.

Nous avons ensuite simulé la réaction prothrombinase dans sa globalité, et nous nous sommes particulièrement attachés à l'activation du substrat par l'enzyme dans trois configurations différentes :

- dans la première, le substrat ne peut accéder à l'enzyme que par la solution ;
- dans la deuxième, le substrat est présenté à l'enzyme seulement par la membrane ;
- dans la troisième, le substrat peut rencontrer l'enzyme par la solution et par la membrane.

Cette approche nous a permis de quantifier la contribution de chacun des modes de transport sur la transformation du substrat par l'enzyme. De plus, dans chaque cas, nous avons fait varier la valeur de la constante catalytique de l'enzyme afin de mesurer l'impact de l'évènement catalytique sur le processus global. Les résultats des différentes simulations nous ont permis de tirer plusieurs conclusions. Tout d'abord, quand le substrat peut être présenté à l'enzyme par la membrane, l'activation se fait exclusivement par ce mode de transport, le « vrai » substrat de l'enzyme est celui fixé aux phospholipides. La vision moderne de la biochimie de la réaction prothrombinase indique que le substrat doit se fixer sur les phospholipides avant l'activation pour que celle-ci soit efficace [Rosing *et al.*, 1980; Nesheim *et al.*, 1981a; Tucker *et al.*, 1983; Nesheim *et al.*, 1984; Malhotra *et al.*, 1985; Giesen *et al.*, 1991b; Walker et Krishnaswamy, 1994] ; nos résultats sont en parfait accord avec celle-ci. Remarquons toutefois que Lu et Nelsestuen [1996b] ont observé que l'activation se fait à la fois par la solution et par la membrane quand les vésicules phospholipidiques sont composées à 75 % de PC et à 25 % de PS, et ont un diamètre proche de 20 nm ; il y aurait alors une contribution non négligeable du transport par la solution dans ces conditions. Nos résultats diffèrent des précédents dans le sens où nous avons observé que l'activation se fait entièrement par la membrane dans les mêmes conditions.

Le résultat principal de cette étude est que, lorsque le substrat accède à l'enzyme par la membrane, le facteur cinétiquement limitant de l'activation est le transport du substrat à l'enzyme, la réaction est indépendante de l'évènement catalytique. Cette conclusion a été obtenue en supposant 100 %, puis 50 %, et enfin 10 % des collisions entre l'enzyme et le substrat productives, *i.e.* induisant l'activation du substrat. Nous avons aussi effectué des simulations dans lesquelles le pourcentage de collisions productives a été fixé à 1 % et 0.1 % ; les résultats sont donnés sur la figure 6.17. La vitesse de dégradation du substrat y est quasiment la même, quelle que soit la valeur du pourcentage. Ces résultats sont similaires aux précédents, ils viennent ainsi confirmer que la réaction prothrombinase est indépendante de l'évènement catalytique et entièrement contrôlée par le transport. Certaines études ont indiqué que la PS induirait un changement de conformation des composants de la réaction prothrombinase [Chen et Lentz, 1997; Zhai *et al.*, 2002; Srivastava *et al.*, 2002; Majumder *et al.*, 2003], et qu'une forme soluble de PS assurerait une activité au complexe prothrombinase similaire à celle observée en présence d'une membrane [Majumder *et al.*, 2002; Zhai *et al.*, 2002] ; la PS serait alors un régulateur allostérique de la réaction prothrombinase [Lentz, 2003]. Dans ce cas, le ou les changements de conformation induits par la PS provoqueraient un impact conséquent de l'évènement catalytique sur le processus global ; nos résultats indiquent que la réaction est indépendante de celui-ci et rejettent ainsi cette hypothèse. Ils n'écartent toutefois pas le fait que la PS pourrait induire un changement de conformation d'un ou des composants de la réaction prothrombinase et alors accélérer celle-ci ; ils démontrent qu'en présence d'une membrane, ce n'est pas la régulation allostérique qui explique l'accélération de la réaction par les phospholipides. Remarquons que selon [Stone et Nelsestuen, 2005], l'activation du substrat par l'enzyme requiert la présence d'une membrane phospholipidique pour être optimale, et qu'aucune forme soluble de PS n'arrive à reproduire aussi efficacement une telle activité.

La vitesse d'activation du substrat est 7 à 55 fois plus rapide, selon la valeur de la constante catalytique, quand le substrat accède à l'enzyme par la membrane que quand il est présenté à celle-ci par la solution. Le transport par la membrane accélère alors la vitesse de la réaction prothrombinase, et qui plus est contrôle entièrement celle-ci. Le rapport 7-55 étant de l'ordre de grandeur de celui-ci observé *in vitro* dans des conditions expérimentales similaires [Walker et Krishnaswamy, 1994],

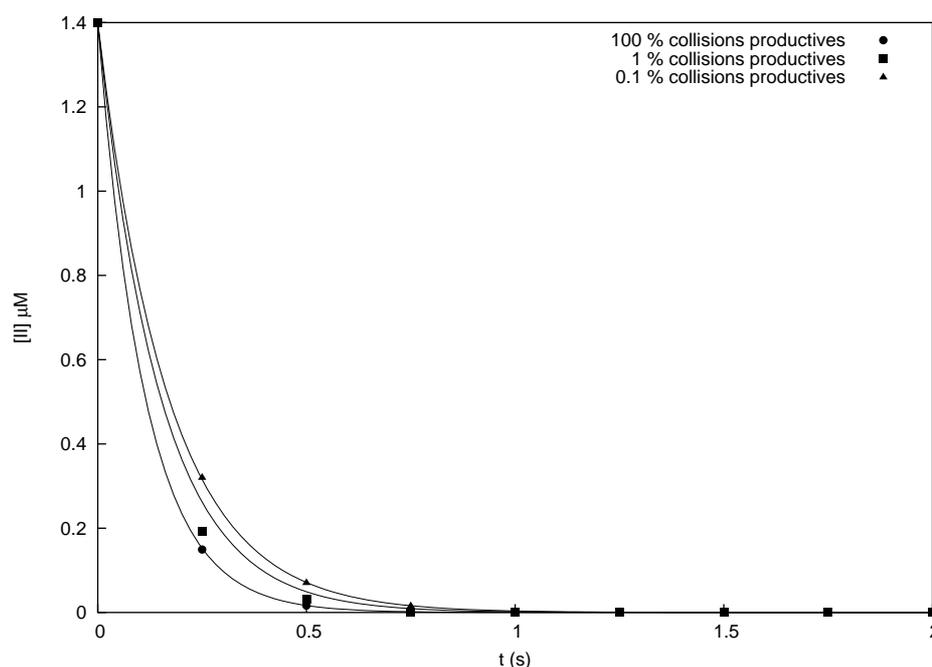


FIGURE 6.17 – **Dégradation du substrat pendant la réaction prothrombinase : accès à l’enzyme *via* la solution et *via* la membrane ; 100 %, 1 % ou 0.1 % des collisions sont productives.** Les différents points donnent respectivement l’évolution de la concentration moyenne en substrat en fonction du temps dans 3×15 simulations, dans lesquelles le pourcentage de collisions productives a été respectivement fixé à 100 % (●), 1 % (■) et 0.1 % (▲). Ces différents points peuvent être respectivement approchés par une cinétique de premier ordre de constante $k_{obs} = 8.87 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9976$ (●), de constante $k_{obs} = 6.70 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9695$ (■), et de constante $k_{obs} = 5.96 \text{ s}^{-1}$ avec un indice de corrélation $r^2 = 0.9986$ (▲).

nous avons alors conclu que le mécanisme de réduction dans la dimensionnalité permet d’expliquer l’accélération de la réaction prothrombinase par la membrane phospholipidique. Cette conclusion avait par ailleurs déjà été tirée dans [Giesen *et al.*, 1991b; Nelsestuen, 1999].

Le mécanisme de la réduction de la dimensionnalité a été proposé à l’origine par Adam et Delbrück [1968]. Un nombre important d’études théoriques s’intéressant à son éventuel impact dans diverses réactions ont successivement été publiées [Berg et Purcell, 1977; Wiegel et DeLisi, 1982; Berg, 1985; Wang *et al.*, 1992; Axelrod et Wang, 1994], même sur l’exemple particulier d’enzymes fixées sur des membranes lipidiques [Berg et Jain, 2002]. L’étude présentée dans ce chapitre conclut que ce mécanisme explique l’accélération de la réaction prothrombinase par la membrane phospholipidique. Ces résultats doivent toutefois être validés expérimentalement *in vitro* ; néanmoins, si ceux-ci s’avèrent prouvés, le complexe prothrombinase étant considéré comme un archétype des complexes enzymatiques de la coagulation plasmatique [Krishnaswamy, 2005], nos résultats pourraient alors se généraliser à ces autres complexes, et justifier ainsi l’impact de la membrane phospholipidique sur leurs modes d’action. La réduction de la dimensionnalité a justement été mentionnée comme responsable éventuel de l’accélération par la membrane de l’activation du facteur X par le complexe FT·VIIa [Krishnaswamy *et al.*, 1992]. Les travaux de Hathcock *et al.* [2005] s’intéressent aussi au rôle des phospholipides dans cette réaction ; il est intéressant de noter que les auteurs ont conclu leur étude par

« We suggest that stochastic, particle-tracking simulations present the best opportunity to understand this important physiological reaction ».

Conclusion

A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement reproduite par des marches aléatoires. La section 2.2.6 a cependant conclu que les méthodes informatiques typiquement utilisées dans ces simulations ne permettent pas l'expérimentation *in virtuo* de cette cinétique biochimique. C'est pourquoi, nous avons proposé dans le chapitre 4 un modèle qui met en œuvre ce nouveau type d'expérimentation et illustré ce dernier dans ce chapitre-ci, sur l'exemple de l'activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase. Nous avons de plus cherché à expliquer un mécanisme réactionnel impliqué dans cette activation.

Ainsi, nous avons tout d'abord défini le contexte de l'étude, soit chercher à valider l'une des hypothèses qui sont proposées dans la littérature pour expliquer l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides. Nous avons ensuite décrit notre modèle numérique de la réaction prothrombinase, avec lequel nous avons mis en œuvre diverses simulations. Les résultats obtenus nous ont conduit à isoler l'une des hypothèses comme mécanisme expliquant l'accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides.

Conclusion

DANS ce mémoire, nous soutenons la thèse qu'il est possible d'expérimenter *in virtuo* la cinétique biochimique. Ce chapitre de conclusion nous permet de dresser un bilan de ces travaux ainsi que d'en dégager quelques perspectives.

Bilan

L'expérimentation *in virtuo* est une expérience menée par simulation d'un modèle numérique sur ordinateur à laquelle l'utilisateur participe. Elle diffère ainsi des calculs *in silico* de par les aspects immersifs et interactifs proposés par la Réalité Virtuelle. Elle est en outre mise en œuvre techniquement au moyen d'un système multi-agents, au sein duquel les agents sont réactifs, autonomes et ordonnancés selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques.

La cinétique biochimique décrit l'évolution induite par les réactions des quantités des espèces moléculaires au cours du temps et/ou de l'espace d'un système biologique. Selon si le milieu du système à simuler est homogène ou hétérogène, la cinétique biochimique est modélisée respectivement selon les dimensions temporelle ou spatio-temporelle. Qui plus est, en fonction du degré de précision requis, elle peut être abordée selon trois échelles de modélisation : l'échelle macroscopique, l'échelle mésoscopique ou l'échelle microscopique.

Dans cette thèse, nous nous sommes limités aux cas de l'échelle macroscopique en milieu homogène et de l'échelle microscopique. A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est typiquement décrite par un système d'EDO. Celui-ci ne pouvant être que très rarement résolu analytiquement, une méthode numérique est alors utilisée afin d'approcher la solution exacte. A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est classiquement mimée par des marches aléatoires qui se font, soit dans un espace discret, soit dans un espace continu. Nous nous sommes ici bornés au cas continu.

Ainsi dans ce document, nous soutenons plus exactement la thèse qu'il est possible de résoudre un système d'EDO associé à la cinétique biochimique d'un système réactionnel à l'échelle macroscopique et en milieu homogène, ainsi que de reproduire les marches aléatoires suivies par les espèces moléculaires à l'échelle microscopique dans un espace continu, par un système multi-agents où les agents sont réactifs, autonomes et ordonnancés selon le schéma des itérations asynchrones et chaotiques.

Nous avons en outre choisi le phénomène de la coagulation du sang comme exemple applicatif, tout d'abord en raison de l'enjeu qu'il représente en terme de santé publique, mais surtout car les données cinétiques sont abondantes et les validations expérimentales relativement peu coûteuses et faciles à mettre en place.

Nous avons alors organisé notre mémoire en trois parties. Tout d'abord, l'étude bibliographique (partie I), qui a donné certains éléments théoriques nécessaires à la compréhension de ce mémoire et qui, au travers d'un état de l'art, a dégagé la problématique de cette thèse. Ensuite, les modèles (partie II), que nous avons proposés pour répondre à cette problématique. Enfin, l'application de ces modèles à l'exemple de la coagulation du sang (partie III).

La partie I est composée des chapitres 1 et 2. Dans le chapitre 1, nous avons donné les éléments théoriques nécessaires à la compréhension des travaux présentés dans ce document. Nous avons tout d'abord décrit la cinétique telle qu'elle est typiquement abordée par les biochimistes, *i.e.* à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Ainsi, après quelques notions élémentaires, nous avons détaillé quelques cas particuliers comme la cinétique de premier ordre, la cinétique de second ordre, les réactions réversibles, les réactions contrôlées par la diffusion et enfin les réactions enzymatiques. Nous avons ensuite détaillé la théorie du phénomène de diffusion moléculaire qui est associée à celle de la cinétique biochimique aussi bien en milieu hétérogène qu'à l'échelle microscopique. Nous avons successivement exposé la théorie à l'échelle macroscopique qui est décrite par les lois de Fick, puis celle à l'échelle microscopique donnée par le mouvement brownien.

Dans le chapitre 2, nous avons conduit un état de l'art des méthodes informatiques utilisées pour la simulation de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène, ainsi qu'à l'échelle microscopique. A l'échelle macroscopique et en milieu homogène, la cinétique biochimique est représentée par un système d'EDO, généralement impossible à résoudre analytiquement : une méthode numérique est alors employée afin d'approximer la solution exacte. Nous avons alors détaillé l'ensemble de ces méthodes numériques. Ainsi, après une revue des concepts de base de la résolution numérique des systèmes d'EDO dans le contexte de la cinétique biochimique, nous avons distingué deux familles de méthodes, les méthodes à un pas et les méthodes à pas multiples. A l'échelle microscopique, la cinétique biochimique est reproduite par des marches aléatoires dans un espace discret ou continu. Nous avons alors relevé l'ensemble des méthodes informatiques utilisées pour représenter la cinétique biochimique à cette échelle, en nous limitant au cas d'un espace continu. Nous avons ainsi décrit successivement comment sont simulés le mouvement brownien, les réactions bimoléculaires et les réactions unimoléculaires dans lesquels sont impliquées les différentes espèces moléculaires. Chaque étude s'est achevée par un bilan qui a mis en évidence qu'aucune de ces méthodes informatiques ne permet l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique.

La partie II est formée des chapitres 3 et 4. Dans le chapitre 3, nous avons proposé un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique en milieu homogène. Après un aperçu général, nous avons introduit la notion d'agents réaction sur laquelle est fondé notre modèle. Nous avons ensuite formalisé cette méthode afin d'en démontrer la convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux. Un exemple d'implémentation a alors illustré notre approche, et ce chapitre s'est en outre achevé par une discussion du modèle ainsi que par quelques perspectives d'évolution.

Dans le chapitre 4, nous avons proposé un modèle qui met en œuvre l'expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique à l'échelle microscopique. Nous avons tout d'abord donné un aperçu général de notre système multi-agents, dans lequel chaque agent représente une espèce moléculaire qui évolue au sein d'un univers tridimensionnel. A cette échelle, les espèces moléculaires sont soumises à des phénomènes tels les réactions unimoléculaires, le mouvement brownien, les collisions ou les réactions bimoléculaires ; nous avons alors décrit successivement comment ceux-ci sont reproduits et implémentés dans notre modèle. Une discussion de ces différents algorithmes a en outre clos ce chapitre.

La partie III est constituée des chapitres 5 et 6. Dans le chapitre 5, nous avons illustré le modèle développé dans le chapitre 3 sur un exemple applicatif : le test du temps de Quick – test *in vitro* de routine utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase. Nous avons tout d'abord proposé un modèle mathématique du temps de Quick qui s'exprime au moyen d'un système d'EDO. Nous avons alors comparé les résolutions numériques de ce système par les méthodes *in silico* aux résolutions numériques par les méthodes *in virtuo*. Les résultats de ces différentes comparaisons ont parfaitement vérifié la convergence d'ordre moyen inférieur ou égal à deux des méthodes *in virtuo*. Notre modèle

mathématique du TQ a de plus été validé expérimentalement en confrontant d’abord les TP mesurés *in vitro* aux TP simulés *in virtuo* de 50 patients, puis ensuite les TP et les INR mesurés *in vitro* aux TP et INR simulés *in virtuo* de 10 patients traités par AVK.

Dans le chapitre 6, nous avons illustré le modèle développé dans le chapitre 4 sur l’exemple de l’activation de la prothrombine en thrombine par la prothrombinase – réaction-clé de la coagulation du sang. Dans cette réaction, les phospholipides sont responsables d’une nette accélération de l’activation du substrat par l’enzyme; néanmoins, le mécanisme par lequel ils opèrent est toujours incertain. Plusieurs hypothèses ont alors été proposées dans la littérature : nous avons cherché à déterminer la validité de l’une d’entre elles par le biais d’un modèle numérique de la réaction prothrombinase. Les résultats obtenus à la suite de diverses simulations nous ont conduit à isoler la réduction de la dimensionnalité comme mécanisme expliquant l’accélération de la réaction prothrombinase par les phospholipides.

L’expérimentation *in virtuo* place l’utilisateur au cœur de la simulation, cette dernière devient alors participative et l’humain est dit « dans la boucle ». Le grand regret de ces travaux de thèse est que les modèles développés dans les chapitres 3 et 4 mettent en œuvre ce nouveau type d’expérimentation, mais que leurs exemples d’applications décrits respectivement dans les chapitres 5 et 6 n’emploient pas la possibilité de mettre l’humain dans la boucle, et n’en ont d’ailleurs pas l’utilité. Remarquons toutefois que les modèles développés en oncologie par Querrec [2005] ou encore ceux développés en neurobiologie cutanée par Desmeulles [2006] mettent en œuvre l’expérimentation *in virtuo* de la cinétique biochimique par le biais des méthodologies développées dans ce document.

Perspectives

Le tableau 7.1 remémore les techniques de modélisation et de simulation de la cinétique biochimique des systèmes biologiques complexes. Ce tableau est identique au tableau 1 donné dans l’introduction.

Dans cette thèse, nous avons traité la modélisation et la simulation *in virtuo* de la cinétique biochimique dans les cas de l’échelle macroscopique en milieu homogène et de l’échelle microscopique. En guise de perspectives, nous pouvons envisager d’aborder les cas de l’échelle macroscopique en milieu hétérogène, de l’échelle mésoscopique en milieu homogène et enfin de l’échelle mésoscopique en milieu hétérogène.

Nous avons examiné le cas de l’échelle macroscopique en milieu hétérogène dans la section 3.5.3. En effet, nous avons étendu la notion de réification des interactions à la modélisation de la diffusion moléculaire. Ainsi, par le biais d’agents diffusion, nous pourrions simuler le phénomène de transport, et en ajoutant les agents réaction, nous pourrions alors simuler la cinétique biochimique dans son ensemble et respecter la problématique de l’expérimentation *in virtuo*.

Dans la section 3.5.4, nous avons élargi le concept d’agents réaction à la modélisation de la cinétique biochimique à l’échelle mésoscopique en milieu homogène. Ce concept permet effectivement d’adapter aisément les algorithmes proposés par Gillespie [1976, 1977] à la problématique de l’expérimentation *in virtuo*.

Nous pourrions aussi envisager d’appliquer l’idée de réification des interactions à la modélisation de la cinétique biochimique à l’échelle mésoscopique en milieu hétérogène. En effet, si nous adaptions les algorithmes développés par Gillespie [1976, 1977] aux agents réaction et les algorithmes proposés par Stundzia et Lumsden [1996] aux agents diffusion, nous pourrions alors imaginer simuler la cinétique biochimique dans son ensemble tout en répondant à nouveau à la problématique de l’expérimentation *in virtuo*.

Dans l’introduction de cette thèse, nous avons vu que le nombre de molécules d’un système réactionnel détermine l’échelle de modélisation. De nombreux phénomènes biologiques mettent en jeu à la fois des réactions faisant intervenir un large nombre de molécules ainsi que des réactions impliquant un faible nombre, par exemple l’activité intracellulaire où cohabitent voies métaboliques –

Echelle	Milieu homogène	Milieu hétérogène
macroscopique	Equations différentielles ordinaires	Equations différentielles aux dérivées partielles
mésoscopique	Equation maîtresse stochastique	Equation maîtresse stochastique
microscopique	Marches aléatoires	

TABLEAU 7.1 – **Rappel : modélisation et simulation de la cinétique biochimique.**

grand nombre de molécules – et régulations génétiques – faible nombre de molécules. C’est pourquoi la tendance actuelle s’oriente vers des algorithmes dits « hybrides », quand le milieu est homogène, tels que dans [Kiehl *et al.*, 2004; Takahashi *et al.*, 2004] qui mélangent résolution numérique de systèmes d’EDO et la simulation stochastique exacte, ou encore dans [Vasudeva et Bhalla, 2004] qui basculent entre les deux méthodes dynamiquement selon l’état du système. Nous pouvons alors imaginer un système où se mélangeraient les agents réaction macroscopiques proposés dans le chapitre 3, et les agents réaction mésoscopiques envisagés dans la section 3.5.4 pour obtenir une simulation hybride *in vitro*.

Nous avons aussi vu dans ce document, et particulièrement dans la section 2.2.6, que la simulation informatique de la cinétique biochimique à l’échelle microscopique est encore peu développée. Elle reste néanmoins celle qui apporte les plus grands degrés de précision et de réalisme. Compte-tenu de la puissance de calcul grandissante des ordinateurs, ainsi que de l’importance du bruit dans certains processus biologiques comme dans les phénomènes intracellulaires [Rao *et al.*, 2002], nous pensons que les futures modélisations informatiques des systèmes biologiques complexes passeront par la modélisation de la cinétique biochimique à l’échelle microscopique. Le modèle développé dans le chapitre 4 pourrait alors servir de contribution à ce développement.

Dans le chapitre 5, nous avons construit un modèle mathématique du test du temps de Quick. Ce modèle a été confronté à des mesures expérimentales *in vitro* qui l’ont validé ; il s’est notamment montré particulièrement efficace dans la simulation de patients traités par AVK – cf. section 5.4.3. Ainsi, connaissant les concentrations en facteur I, II, V, VII et X d’un patient sous AVK, ce modèle est capable de prédire avec apparemment une bonne précision, l’INR du patient. Imaginons maintenant que nous soyons capable de prévoir l’impact de la dose d’AVK administrée à l’un de ces patients sur la concentration de ses facteurs ; nous serions alors capable de pronostiquer l’impact de la dose d’AVK administrée au patient sur son INR. Nous rappelons que l’INR est l’indicateur numérique qui permet actuellement le suivi et la surveillance des traitements par AVK, donc qui détermine la dose à prescrire. Bien que la perspective suivante soit extrêmement prétentieuse, il devient dans ce contexte envisageable d’utiliser notre modèle du TP pour aider à la prescription des traitements par AVK.

L’étude menée dans le chapitre 6 a illustré le modèle développé dans le chapitre 4 sur l’exemple de la réaction prothrombinase. Elle a surtout permis de proposer un mécanisme expliquant l’accélération de la réaction par la membrane phospholipidique. Il est évident que ce résultat nécessite une validation expérimentale *in vitro* ; néanmoins, s’il s’avère prouvé, nous pouvons envisager de réitérer la même démarche sur les autres complexes enzymatiques de la coagulation plasmatique assemblés sur une membrane, voire même de l’étendre à d’autres réactions enzymatiques impliquant elles aussi des enzymes fixées sur une membrane.

Nous espérons que nos travaux favorisent une meilleure implantation de la simulation informatique dans le domaine de la coagulation du sang.

Annexe A

Démonstrations mathématiques

Cette annexe donne la démonstration du théorème 3.1[Ⓞ]. Elle utilise le fait qu'une méthode est convergente si elle est stable et consistante [Ascher et Petzold, 1998], l'évaluation de l'erreur de consistance donne l'ordre de la convergence. Ainsi, après une définition générale, nous considérons le cas général d'une méthode *in virtuo* d'ordre $p \geq 3$, puis les cas particuliers des méthodes d'Euler explicite *in virtuo* et du point milieu explicite *in virtuo*.

A.1 Définition générale

Définition A.1 *Soit*

$$y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_f(t_n, y_n, h_n) \quad (\text{A.1})$$

une méthode à un pas pour la résolution du problème de Cauchy

$$\begin{cases} y(t_0) = y_0 \\ y'(t) = f(t, y(t)). \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Soit $m \in \mathbb{N}^$. Nous appelons version multi-agents de la méthode (A.1), pour la résolution du problème*

$$\begin{cases} y'(t) = (f_1 + f_2 + \dots + f_m)(t, y(t)) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

la méthode donnée par

$$y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_{\sigma_n}(t_n, y_n, h_n) \quad (\text{A.4})$$

définie par un choix équiprobable, à chaque pas de temps $n \rightarrow n+1$, de $\sigma_n \in S_m$, et par les relations

$$\begin{aligned} y_{\star 1} &= y_n + h_n \Phi_{f_{\sigma_n(1)}}(t_n, y_n, h_n) \\ \forall i, 1 \leq i \leq m-1, \\ y_{\star i+1} &= y_{\star i} + h_n \Phi_{f_{\sigma_n(i+1)}}(t_n, y_{\star i}, h_n) \\ y_{n+1} &= y_{\star m}. \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

[Ⓞ]Cette démonstration a été développée au sein de notre laboratoire par Pascal Redou, et publiée dans [Redou *et al.*, 2005].

A.2 Cas général

A.2.1 Stabilité

Proposition A.2 *Considérons une méthode à un pas stable. Alors sa version multi-agents est stable.*

Démonstration. Dans ce qui suit, nous considérons les fonctions Φ_i lipschitziennes en y . Nous pouvons alors trouver $(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m) \in \mathbb{R}^m$ tel que

$$|\Phi_{f_i}(t, y_2, h) - \Phi_{f_i}(t, y_1, h)| \leq \lambda_i |y_2 - y_1|.$$

Ainsi nous avons :

Lemme A.3

$$\begin{aligned} |\Phi_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi_{\sigma_n}(t, y_1, h)| &\leq \sum_{i=1}^m \lambda_i |y_2 - y_1| \\ &\quad + h \sum_{i < j}^m \lambda_i \lambda_j |y_2 - y_1| \\ &\quad + \dots \\ &\quad + h^{m-1} \lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_m |y_2 - y_1|. \end{aligned} \tag{A.6}$$

Nous démontrons ce lemme par récurrence sur m . Nous pouvons tout d'abord remarquer que

$$\begin{aligned} \Phi_{\sigma_n} &= \sum_{i=1}^m \Psi_i, \\ \Psi_1 &= \Phi_{\sigma_n(1)}, \\ \Psi_i(t, y, h) &= \Phi_{\sigma_n(i)}(t, y + h \sum_{j=1}^{i-1} \Psi_j(t, y, h), h) \quad \forall i, 2 \leq i \leq m. \end{aligned}$$

La relation (A.6) est évidente pour $m = 1$. Par souci de simplicité, nous posons $\sigma_n = \text{Id}$. Supposons que la relation (A.6) soit vraie à l'ordre $m - 1$, ce qui veut dire que si nous posons

$$\Phi'_{\sigma_n} = \sum_{i=1}^{m-1} \Psi_i$$

nous avons

$$\begin{aligned} |\Phi'_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi'_{\sigma_n}(t, y_1, h)| &\leq \sum_{i=1}^{m-1} \lambda_i |y_2 - y_1| \\ &\quad + h \sum_{i < j}^{m-1} \lambda_i \lambda_j |y_2 - y_1| \\ &\quad + \dots \\ &\quad + h^{m-2} \lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{m-1} |y_2 - y_1|. \end{aligned}$$

Ainsi l'égalité

$$\Phi_{\sigma_n} = \Phi'_{\sigma_n} + \Psi_m$$

implique

$$\begin{aligned} |\Phi_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi_{\sigma_n}(t, y_1, h)| &\leq |\Phi'_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi'_{\sigma_n}(t, y_1, h)| \\ &\quad + |\Phi_m(t, y_2 + h\Phi'_{\sigma_n}(t, y_2, h), h) - \Phi_m(t, y_1 + h\Phi'_{\sigma_n}(t, y_1, h), h)| \\ &\leq |\Phi'_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi'_{\sigma_n}(t, y_1, h)| + \lambda_m |y_2 - y_1| \\ &\quad + h \lambda_m |\Phi'_{\sigma_n}(t, y_2, h) - \Phi'_{\sigma_n}(t, y_1, h)|. \end{aligned}$$

Ce qui nous amène directement au résultat, en tenant compte de l'hypothèse de récurrence. Le lemme A.3 et la proposition A.2 sont démontrés.

A.2.2 Consistance

Lemme A.4 *Considérons l'algorithme*

$$y(t_0) = y_0, \quad y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_f(t_n, y_n, h_n)$$

pour la résolution du problème de Cauchy

$$y'(t) = f(t, y(t)), \quad y(t_0) = y_0.$$

Cet algorithme est consistant d'ordre p si et seulement si

$$\Phi_f(t, y, h) = \sum_{k=1}^p \frac{h^{k-1}}{k!} f^{[k-1]}(t, y) + O(h^p).$$

La démonstration de ce lemme est directe : si z est la solution du problème de Cauchy, l'erreur de consistance est donnée par

$$e_n = z(t_n + h_n) - z(t_n) - h_n \Phi_f(t_n, z(t_n), h_n),$$

et nous avons

$$z(t_n + h_n) - z(t_n) = \sum_{k=1}^p \frac{h_n^k}{k!} f^{[k-1]}(t_n, z(t_n)) + O(h^p).$$

Appliquons ce lemme : la version multi-agents de l'algorithme (A.1) est consistante d'ordre moyen p si et seulement si

$$\frac{1}{m!} \sum_{\sigma_n \in S_m} \Phi_{\sigma_n}(t, y, h) = \sum_{k=1}^p \frac{h^{k-1}}{k!} (f_1 + \dots + f_m)^{[k-1]}(t, y) + O(h^p).$$

Lemme A.5 *Les notations sont les mêmes que celles de la définition A.1. Pour tout i , $1 \leq i \leq m$, nous avons*

$$y_{\star i} = y_n + \sum_{j=1}^i \left(h_n f_{\sigma_n(j)} + \frac{h_n^2}{2} (f_{\sigma_n(j)}^{[1]}) + 2 \sum_{k=1}^{j-1} f_{\sigma_n(k)} \frac{\partial f_{\sigma_n(j)}}{\partial y} \right)(t_n, y_n) + O(h_n^3). \quad (\text{A.7})$$

Nous démontrons ce lemme par récurrence : par hypothèse nous avons

$$\Phi_{f_{\sigma_n(1)}}(t, y, h) = f_{\sigma_n(1)}(t, y) + \frac{h}{2} f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t, y) + O(h^2)$$

qui donne le résultat pour $i = 1$.

Supposons que l'équation (A.7) soit vraie pour un i donné. Ainsi nous avons

$$y_{\star(i+1)} = y_{\star i} + h_n \Phi_{f_{\sigma_n(i+1)}}(t_n, y_{\star i}, h_n) \quad (\text{A.8})$$

avec

$$\begin{aligned} \Phi_{f_{\sigma_n(i+1)}}(t_n, y_{\star i}, h_n) &= f_{\sigma_n(i+1)}(t_n, y_{\star i}) + \frac{h}{2} f_{\sigma_n(i+1)}^{[1]}(t_n, y_{\star i}) \\ &= f_{\sigma_n(i+1)}(t_n, y_n + h_n \sum_{j=1}^i f_{\sigma_n(j)}(t_n, y_n)) + \frac{h}{2} f_{\sigma_n(i+1)}^{[1]}(t_n, y_n) \\ &= f_{\sigma_n(i+1)}(t_n, y_n) \\ &\quad + \frac{h_n}{2} \left(2 \sum_{j=1}^i f_{\sigma_n(j)}(t_n, y_n) \frac{\partial f_{\sigma_n(i+1)}}{\partial y}(t_n, y_n) + f_{\sigma_n(i+1)}^{[1]}(t_n, y_n) \right). \end{aligned}$$

En substituant dans l'équation (A.8) nous obtenons l'équation (A.7) pour $i + 1$, le lemme A.5 est donc démontré.

Ainsi, si nous notons \bar{y}_{n+1} la moyenne (sur l'ensemble de tout les $\sigma \in S_n$) des valeurs y_{n+1} , nous obtenons

$$\begin{aligned}
 \bar{y}_{n+1} &= \frac{1}{m!} \sum_{\sigma \in S_m} \left(y_n + \sum_{i=1}^m \left(h_n f_{\sigma(i)} + \frac{h_n^2}{2} (f_{\sigma(i)}^{[1]}(t_n, y_n) \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. + 2 \sum_{k=1}^{i-1} f_{\sigma(k)}(t_n, y_n) \frac{\partial f_{\sigma(i)}}{\partial y}(t_n, y_n) \right) \right) \\
 &\quad + \mathcal{O}(h_n^3) \\
 &= y_n \\
 &\quad + h_n \sum_{i=1}^m f_i(t_n, y_n) \\
 &\quad + \frac{h_n^2}{2} \left(\sum_{i=1}^m f_i^{[1]}(t_n, y_n) \right. \\
 &\quad \left. + \frac{2}{m!} \sum_{\sigma \in S_m} \sum_{i=1}^m \left(\sum_{k=1}^{i-1} f_{\sigma(k)}(t_n, y_n) \right) \frac{\partial f_{\sigma(i)}}{\partial y}(t_n, y_n) \right) \\
 &\quad + \mathcal{O}(h_n^3) \\
 &= y_n \\
 &\quad + h_n \sum_{i=1}^m f_i(t_n, y_n) \\
 &\quad + \frac{h_n^2}{2} \left(\sum_{i=1}^m f_i^{[1]}(t_n, y_n) + \frac{2}{m!} \frac{m!}{2} \sum_{i \neq j} f_i(t_n, y_n) \frac{\partial f_j}{\partial y}(t_n, y_n) \right) \\
 &\quad + \mathcal{O}(h_n^3).
 \end{aligned} \tag{A.9}$$

Ainsi nous avons

$$\bar{y}_{n+1} = y_n + h_n \bar{\Phi}(t_n, y_n, h_n)$$

où

$$\bar{\Phi}(t, y, h) = \sum_{i=1}^m f_i(t, y) + \frac{h}{2} \left(\sum_{i=1}^m f_i^{[1]}(t, y) + \sum_{i \neq j} f_i(t, y) \frac{\partial f_j}{\partial y}(t, y) \right) + \mathcal{O}(h^2).$$

Ceci montre que notre méthode possède un ordre moyen ≥ 2 .

Nous prouvons finalement que l'ordre moyen est < 3 . Selon le lemme A.5, ceci implique que le facteur en h^2 dans $\bar{\Phi}(t, y, h)$ est différent de $\frac{h^2}{3!} (f_1 + \dots + f_m)^{[2]}$. Par souci de simplicité, nous nous limitons au cas $m = 2$. Pour $\sigma_n \in S_2$, nous avons

$$\begin{aligned}
 y_{\star 1} &= y_n + h_n \Phi_{f_{\sigma_n(1)}}(t_n, y_n, h_n) \\
 y_{n+1} &= y_{\star 1} + h_n \Phi_{f_{\sigma_n(2)}}(t_n, y_{\star 1}, h_n).
 \end{aligned} \tag{A.10}$$

En émettant l'hypothèse que la méthode choisie soit d'ordre $p \geq 3$, nous obtenons

$$\begin{aligned}
 \Phi_{f_{\sigma_n(2)}}(t_n, y_{\star 1}, h_n) &= f_{\sigma_n(2)}(t_n, y_{\star 1}) + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(2)}^{[1]}(t_n, y_{\star 1}) \\
 &\quad + \frac{h_n^2}{3} f_{\sigma_n(2)}^{[2]}(t_n, y_{\star 1}) + \mathcal{O}(h_n^3).
 \end{aligned} \tag{A.11}$$

Il suffit de substituer dans cette expression la valeur

$$y_{\star 1} = y_n + h_n f_{\sigma_n(1)}(t_n, y_n) + \frac{h_n^2}{2} f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t_n, y_n) + \frac{h_n^3}{3!} f_{\sigma_n(1)}^{[2]}(t_n, y_n) + \mathcal{O}(h_n^2). \tag{A.12}$$

Par conséquent

$$\begin{aligned}
\Phi_{f_{\sigma_n(2)}}(t_n, y_{*1}, h_n) &= f_{\sigma_n(2)}(t_n, y_n + h_n f_{\sigma_n(1)}(t_n, y_n) + \frac{h_n^2}{2} f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t_n, y_n)) \\
&\quad + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(2)}^{[1]}(t_n, y_n + h_n f_{\sigma_n(1)}(t_n, y_n)) \\
&\quad + \frac{h_n^2}{3} f_{\sigma_n(2)}^{[2]}(t_n, y_n) \\
&\quad + \mathcal{O}(h_n^3) \\
&= f_{\sigma_n(2)}(t_n, y_n) \\
&\quad + \frac{h_n}{2} (f_{\sigma_n(2)}^{[1]}(t_n, y_n) + 2f_{\sigma_n(1)}(t_n, y_n) \frac{\partial f_{\sigma_n(2)}}{\partial y}(t_n, y_n)) \\
&\quad + \frac{h_n^2}{6} \left(f_{\sigma_n(2)}(t_n, y_n)^{[2]} \right. \\
&\quad \quad + 3f_{\sigma_n(1)}^2(t_n, y_n) \frac{\partial^2 f_{\sigma_n(2)}}{\partial y^2}(t_n, y_n) \\
&\quad \quad + 3f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t_n, y_n) \frac{\partial f_{\sigma_n(2)}}{\partial y}(t_n, y_n) \\
&\quad \quad \left. + 3f_{\sigma(1)}(t_n, y_n) \frac{\partial f_{\sigma(2)}^{[1]}}{\partial y}(t_n, y_n) \right) \\
&\quad + \mathcal{O}(h_n^3).
\end{aligned} \tag{A.13}$$

Ainsi,

$$y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_{\sigma_n}(t_n, y_n, h_n),$$

avec

$$\begin{aligned}
\Phi_{\sigma_n}(t, y, h) &= f_{\sigma_n(1)}(t, y) + f_{\sigma_n(2)}(t, y) \\
&\quad + \frac{h}{2} \left(f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t, y) + f_{\sigma_n(2)}^{[1]}(t, y) + 2f_{\sigma_n(1)}(t, y) \frac{\partial f_{\sigma_n(2)}}{\partial y}(t, y) \right) \\
&\quad + \frac{h^2}{3!} \left(f_{\sigma_n(1)}^{[2]}(t, y) + f_{\sigma_n(2)}^{[2]}(t, y) + 3f_{\sigma_n(1)}^2(t, y) \frac{\partial^2 f_{\sigma_n(2)}}{\partial y^2}(t, y) \right. \\
&\quad \quad \left. + 3f_{\sigma_n(1)}^{[1]}(t, y) \frac{\partial f_{\sigma_n(2)}}{\partial y}(t, y) + 3f_{\sigma(1)}(t, y) \frac{\partial f_{\sigma(2)}^{[1]}}{\partial y}(t, y) \right) \\
&\quad + \mathcal{O}(h_n^3).
\end{aligned} \tag{A.14}$$

En gardant les mêmes notations, nous avons

$$\bar{y}_{n+1} = y_n + h_n \bar{\Phi}(t_n, y_n, h_n)$$

où

$$\begin{aligned}
\bar{\Phi}(t, y, h) &= f_1(t, y) + f_2(t, y) \\
&\quad + \frac{h}{2} \left(f_1^{[1]}(t, y) + f_2^{[1]}(t, y) + f_1(t, y) \frac{\partial f_2}{\partial y}(t, y) + f_2(t, y) \frac{\partial f_1}{\partial y}(t, y) \right) \\
&\quad + \frac{h^2}{3!} \left(f_1^{[2]}(t, y) + f_2^{[2]}(t, y) + \frac{3}{2} f_1^2(t, y) \frac{\partial^2 f_2}{\partial y^2}(t, y) + \frac{3}{2} f_2^2(t, y) \frac{\partial^2 f_1}{\partial y^2}(t, y) \right. \\
&\quad \quad + \frac{3}{2} f_1^{[1]}(t, y) \frac{\partial f_2}{\partial y}(t, y) + \frac{3}{2} f_2^{[1]}(t, y) \frac{\partial f_1}{\partial y}(t, y) \\
&\quad \quad \left. + \frac{3}{2} f_1(t, y) \frac{\partial f_2^{[1]}}{\partial y}(t, y) + \frac{3}{2} f_2(t, y) \frac{\partial f_1^{[1]}}{\partial y}(t, y) \right) \\
&\quad + \mathcal{O}(h^3).
\end{aligned} \tag{A.15}$$

Les deux premiers termes correspondent bien à $f_1 + f_2 + \frac{h}{2}(f_1 + f_2)^{[1]}$, mais le facteur en h^2 n'est pas égal à $\frac{h^2}{3!}(f_1 + f_2)^{[2]}$. Ce qui nous mène à la conclusion.

A.3 Cas de la méthode d'Euler explicite

A.3.1 Stabilité

La stabilité de la version multi-agents de la méthode d'Euler explicite est un cas particulier de la proposition A.2.

A.3.2 Consistance

Les notations sont les mêmes que celles de la section A.2. Nous évaluons e_n pour la version multi-agents de la méthode d'Euler explicite : nous avons

$$\begin{aligned} z(t_{n+1}) &= z(t_n + h_n) \\ &= z(t_n) + h_n z'(t_n) + \frac{h_n^2}{2!} z''(t_n) + \mathcal{O}(h_n^3). \end{aligned}$$

Ceci implique

$$z(t_{n+1}) - z(t_n) = h_n(f_1 + \dots + f_m)(t_n, z(t_n)) + \frac{h_n^2}{2!} \left(\sum_{i=1}^m f_i \right)^{[1]}(t_n, z(t_n)) + \mathcal{O}(h_n^3).$$

De plus, nous avons

$$\begin{aligned} \Phi_{\sigma_n} &= \sum_{i=1}^m \Psi_i, \\ \Psi_1 &= \Phi_1, \\ \Psi_i(t, y, h) &= f_{\sigma_n(i)}(t, y + h \sum_{j=1}^{i-1} \Psi_j(t, y, h)) \quad \forall i, 2 \leq i \leq m \end{aligned}$$

et avec un développement de Taylor à l'ordre un,

$$\begin{aligned} \Psi_i(t, y, h) &= f_{\sigma_n(i)}(t, y) + h \left(\sum_{j=1}^{i-1} \Psi_j(t, y, h) \right) \frac{\partial f_{\sigma_n(i)}}{\partial y}(t, y) \\ &= f_{\sigma_n(i)}(t, y) + h \left(\sum_{j=1}^{i-1} f_{\sigma_n(j)}(t, y) \right) \frac{\partial f_{\sigma_n(i)}}{\partial y}(t, y). \end{aligned}$$

Ainsi,

$$h\Phi_{\sigma_n}(t, y, h) = h \sum_{i=1}^m f_i(t, y) + h^2 \sum_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^{i-1} f_{\sigma_n(j)}(t, y) \right) \frac{\partial f_{\sigma_n(i)}}{\partial y}(t, y),$$

l'erreur de consistance moyenne est alors donnée par

$$\bar{e}_n = \frac{h_n^2}{2!} \left(\left(\sum_{i=1}^m f_i \right)^{[1]} - 2 \sum_{\sigma_n \in S_m} \sum_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^{i-1} f_{\sigma_n(j)} \right) \frac{\partial f_{\sigma_n(i)}}{\partial y} \right) (t_n, z(t_n)) + \mathcal{O}(h_n^3).$$

Le facteur en h_n^2 ci-dessus n'est généralement pas égal à zéro. Le résultat est démontré.

A.4 Cas de la méthode du point milieu explicite

La première partie de la démonstration du théorème 3.1 indique que la version multi-agents de la méthode du point milieu explicite possède un ordre moyen ≥ 2 . Afin de vérifier que cet ordre ne peut dépasser 3, considérons le cas de deux réactions (remarquons que la démonstration de la consistance dans la section A.2 n'est pas appropriée à une méthode d'ordre deux). Pour tout $\sigma_n \in S_m$, nous avons

$$\begin{aligned} y_{\star 1} &= y_n + h_n f_{\sigma_n(1)}(t_n + \frac{h_n}{2}, y_n + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(1)}(t_n, y_n)) \\ y_{n+1} &= y_{\star 1} + h_n f_{\sigma_n(2)}(t_n + \frac{h_n}{2}, y_{\star 1} + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(2)}(t_n, y_{\star 1})). \end{aligned}$$

Un développement de Taylor à l'ordre deux montre que l'équation précédente peut s'écrire

$$\begin{aligned} y_{\star 1} &= y_n + h_n \left(f_{\sigma_n(1)} + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(1)}^{[1]} + \frac{h_n^2}{8} (f_{\sigma_n(1)}^{[2]} - f_{\sigma_n(1)}^{[1]} \frac{\partial f_{\sigma_n(1)}}{\partial y}) \right) (t_n, y_n) \\ y_{n+1} &= y_{\star 1} + h_n \left(f_{\sigma_n(2)} + \frac{h_n}{2} f_{\sigma_n(2)}^{[1]} + \frac{h_n^2}{8} (f_{\sigma_n(2)}^{[2]} - f_{\sigma_n(2)}^{[1]} \frac{\partial f_{\sigma_n(2)}}{\partial y}) \right) (t_n, y_{\star 1}). \end{aligned}$$

Nous obtenons pour $\bar{\Phi}$:

$$\begin{aligned}
\bar{\Phi}(t, y, h) &= f_1(t, y) + f_2(t, y) \\
&+ \frac{h}{2} \left(f_1^{[1]} + f_2^{[1]} + f_1 \frac{\partial f_2}{\partial y} + f_2 \frac{\partial f_1}{\partial y} \right) (t, y) \\
&+ \frac{h^2}{8} \left(f_1^{[2]} + f_2^{[2]} - f_1^{[1]} \frac{\partial f_1}{\partial y} - f_2^{[1]} \frac{\partial f_2}{\partial y} \right. \\
&\quad + 2(f_1^{[1]} + f_1 \frac{\partial f_2}{\partial y}) \frac{\partial f_2}{\partial y} + 2(f_2^{[1]} + f_2 \frac{\partial f_1}{\partial y}) \frac{\partial f_1}{\partial y} \\
&\quad + 2(f_1^2 \frac{\partial^2 f_2}{\partial y^2} + f_2^2 \frac{\partial^2 f_1}{\partial y^2}) \\
&\quad + 2(f_1 \frac{\partial^2 f_2}{\partial x \partial y} + f_2 \frac{\partial^2 f_1}{\partial x \partial y}) \\
&\quad \left. + 2f_1 f_2 (\frac{\partial^2 f_1}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f_2}{\partial y^2}) \right) (t, y) \\
&+ \mathcal{O}(h^3).
\end{aligned}$$

Nous observons dans cette expression que le facteur en h^2 n'est pas égal à $\frac{h^2}{3!} (f_1 + f_2)^{[2]}$. Le résultat est démontré.

Annexe B

Mouvement brownien

Dans cette annexe, nous donnons les expressions des coefficients de frottements et des coefficients de diffusion associées aux mouvements browniens selon leurs axes, de particules de forme sphérique et de forme ellipsoïdale.

Nous notons :

- f_x, f_y et f_z , les coefficients de frottements associés aux mouvements browniens de translation selon les axes respectifs x, y et z de la particule ;
- $f_{\theta_x}, f_{\theta_y}$ et f_{θ_z} , les coefficients de frottements associés aux mouvements browniens de rotation autour des axes respectifs x, y et z de la particule ;
- D_x, D_y, D_z , les coefficients de diffusion associés aux mouvements browniens de translation selon les axes respectifs x, y et z de la particule ;
- $D_{\theta_x}, D_{\theta_y}$ et D_{θ_z} , les coefficients de diffusion associés aux mouvements browniens de rotation autour des axes respectifs x, y et z de la particule.

Nous notons de plus :

- η la viscosité du fluide,
- k_B la constante de Boltzmann,
- T la température.

B.1 Mouvement brownien d'une sphère

Soit r le rayon de la sphère. Les coefficients de frottements associés au mouvement brownien d'une particule de forme sphérique dérivent directement des travaux d'Albert Einstein décrits dans la section 1.2.2. Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned} f_x &= 6\pi\eta r & f_{\theta_x} &= 8\pi\eta r^3 \\ f_y &= 6\pi\eta r & f_{\theta_y} &= 8\pi\eta r^3, \\ f_z &= 6\pi\eta r & f_{\theta_z} &= 8\pi\eta r^3 \end{aligned} \tag{B.1}$$

et

$$\begin{aligned}
 D_x &= \frac{k_B T}{f_x} & D_{\theta_x} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_x}} \\
 D_y &= \frac{k_B T}{f_y} & D_{\theta_y} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_y}} . \\
 D_z &= \frac{k_B T}{f_z} & D_{\theta_z} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_z}}
 \end{aligned} \tag{B.2}$$

B.2 Mouvement brownien d'un ellipsoïde

La théorie du mouvement brownien d'un ellipsoïde est décrite dans [Perrin, 1934, 1936][Ⓞ]. Soient r_x, r_y, r_z les longueurs des demi-axes de l'ellipsoïde. Posons

$$\begin{aligned}
 P &= \int_0^{+\infty} \frac{ds}{(r_x^2 + s)\sqrt{(r_x^2 + s)(r_y^2 + s)(r_z^2 + s)}} \\
 Q &= \int_0^{+\infty} \frac{ds}{(r_y^2 + s)\sqrt{(r_x^2 + s)(r_y^2 + s)(r_z^2 + s)}} \\
 R &= \int_0^{+\infty} \frac{ds}{(r_z^2 + s)\sqrt{(r_x^2 + s)(r_y^2 + s)(r_z^2 + s)}} \\
 S &= \int_0^{+\infty} \frac{ds}{\sqrt{(r_x^2 + s)(r_y^2 + s)(r_z^2 + s)}}
 \end{aligned} \tag{B.3}$$

Ces grandeurs sont des intégrales elliptiques et sont liées par les relations

$$\begin{cases} P + Q + R = \frac{2}{r_x r_y r_z} \\ r_x^2 P + r_y^2 Q + r_z^2 R = S \end{cases} \tag{B.4}$$

Nous avons

$$\begin{aligned}
 f_x &= \frac{16\pi\eta}{S + r_x^2 P} & f_{\theta_x} &= \frac{16\pi}{3}\eta \frac{r_y^2 + r_z^2}{r_y^2 Q + r_z^2 R} \\
 f_y &= \frac{16\pi\eta}{S + r_y^2 Q} & f_{\theta_y} &= \frac{16\pi}{3}\eta \frac{r_z^2 + r_x^2}{r_z^2 R + r_x^2 P} , \\
 f_z &= \frac{16\pi\eta}{S + r_z^2 R} & f_{\theta_z} &= \frac{16\pi}{3}\eta \frac{r_x^2 + r_y^2}{r_x^2 P + r_y^2 Q}
 \end{aligned} \tag{B.5}$$

et

$$\begin{aligned}
 D_x &= \frac{k_B T}{f_x} & D_{\theta_x} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_x}} \\
 D_y &= \frac{k_B T}{f_y} & D_{\theta_y} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_y}} . \\
 D_z &= \frac{k_B T}{f_z} & D_{\theta_z} &= \frac{k_B T}{f_{\theta_z}}
 \end{aligned} \tag{B.6}$$

[Ⓞ]Le premier papier, [Perrin, 1934], contient quelques erreurs ; les corrections sont fournies dans [Koenig, 1975]

Annexe C

Détection de collision

Cette annexe donne le code source d'une fonction C attestant de l'état de contact de deux ellipsoïdes. La détection de collision se fait sur la forme exacte.

```
enum Matrix4x4Index
{
    R00 = 0, R01 = 4, R02 = 8, TX = 12,
    R10 = 1, R11 = 5, R12 = 9, TY = 13,
    R20 = 2, R21 = 6, R22 = 10, TZ = 14,
    Z0 = 3, Z1 = 7, Z2 = 11, ONE = 15
};

/*****
/* Fonction ellipsoidEllipsoidContact */
/* */
/* Detection de collision exacte entre deux ellipsoides, A et B */
/* */
/* Parametres : */
/* ax : rayon de l'ellipsoïde A selon son axe x */
/* ay : rayon de l'ellipsoïde A selon son axe y */
/* az : rayon de l'ellipsoïde A selon son axe z */
/* M : matrice 4x4, coordonnées homogènes associées à la position */
/*      et à l'orientation de l'ellipsoïde A */
/* bx : rayon de l'ellipsoïde B selon son axe x */
/* by : rayon de l'ellipsoïde B selon son axe y */
/* bz : rayon de l'ellipsoïde B selon son axe z */
/* N : matrice 4x4, coordonnées homogènes associées à la position */
/*      et à l'orientation de l'ellipsoïde B */
/* */
/* Valeur de retour : */
/* 0 : Pas de collision */
/* 1 : Collision */
*****/

int ellipsoidEllipsoidContact(double ax, double ay, double az, double * M,
                             double bx, double by, double bz, double * N)
{
```

```

double m00 = M[R00]; double m01 = M[R01]; double m02 = M[R02];
double m10 = M[R10]; double m11 = M[R11]; double m12 = M[R12];
double m20 = M[R20]; double m21 = M[R21]; double m22 = M[R22];
double mx  = M[TX]; double my  = M[TY]; double mz  = M[TZ];

double n00 = N[R00]; double n01 = N[R01]; double n02 = N[R02];
double n10 = N[R10]; double n11 = N[R11]; double n12 = N[R12];
double n20 = N[R20]; double n21 = N[R21]; double n22 = N[R22];
double nx  = N[TX]; double ny  = N[TY]; double nz  = N[TZ];

/*****
/* Calcul de la matrice P^-1 = M*A^-1*M^T
*****/

double p00 = + ax*m00*m00*ax + ay*m01*m01*ay + az*m02*m02*az - mx*mx;
double p01 = + ax*m00*m10*ax + ay*m01*m11*ay + az*m02*m12*az - mx*my;
double p02 = + ax*m00*m20*ax + ay*m01*m21*ay + az*m02*m22*az - mx*mz;
double p03 = - mx;
double p10 = p01;
double p11 = + ax*m10*m10*ax + ay*m11*m11*ay + az*m12*m12*az - my*my;
double p12 = + ax*m10*m20*ax + ay*m11*m21*ay + az*m12*m22*az - my*mz;
double p13 = - my;
double p20 = p02;
double p21 = p12;
double p22 = + ax*m20*m20*ax + ay*m21*m21*ay + az*m22*m22*az - mz*mz;
double p23 = - mz;
double p30 = p03;
double p31 = p13;
double p32 = p23;
double p33 = - 1.0;

/*****
/* Calcul de la matrice Q = (N^-1)^T*B*N^-1
*****/

double q00 = + (n00*n00)/(bx*bx) + (n01*n01)/(by*by) + (n02*n02)/(bz*bz);
double q01 = + (n00*n10)/(bx*bx) + (n01*n11)/(by*by) + (n02*n12)/(bz*bz);
double q02 = + (n00*n20)/(bx*bx) + (n01*n21)/(by*by) + (n02*n22)/(bz*bz);
double q03 =
    - n00*(n00*nx + n10*ny + n20*nz)/(bx*bx)
    - n01*(n01*nx + n11*ny + n21*nz)/(by*by)
    - n02*(n02*nx + n12*ny + n22*nz)/(bz*bz);
double q10 = q01;
double q11 = + (n10*n10)/(bx*bx) + (n11*n11)/(by*by) + (n12*n12)/(bz*bz);
double q12 = + (n10*n20)/(bx*bx) + (n11*n21)/(by*by) + (n12*n22)/(bz*bz);
double q13 =
    - n10*(n00*nx + n10*ny + n20*nz)/(bx*bx)
    - n11*(n01*nx + n11*ny + n21*nz)/(by*by)
    - n12*(n02*nx + n12*ny + n22*nz)/(bz*bz);
double q20 = q02;
double q21 = q12;
double q22 = + (n20*n20)/(bx*bx) + (n21*n21)/(by*by) + (n22*n22)/(bz*bz);
double q23 =

```

```

- n20*(n00*nx + n10*ny + n20*nz)/(bx*bx)
- n21*(n01*nx + n11*ny + n21*nz)/(by*by)
- n22*(n02*nx + n12*ny + n22*nz)/(bz*bz);
double q30 = q03;
double q31 = q13;
double q32 = q23;
double q33 =
+ (n00*nx + n10*ny + n20*nz)*(n00*nx + n10*ny + n20*nz)/(bx*bx)
+ (n01*nx + n11*ny + n21*nz)*(n01*nx + n11*ny + n21*nz)/(by*by)
+ (n02*nx + n12*ny + n22*nz)*(n02*nx + n12*ny + n22*nz)/(bz*bz)
- 1.0;

/*****
/* Calcul de la matrice Z = P^-1*Q                                     */
*****/

double z00 = p00*q00 + p01*q10 + p02*q20 + p03*q30;
double z01 = p00*q01 + p01*q11 + p02*q21 + p03*q31;
double z02 = p00*q02 + p01*q12 + p02*q22 + p03*q32;
double z03 = p00*q03 + p01*q13 + p02*q23 + p03*q33;
double z10 = p10*q00 + p11*q10 + p12*q20 + p13*q30;
double z11 = p10*q01 + p11*q11 + p12*q21 + p13*q31;
double z12 = p10*q02 + p11*q12 + p12*q22 + p13*q32;
double z13 = p10*q03 + p11*q13 + p12*q23 + p13*q33;
double z20 = p20*q00 + p21*q10 + p22*q20 + p23*q30;
double z21 = p20*q01 + p21*q11 + p22*q21 + p23*q31;
double z22 = p20*q02 + p21*q12 + p22*q22 + p23*q32;
double z23 = p20*q03 + p21*q13 + p22*q23 + p23*q33;
double z30 = p30*q00 + p31*q10 + p32*q20 + p33*q30;
double z31 = p30*q01 + p31*q11 + p32*q21 + p33*q31;
double z32 = p30*q02 + p31*q12 + p32*q22 + p33*q32;
double z33 = p30*q03 + p31*q13 + p32*q23 + p33*q33;

/*****
/* Calcul des coefficients du polynome caracteristique                 */
/* f(x) = a0 x^4 + b0 x^3 + c0 x^2 + d0 x + e0                       */
*****/

double e0 = (ax*ax*ay*ay*az*az)/(bx*bx*by*by*bz*bz); // determinant(Z)

double d0 =
+ z00*z11*z22 - z00*z12*z21 - z01*z10*z22 + z01*z20*z12
+ z10*z02*z21 - z02*z11*z20 + z00*z11*z33 - z00*z13*z31
- z01*z10*z33 + z01*z30*z13 + z10*z03*z31 - z11*z03*z30
+ z00*z22*z33 - z00*z23*z32 - z02*z20*z33 + z02*z30*z23
+ z20*z03*z32 - z03*z30*z22 + z11*z22*z33 - z11*z23*z32
- z12*z21*z33 + z12*z31*z23 + z21*z13*z32 - z13*z22*z31;

double c0 =
+ z00*z11 - z01*z10 + z00*z22 - z02*z20 + z00*z33 + z11*z22
- z03*z30 - z12*z21 + z11*z33 - z13*z31 + z22*z33 - z23*z32;

double b0 = z00 + z11 + z22 + z33; // trace(Z)

```

```

double a0 = 1.0;

/*****
/* Etude du signe des racines de l'équation caracteristique f(x) = 0      */
/* en utilisant les sequences de Sturm                                     */
*****/

double a1 = 4.0 * a0;
double b1 = 3.0 * b0;
double c1 = 2.0 * c0;
double d1 = d0;

double a2 = (b0*b1)/a1 - (a0*b1*b1)/(a1*a1) - c0 + (a0*c1)/a1;
double b2 = (b0*c1)/a1 - (a0*b1*c1)/(a1*a1) - d0 + (a0*d1)/a1;
double c2 = (b0*d1)/a1 - (a0*b1*d1)/(a1*a1) - e0;

double a3 = (b1*b2)/a2 - (a1*b2*b2)/(a2*a2) - c1 + (a1*c2)/a2;
double b3 = (b1*c2)/a2 - (a1*b2*c2)/(a2*a2) - d1;

double a4 = (b2*b3)/a3 - (a2*b3*b3)/(a3*a3) - c2;

double f0_0 = e0;
double f1_0 = d1;
double f2_0 = c2;
double f3_0 = b3;
double f4_0 = a4;

int sign_changes_0 = 0;

if((f0_0*f1_0 < 0.0) || (f0_0 == 0.0))
{
    sign_changes_0++;
}

if((f1_0*f2_0 < 0.0) || (f1_0 == 0.0))
{
    sign_changes_0++;
}

if((f2_0*f3_0 < 0.0) || (f2_0 == 0.0))
{
    sign_changes_0++;
}

if((f3_0*f4_0 < 0.0) || (f3_0 == 0.0))
{
    sign_changes_0++;
}

double f0_inf = a0;
double f1_inf = a1;
double f2_inf = a2;

```

```
double f3_inf = a3;
double f4_inf = a4;

int sign_changes_inf = 0;

if((f0_inf*f1_inf < 0.0) || (f0_inf == 0.0))
{
    sign_changes_inf++;
}

if((f1_inf*f2_inf < 0.0) || (f1_inf == 0.0))
{
    sign_changes_inf++;
}

if((f2_inf*f3_inf < 0.0) || (f2_inf == 0.0))
{
    sign_changes_inf++;
}

if((f3_inf*f4_inf < 0.0) || (f3_inf == 0.0))
{
    sign_changes_inf++;
}

if(abs(sign_changes_inf - sign_changes_0) < 2)
{
    return(1);
}

return(0);
}
```

Annexe D

Temps de Quick

Dans cette annexe, nous donnons le système d'EDO associé au modèle du test du temps de Quick développé dans le chapitre 5. Nous répertorions de plus les différentes concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation, les TP et éventuellement les INR, mesurés *in vitro* sur 60 patients du CHU Cavale Blanche de Brest.

D.1 Système d'EDO

$$\begin{aligned}\frac{d[\text{I}]}{dt} &= -\frac{k_{cat_{10}} \times [\text{IIa}] \times [\text{I}]}{K_{M_{10}} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5}} + \frac{[\text{V}]}{K_{M_6}}\right) + [\text{I}]} \\ \frac{d[\text{Ia}]}{dt} &= +\frac{k_{cat_{10}} \times [\text{IIa}] \times [\text{I}]}{K_{M_{10}} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5}} + \frac{[\text{V}]}{K_{M_6}}\right) + [\text{I}]} \\ \frac{d[\text{II}]}{dt} &= -\frac{k_{cat_4} \times [\text{Xa}] \times [\text{II}]}{K_{M_4} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3}}\right) + [\text{II}]} \\ &\quad -\frac{k_{cat_9} \times [\text{Va} \cdot \text{Xa}] \times [\text{II}]}{K_{M_9} + [\text{II}]} \\ \frac{d[\text{IIa}]}{dt} &= +\frac{k_{cat_4} \times [\text{Xa}] \times [\text{II}]}{K_{M_4} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3}}\right) + [\text{II}]} \\ &\quad +\frac{k_{cat_9} \times [\text{Va} \cdot \text{Xa}] \times [\text{II}]}{K_{M_9} + [\text{II}]} \\ \frac{d[\text{V}]}{dt} &= -\frac{k_{cat_6} \times [\text{IIa}] \times [\text{V}]}{K_{M_6} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5}} + \frac{[\text{I}]}{K_{M_{10}}}\right) + [\text{V}]}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{d[\text{Va}]}{dt} &= + \frac{k_{cat_6} \times [\text{IIa}] \times [\text{V}]}{K_{M_6} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5}} + \frac{[\text{I}]}{K_{M_{10}}} \right) + [\text{V}]} \\
 &\quad - \frac{k_{on_7} \times [\text{Xa}] \times [\text{Va}]}{1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3}} + \frac{[\text{II}]}{K_{M_4}}} \\
 &\quad + \frac{k_{off_8} \times [\text{Va} \cdot \text{Xa}]}{1 + \frac{[\text{II}]}{K_{M_9}}} \\
 \frac{d[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{dt} &= - \frac{k_{cat_1} \times [\text{TF} \cdot \text{VIIa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_1} \left(1 + \frac{[\text{X}]}{K_{M_2}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 &\quad - \frac{k_{cat_3} \times [\text{Xa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3} \left(1 + \frac{[\text{II}]}{K_{M_4}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 &\quad - \frac{k_{cat_5} \times [\text{IIa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5} \left(1 + \frac{[\text{V}]}{K_{M_6}} + \frac{[\text{I}]}{K_{M_{10}}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 \frac{d[\text{TF} \cdot \text{VIIa}]}{dt} &= + \frac{k_{cat_1} \times [\text{TF} \cdot \text{VIIa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_1} \left(1 + \frac{[\text{X}]}{K_{M_2}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 &\quad + \frac{k_{cat_3} \times [\text{Xa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3} \left(1 + \frac{[\text{II}]}{K_{M_4}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 &\quad + \frac{k_{cat_5} \times [\text{IIa}] \times [\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_5} \left(1 + \frac{[\text{V}]}{K_{M_6}} + \frac{[\text{I}]}{K_{M_{10}}} \right) + [\text{TF} \cdot \text{VII}]} \\
 \frac{d[\text{X}]}{dt} &= - \frac{k_{cat_2} \times [\text{TF} \cdot \text{VIIa}] \times [\text{X}]}{K_{M_2} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_1}} \right) + [\text{X}]} \\
 \frac{d[\text{Xa}]}{dt} &= + \frac{k_{cat_2} \times [\text{TF} \cdot \text{VIIa}] \times [\text{X}]}{K_{M_2} \left(1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_1}} \right) + [\text{X}]} \\
 &\quad - \frac{k_{on_7} \times [\text{Xa}] \times [\text{Va}]}{1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3}} + \frac{[\text{II}]}{K_{M_4}}} \\
 &\quad + \frac{k_{off_8} \times [\text{Va} \cdot \text{Xa}]}{1 + \frac{[\text{II}]}{K_{M_9}}} \\
 \frac{d[\text{Va} \cdot \text{Xa}]}{dt} &= + \frac{k_{on_7} \times [\text{Xa}] \times [\text{Va}]}{1 + \frac{[\text{TF} \cdot \text{VII}]}{K_{M_3}} + \frac{[\text{II}]}{K_{M_4}}} \\
 &\quad - \frac{k_{off_8} \times [\text{Va} \cdot \text{Xa}]}{1 + \frac{[\text{II}]}{K_{M_9}}}
 \end{aligned}$$

D.2 Dosages *in vitro*

Les tableaux D.1, D.2 et D.3 répertorient les concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation ainsi que les TP de respectivement 24, 26 et 10 patients du CHU Cavale Blanche de Brest. Le tableau D.3 liste de plus les INR des 10 patients qui prennent un traitement par AVK. Les thromboplastines utilisées pour effectuer les mesures *in vitro*, avaient respectivement un ISI de 1.79, 1.27 et 1.27.

Fibrinogène	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X	TP
4.74 mg/ml	63 %	117 %	57 %	81 %	61 %
5.87 mg/ml	97 %	94 %	82 %	91 %	66 %
5.92 mg/ml	95 %	74 %	97 %	98 %	64 %
3.27 mg/ml	83 %	97 %	62 %	72 %	66 %
3.40 mg/ml	99 %	78 %	82 %	72 %	69 %
4.04 mg/ml	95 %	146 %	148 %	136 %	93 %
7.56 mg/ml	71 %	93 %	70 %	132 %	64 %
3.00 mg/ml	101 %	84 %	91 %	75 %	77 %
3.90 mg/ml	108 %	90 %	98 %	90 %	82 %
3.29 mg/ml	65 %	96 %	23 %	59 %	45 %
5.98 mg/ml	70 %	67 %	32 %	56 %	46 %
5.29 mg/ml	52 %	91 %	7 %	25 %	23 %
2.73 mg/ml	49 %	90 %	45 %	54 %	56 %
4.66 mg/ml	81 %	92 %	71 %	104 %	62 %
4.15 mg/ml	115 %	87 %	155 %	108 %	73 %
2.24 mg/ml	76 %	33 %	76 %	38 %	35 %
6.31 mg/ml	136 %	97 %	141 %	144 %	71 %
2.45 mg/ml	84 %	62 %	55 %	65 %	50 %
5.38 mg/ml	68 %	126 %	81 %	62 %	59 %
2.74 mg/ml	60 %	24 %	17 %	45 %	30 %
4.63 mg/ml	83 %	144 %	89 %	135 %	91 %
3.27 mg/ml	58 %	83 %	20 %	52 %	43 %
5.19 mg/ml	98 %	129 %	69 %	81 %	73 %
3.56 mg/ml	38 %	97 %	35 %	12 %	32 %

TABLEAU D.1 – TP et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 24 patients.

Fibrinogène	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X	TP
2.11 mg/ml	92 %	111 %	68 %	89 %	85 %
3.90 mg/ml	88 %	106 %	39 %	85 %	76 %
3.60 mg/ml	119 %	158 %	19 %	105 %	64 %
3.07 mg/ml	90 %	105 %	44 %	84 %	80 %
3.64 mg/ml	77 %	91 %	36 %	75 %	68 %
4.14 mg/ml	49 %	71 %	19 %	36 %	43 %
5.58 mg/ml	23 %	90 %	20 %	6 %	24 %
1.82 mg/ml	30 %	49 %	24 %	37 %	45 %
1.61 mg/ml	78 %	39 %	38 %	63 %	50 %
4.00 mg/ml	112 %	136 %	129 %	117 %	100 %
2.77 mg/ml	61 %	76 %	50 %	56 %	63 %
3.34 mg/ml	108 %	103 %	154 %	130 %	94 %
4.77 mg/ml	94 %	119 %	130 %	90 %	84 %
5.74 mg/ml	73 %	99 %	28 %	88 %	57 %
4.20 mg/ml	51 %	27 %	41 %	56 %	42 %
5.86 mg/ml	74 %	122 %	43 %	77 %	69 %
3.17 mg/ml	109 %	48 %	78 %	100 %	72 %
2.59 mg/ml	51 %	79 %	56 %	58 %	70 %
1.74 mg/ml	47 %	67 %	25 %	46 %	51 %
2.56 mg/ml	38 %	34 %	20 %	43 %	41 %
5.31 mg/ml	78 %	103 %	115 %	78 %	76 %
4.21 mg/ml	38 %	95 %	60 %	39 %	54 %
2.36 mg/ml	41 %	32 %	23 %	51 %	41 %
3.26 mg/ml	84 %	70 %	83 %	74 %	81 %
0.86 mg/ml	50 %	21 %	18 %	41 %	32 %
4.30 mg/ml	63 %	86 %	52 %	56 %	56 %

TABLEAU D.2 – TP et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 26 patients.

Fibrinogène	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X	TP	INR
2.97 mg/ml	16 %	88 %	11 %	9 %	24 %	3.67
7.02 mg/ml	72 %	163 %	11 %	45 %	40 %	2.15
1.92 mg/ml	19 %	107 %	8 %	5 %	17 %	5.40
9.94 mg/ml	33 %	102 %	41 %	13 %	34 %	2.55
6.94 mg/ml	24 %	137 %	27 %	7 %	29 %	3.05
5.62 mg/ml	33 %	103 %	47 %	16 %	39 %	2.25
6.14 mg/ml	24 %	107 %	34 %	14 %	33 %	2.59
3.94 mg/ml	18 %	92 %	35 %	7 %	30 %	2.92
3.00 mg/ml	33 %	94 %	48 %	11 %	38 %	2.26
5.23 mg/ml	34 %	72 %	18 %	8 %	25 %	3.57

TABLEAU D.3 – TP, INR et concentrations des facteurs I, II, V, VII et X de la coagulation de 10 patients sous AVK.

Bibliographie

- ABGRALL, J.-F., BALLEST, P., KerdéLO, S., NICOLAS, M., RODIN, V. et TISSEAU, J. (2004). *Thromboses*, chapitre L'hématologiste et la coagulation virtuelle, pages 287–299. Editions Margaux Orange.
- ADAM, G. et DELBRÜCK, M. (1968). *Structural chemistry and molecular biology*, chapitre Reduction of dimensionality in biological diffusion processes, pages 198–215. W. H. Freeman.
- ALLISON, S. A. (1991). A brownian dynamics algorithm for arbitrary rigid bodies. Application to polarized dynamic light scattering. *Macromolecules*, 24(2):530–536.
- ANDER, M., BELTRAO, P., DI VENTURA, B., FERKINGHOFF-BORG, J., FOGLIERINI, M., KAPLAN, A., LEMERLE, C., TOMÁS-OLIVEIRA, I. et SERRANO, L. (2004). SmartCell, a framework to simulate cellular processes that combines stochastic approximation with diffusion and localisation : analysis of simple networks. *Systems biology*, 1(1):129–138.
- ANDREWS, S. S. (2005). Serial rebinding of ligands to clustered receptors as exemplified by bacterial chemotaxis. *Physical biology*, 2(2):111–122.
- ANDREWS, S. S. et BRAY, D. (2004). Stochastic simulation of chemical reactions with spatial resolution and single molecule detail. *Physical biology*, 1(3):137–151.
- ARNI, R. K., PADMANABHAN, K., PADMANABHAN, K. P., WU, T. P. et TULINSKY, A. (1994). Structure of the non-covalent complex of prothrombin kringle 2 with PPACK-thrombin. *Chemistry and physics of lipids*, 67-68:59–66.
- ARVO, J. (1992). *Graphics gems III*, chapitre Fast random rotation matrices, pages 117–120. Academic Press.
- ASCHER, U. M. et PETZOLD, L. R. (1998). *Computer methods for ordinary differential equations and differential-algebraic equations*. Society for industrial and applied mathematics.
- ATKINS, P. W. et de PAULA, J. (2002). *Atkins' physical chemistry. Seventh edition*. Oxford University Press.
- AXELROD, D. et WANG, M. D. (1994). Reduction-of-dimensionality kinetics at reaction-limited cell surface receptors. *Biophysical journal*, 66(3):588–600.
- BANERJEE, M., MAJUMDER, R., WEINREB, G., WANG, J. et LENTZ, B. R. (2002). Role of procoagulant lipids in human prothrombin activation. 2. Soluble phosphatidylserine upregulates and directs factor Xa to appropriate peptide bonds in prothrombin. *Biochemistry*, 41(3):950–957.

- BEARD, D. A. et SCHLICK, T. (2003). Unbiased rotational moves for rigid-body dynamics. *Biophysical journal*, 85(5):2973–2976.
- BERG, H. C. (1993). *Random walks in biology. Expanded edition*. Princeton University Press.
- BERG, H. C. et PURCELL, E. M. (1977). Physics of chemoreception. *Biophysical journal*, 20(2):193–219.
- BERG, O. G. (1985). Orientation constraints in diffusion-limited macromolecular association. The role of surface diffusion as a rate-enhancing mechanism. *Biophysical journal*, 47(1):1–14.
- BERG, O. G. et JAIN, M. K. (2002). *Interfacial enzyme kinetics*, chapitre Effects of reduction of dimensionality, pages 267–286. John Wiley & Sons.
- BOOCH, G., RUMBAUGH, J. et JACOBSON, I. (2005). *The unified modeling language user guide*. Addison-Wesley Professional, 2ème édition.
- BOWER, J. M. et BEEMAN, D. (1998). *The book of Genesis : exploring realistic neural models with the general neural simulation system*. Springer.
- BRENNER, H. (1965). Coupling between the translational and rotational brownian motions of rigid particles of arbitrary shape. I. Helicoidally isotropic particles. *Journal of colloid science*, 20(2):104–122.
- BRENNER, H. (1967). Coupling between the translational and rotational brownian motions of rigid particles of arbitrary shape. II. General theory. *Journal of colloid and interface science*, 23(3):407–436.
- BRIGGS, G. E. et HALDANE, J. B. S. (1925). A note on the kinetics of enzyme action. *Biochemical journal*, 19:338–339.
- BROWN, A. J. (1892). Influence of oxygen and concentration on alcoholic fermentation. *Journal of the chemical society, transactions*, 61:369–385.
- BROWN, A. J. (1902). Enzyme action. *Journal of the chemical society, transactions*, 81:373–388.
- BROWN, P., BYRNE, G. D. et HINDMARSH, A. C. (1989). VODE, a variable-coefficient ODE solver. *SIAM journal on scientific and statistical computing*, 10(5):1038–1051.
- BROWN, R. (1828). A brief account of microscopical observations made in the months on june, july, and august, 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The philosophical magazine and annals of philosophy*, 4(21):161–173.
- BRUSH, S. G. (1968). A history of random processes. I. Brownian movement from Brown to Perrin. *Archive for history of exact sciences*, 5(1):1–36.
- BUTCHER, J. C. (1990). Order, stepsize and stiffness switching. *Computing*, 44(3):209–220.
- BUTENAS, S. et MANN, K. G. (1996). Kinetics of human factor VII activation. *Biochemistry*, 35(6):1904–1910.
- BYRNE, G. D. (1992). *Computational ordinary differential equations*, chapitre Pragmatic experiments with krylov methods in the stiff ODE setting, pages 323–356. Oxford University Press.
- CAO, Y., LI, H. et PETZOLD, L. R. (2004). Efficient formulation of the stochastic simulation algorithm for chemically reacting systems. *The journal of chemical physics*, 121(9):4059–4067.
- CHANDRASEKHAR, S. (1943). Stochastic problems in physics and astronomy. *Reviews of modern physics*, 15(1):1–89.

-
- CHAUDESAIGUES (1908). Le mouvement brownien et la formule d'Einstein. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 147:1044–1046.
- CHEN, Q. et LENTZ, B. R. (1997). Fluorescence resonance energy transfer study of shape changes in membrane-bound bovine prothrombin and meizothrombin. *Biochemistry*, 36(15):4701–4711.
- CLEGG, R. M. et VAZ, W. L. C. (1985). *Progress in protein-lipid interactions*, volume 1, chapitre Translational diffusion of proteins and lipids in artificial lipid bilayer membranes. A comparison of experiment with theory, pages 173–229. Elsevier.
- COGGAN, J. S., BARTOL, T. M., ESQUENAZI, E., STILES, J. R., LAMONT, S., MARTONE, M. E., BERG, D. K., ELLISMAN, M. H. et SEJNOWSKI, T. J. (2005). Evidence for ectopic neurotransmission at a neuronal synapse. *Science*, 309(5733):446–451.
- COHEN, S. D. et HINDMARSH, A. C. (1996). CVODE, a stiff/nonstiff ODE solver in C. *Computers in physics*, 10(2):138–143.
- DE ROSNAY, J. (1975). *Le microscope. Vers une vision globale*. Editions du Seuil.
- DESMEULLES, G. (Soutenance prévue en 2006). *Approche multi-modèles pour l'expérimentation in virtuo de systèmes complexes. Application à la neurobiologie cutanée*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, Brest.
- DESMEULLES, G., QUERREC, G., REDOU, P., KERDÉLO, S., MISERY, L., RODIN, V. et TISSEAU, J. (2006). The virtual reality applied to biology understanding : The *in virtuo* experimentation. *Expert systems with applications*, 30(1):82–92.
- DHAR, P., MENG, T. C., SOMANI, S., YE, L., SAIRAM, A., CHITRE, M., HAO, Z. et SAKHARKAR, K. (2004). Cellware – a multi-algorithmic software for computational systems biology. *Bioinformatics*, 20(8):1319–1321.
- DROGOUL, A. (1993). *De la simulation multi-agents à la résolution collective de problèmes. Une étude de l'émergence de structures d'organisation dans les systèmes multi-agents*. Thèse de doctorat, Université Paris VI.
- EBERLY, D. H. (2001). *3D game engine design : a practical approach to real-time computer graphics*. Morgan Kaufmann Publishers.
- EHLDE, M. et ZACCHI, G. (1995). Mist : a user-friendly metabolic simulator. *Computer applications in the biosciences*, 11(2):201–207.
- EINSTEIN, A. (1905). Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, 17:549–560.
- EINSTEIN, A. (1906). Zur theorie der brownschen bewegung. *Annalen der physik*, 19:371–381.
- EINSTEIN, A. (1907). Theoretische bemerkungen über die brownsche bewegung. *Zeitschrift für elektrochemie und angewandte physikalische chemie*, 13:41–42.
- EINSTEIN, A. (1908). Elementare theorie der brownschen bewegung. *Zeitschrift für elektrochemie und angewandte physikalische chemie*, 14:235–239.
- EINSTEIN, A. (1956). *Investigations on the theory of the brownian movement*. Dover Publications.
- EINSTEIN, A. (1989). *Oeuvres choisies, tome 1 : Quanta. Mécanique statistique et physique quantique*. Seuil / CNRS Editions.
- ELF, J. et EHRENBERG, M. (2004). Spontaneous separation of bi-stable biochemical systems into spatial domains of opposite phases. *Systems biology*, 1(2):230–236.

- ERMENTROUT, B. (2002). *Simulating, analyzing, and animating dynamical systems : a guide to Xppaut for researchers and students*. Society for industrial and applied mathematics.
- FERBER, J. (1995). *Les systèmes multi-agents : vers une intelligence collective*. InterEditions.
- FERNANDES, M. X. et GARCÍA DE LA TORRE, J. (2002). Brownian dynamics simulation of rigid particles of arbitrary shape in external fields. *Biophysical journal*, 83(6):3039–3048.
- FICK, A. (1855). Ueber diffusion. *Annalen der physik und chemie*, 94:59–86.
- FOSTER, W. B., NESHEIM, M. E. et MANN, K. G. (1983). The factor Xa-catalyzed activation of factor V. *The journal of biological chemistry*, 258(22):13970–13977.
- FRANKS, K. M., BARTOL, T. M. et SEJNOWSKI, T. J. (2002). A monte carlo model reveals independent signaling at central glutamatergic synapses. *Biophysical journal*, 83(5):2333–2348.
- FUCHS, P., ARNALDI, B. et TISSEAU, J. (2003). *Le traité de la réalité virtuelle*, volume 1, chapitre La réalité virtuelle et ses applications, pages 3–52. Les presses de l'école des mines de Paris, 2ème édition.
- GALASSI, M., DAVIES, J., THEILER, J., GOUGH, B., JUNGMAN, G., BOOTH, M. et ROSSI, F. (2005). *GNU scientific library reference manual – revised second edition*. Network Theory Ltd.
- GEAR, C. W. (1971). *Numerical initial value problems in ordinary differential equations*. Prentice Hall.
- GENTLE, J. E. (2003). *Random number generation and monte carlo methods*. Statistics and computing. Springer, 2ème édition.
- GIBSON, M. A. et BRUCK, J. (2000). Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels. *The journal of physical chemistry A*, 104(9):1876–1889.
- GIESEN, P. L., WILLEMS, G. M., HEMKER, H. C. et HERMENS, W. T. (1991a). Membrane-mediated assembly of the prothrombinase complex. *The journal of biological chemistry*, 266(28):18720–18725.
- GIESEN, P. L., WILLEMS, G. M. et HERMENS, W. T. (1991b). Production of thrombin by the prothrombinase complex is regulated by membrane-mediated transport of prothrombin. *The journal of biological chemistry*, 266(3):1379–1382.
- GILLESPIE, D. T. (1976). A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of computational physics*, 22(4):403–434.
- GILLESPIE, D. T. (1977). Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, 81(25):2340–2361.
- GILLESPIE, D. T. (1992). A rigorous derivation of the chemical master equation. *Physica A*, 188(3):404–425.
- GOLDSTEIN, H., POOLE, C. P. et SAFKO, J. L. (2002). *Classical mechanics*. Addison-Wesley, 3ème édition.
- GORYANIN, I., HODGMAN, T. C. et SELKOV, E. (1999). Mathematical simulation and analysis of cellular metabolism and regulation. *Bioinformatics*, 15(9):749–758.
- GOTTSCHALK, S., LIN, M. C. et MANOCHA, D. (1996). OBB-Tree : a hierarchical structure for rapid interference detection. In RUSHMEIER, H., éditeur : *Proceedings of SIGGRAPH*, pages 171–180, La Nouvelle-Orléans, Louisiane (USA).
- GOUY, L. G. (1888). Note sur le mouvement brownien. *Journal de physique*, 2(7):561–564.

-
- HAIRER, E., NORSETT, S. et WANNER, G. (1993). *Solving ordinary differential equations I. Nonstiff problems*, volume 8 de *Springer series in computational mathematics*. Springer, 2ème édition.
- HAIRER, E. et WANNER, G. (1996). *Solving ordinary differential equations II. Stiff and differential-algebraic problems*, volume 14 de *Springer series in computational mathematics*. Springer, 2ème édition.
- HAPPEL, J. et BRENNER, H. (1991). *Low reynolds number hydrodynamics with special applications to particulate media*, chapitre The motion of a rigid particle of arbitrary shape in an unbounded fluid, pages 159–234. Kluwer Academic Publishers, 5ème édition.
- HARROUET, F. (2000). *oRis : s'immerger par le langage pour le prototypage d'univers virtuels à base d'entités autonomes*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, Brest.
- HARROUET, F., JOURDAN, T. et CAZEAUX, E. (2006). *Le traité de la réalité virtuelle*, volume 3, chapitre ARéVi. Les presses de l'école des mines de Paris à paraître, 3ème édition.
- HATHCOCK, J. J., RUSINOVA, E., GENTRY, R. D., ANDREE, H. et NEMERSON, Y. (2005). Phospholipid regulates the activation of factor X by tissue factor/factor VIIa (TF/VIIa) via substrate and product interactions. *Biochemistry*, 44(22):8187–8197.
- HAW, M. D. (2002). Colloidal suspensions, brownian motion, molecular reality : a short history. *Journal of physics : condensed matter*, 14(33):7769–7779.
- HENRI, V. (1903). *Lois générales de l'action des diastases*. Hermann.
- HENRI, V. (1908). Étude cinématographique des mouvements browniens. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 146:1024–1026.
- HIGGINS, D. L., LEWIS, S. D. et SHAFER, J. A. (1983). Steady state kinetic parameters for the thrombin-catalyzed conversion of human fibrinogen to fibrin. *The journal of biological chemistry*, 258(15):9276–9282.
- HINDMARSH, A. C. (1983). ODEPACK, a systematized collection of ODE solvers. In STEPLEMAN, R. S., éditeur : *Scientific computing*, volume 1 de *IMACS transactions on scientific computation*, pages 55–64. North Holland.
- HINES, M. L. et CARNEVALE, N. T. (1997). The NEURON simulation environment. *Neural computation*, 9(6):1179–1209.
- HOFFMAN, M. et MONROE, D. M. (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, 85(6):958–965.
- HOFFMAN, M. et MONROE, D. M. (2005). Rethinking the coagulation cascade. *Current hematology reports*, 4(5):391–396.
- HOLZHÜTTER, H. G. et COLOSIMO, A. (1990). SIMFIT : a microcomputer software-toolkit for modelistic studies in biochemistry. *Computer applications in the biosciences*, 6(1):23–28.
- HOOK, D. G. et MCAREE, P. R. (1990). *Graphics gems*, chapitre Using Sturm sequences to bracket real roots of polynomial equations, pages 416–423. Academic Press.
- HUANG, Z., PEARCE, K. H. et THOMPSON, N. L. (1992). Effect of bovine prothrombin fragment 1 on the translational diffusion of phospholipids in Langmuir-Blodgett monolayers. *Biochimica et biophysica acta*, 1112(2):259–265.
- HUANG, Z., PEARCE, K. H. et THOMPSON, N. L. (1994). Translational diffusion of bovine prothrombin fragment 1 weakly bound to supported planar membranes : measurement by total internal reflection with fluorescence pattern photobleaching recovery. *Biophysical journal*, 67(4):1754–1766.

- HUCKA, M., FINNEY, A., SAURO, H. M., BOLOURI, H., DOYLE, J. C., KITANO, H., ARKIN, A. P., BORNSTEIN, B. J., BRAY, D., CORNISH-BOWDEN, A., CUELLAR, A. A., DRONOV, S., GILLES, E. D., GINKEL, M., GOR, V., GORYANIN, I. I., HEDLEY, W. J., HODGMAN, T. C., HOFMEYR, J. H., HUNTER, P. J., JUTY, N. S., KASBERGER, J. L., KREMLING, A., KUMMER, U., LE NOVERE, N., LOEW, L. M., LUCIO, D., MENDES, P., MINCH, E., MJOLSNESS, E. D., NAKAYAMA, Y., NELSON, M. R., NIELSEN, P. F., SAKURADA, T., SCHAFF, J. C., SHAPIRO, B. E., SHIMIZU, T. S., SPENCE, H. D., STELLING, J., TAKAHASHI, K., TOMITA, M., WAGNER, J. et WANG, J. (2003). The systems biology markup language (SBML) : a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics*, 19(4):524–531.
- ICHIKAWA, K. (2001). A-Cell : graphical user interface for the construction of biochemical reaction models. *Bioinformatics*, 17(5):483–484.
- JIMÉNEZ, P., THOMAS, F. et TORRAS, C. (2001). 3D collision detection : a survey. *Computers and graphics*, 25(2):269–285.
- JÜTTLER, B. et WAGNER, M. G. (2002). *Handbook of computer aided geometric design*, chapitre Kinematics and animation, pages 723–748. North Holland.
- KALAFATIS, M., SWORDS, N. A., RAND, M. D. et MANN, K. G. (1994). Membrane-dependent reactions in blood coagulation : role of the vitamin k-dependent enzyme complexes. *Biochimica et biophysica acta*, 1227(3):113–129.
- KERDÉLO, S., ABGRALL, J.-F., PARENTHOEN, M. et TISSEAU, J. (2002a). *in vitro* blood coagulation versus *in silico* blood coagulation. An individual-centered approach. In EL KAMEL, A., MELLOULI, K. et BORNE, P., éditeurs : *IEEE international conference on systems, man and cybernetics (SMC'02)*, page MA1B3, Yasmine Hammamet, Tunisie.
- KERDÉLO, S., ABGRALL, J.-F., PARENTHOEN, M. et TISSEAU, J. (2002b). Multi-agent systems : a useful tool for the modelization and simulation of the blood coagulation cascade. Example of the prothrombin time test. In DECKER, K. et WILLIAMS, A., éditeurs : *AAMAS, Workshop bioinformatics and multi-agent systems (BIXMAS'02)*, pages 33–36, Bologne, Italie.
- KHANIN, M. A., RAKOV, D. V. et KOGAN, A. E. (1998). Mathematical model for the blood coagulation prothrombin time test. *Thrombosis research*, 89(5):227–232.
- KIEHL, T. R., MATTHEYSES, R. M. et SIMMONS, M. K. (2004). Hybrid simulation of cellular behavior. *Bioinformatics*, 20(3):316–322.
- KNUTH, D. E. (1998). *The art of computer programming*, volume Seminumerical algorithms, chapitre Random numbers, pages 1–193. Addison-Wesley, 3ème édition.
- KOENIG, S. H. (1975). Brownian motion of an ellipsoid. A correction to Perrin's results. *Biopolymers*, 14(11):2421–2423.
- KOPPAKA, V., WANG, J., BANERJEE, M. et LENTZ, B. R. (1996). Soluble phospholipids enhance factor Xa-catalyzed prothrombin activation in solution. *Biochemistry*, 35(23):7482–7491.
- KRISHNASWAMY, S. (1990). Prothrombinase complex assembly. Contributions of protein-protein and protein-membrane interactions toward complex formation. *The journal of biological chemistry*, 265(7):3708–3718.
- KRISHNASWAMY, S. (2005). Exosite-driven substrate specificity and function in coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 3(1):54–67.
- KRISHNASWAMY, S., CHURCH, W. R., NESHEIM, M. E. et MANN, K. G. (1987). Activation of human prothrombin by human prothrombinase. Influence of factor Va on the reaction mechanism. *The journal of biological chemistry*, 262(7):3291–3299.

-
- KRISHNASWAMY, S., FIELD, K. A., EDGINGTON, T. S., MORRISSEY, J. H. et MANN, K. G. (1992). Role of the membrane surface in the activation of human coagulation factor X. *The journal of biological chemistry*, 267(36):26110–26120.
- KRISHNASWAMY, S., JONES, K. C. et MANN, K. G. (1988). Prothrombinase complex assembly. Kinetic mechanism of enzyme assembly on phospholipid vesicles. *The journal of biological chemistry*, 263(8): 3823–3834.
- KRISHNASWAMY, S., MANN, K. G. et NESHEIM, M. E. (1986). The prothrombinase-catalyzed activation of prothrombin proceeds through the intermediate meizothrombin in an ordered, sequential reaction. *The journal of biological chemistry*, 261(19):8977–8984.
- KUZMIC, P. (1996). Program dynafit for the analysis of enzyme kinetic data : application to HIV proteinase. *Analytical biochemistry*, 237(2):260–273.
- LANGEVIN, P. (1908). Sur la théorie du mouvement brownien. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 146:530–533.
- LANGTANGEN, H. P. (2003). *Computational partial differential equations. Numerical methods and Diffpack programming.*, volume 1 de *Texts in computational science and engineering*. Springer, 2ème édition.
- L'ECUYER, P. (1996). Maximally equidistributed combined Tausworthe generators. *Mathematics of computation*, 65(213):203–213.
- L'ECUYER, P. (1999). Tables of maximally equidistributed combined LFSR generators. *Mathematics of computation*, 68(225):261–269.
- LENTZ, B. R. (2003). Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Progress in lipid research*, 42(5):423–438.
- LIN, M. C. et GOTTSCHALK, S. (1998). Collision detection between geometric models : a survey. In *Proceedings of IMA conference on mathematics of surfaces*, pages 37–56.
- LIN, M. C. et MANOCHA, D. (2004). *Handbook of discrete and computational geometry*, chapitre Collision and proximity queries, pages 787–808. Chapman and Hall/CRC, 2ème édition.
- LIPKOW, K., ANDREWS, S. S. et BRAY, D. (2005). Simulated diffusion of phosphorylated CheY through the cytoplasm of Escherichia coli. *Journal of bacteriology*, 187(1):45–53.
- LOEW, L. M. et SCHAFF, J. C. (2001). The Virtual Cell : a software environment for computational cell biology. *Trends in biotechnology*, 19(10):401–406.
- LOTKA, A. J. (1920a). Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proceedings of the national academy of sciences USA*, 6(7):410–415.
- LOTKA, A. J. (1920b). Undamped oscillations derived from the law of mass action. *Journal of the american chemical society*, 42(8):1595–1599.
- LU, Y. et NELSESTUEN, G. L. (1996a). Dynamic features of prothrombin interaction with phospholipid vesicles of different size and composition : implications for protein–membrane contact. *Biochemistry*, 35(25):8193–8200.
- LU, Y. et NELSESTUEN, G. L. (1996b). The prothrombinase reaction : ”mechanism switching” between Michaelis-Menten and Non-Michaelis-Menten behaviors. *Biochemistry*, 35(25):8201–8209.
- LYTTON, W. W. et HINES, M. L. (2005). Independent variable time-step integration of individual neurons for network simulations. *Neural computation*, 17(4):903–921.

- LÜSCHER, M. (1994). A portable high-quality random number generator for lattice field theory simulations. *Computer physics communications*, 79(1):100–110.
- MAJUMDER, R., WANG, J. et LENTZ, B. R. (2003). Effects of water soluble phosphatidylserine on bovine factor Xa : functional and structural changes plus dimerization. *Biophysical journal*, 84(2):1238–1251.
- MAJUMDER, R., WEINREB, G., ZHAI, X. et LENTZ, B. R. (2002). Soluble phosphatidylserine triggers assembly in solution of a prothrombin-activating complex in the absence of a membrane surface. *The journal of biological chemistry*, 277(33):29765–29773.
- MALHOTRA, O. P., NESHEIM, M. E. et MANN, K. G. (1985). The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *The journal of biological chemistry*, 260(1):279–287.
- MANN, K. G. (1999). Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and haemostasis*, 82(2):165–174.
- MANN, K. G., NESHEIM, M. E., CHURCH, W. R., HALEY, P. et KRISHNASWAMY, S. (1990). Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood*, 76(1):1–16.
- MASON, J. T. et HUANG, C. (1978). Hydrodynamic analysis of egg phosphatidylcholine vesicles. *Annals of the new york academy of sciences*, 308:29–49.
- MATSUMOTO, M. et NISHIMURA, T. (1998). Mersenne twister : a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. *ACM transactions on modeling and computer simulation*, 8(1):3–30.
- MAZO, R. M. (2002). *Brownian motion. Fluctuations, dynamics, and applications*, volume 112 de *International series of monographs on physics*. Oxford Science Publications.
- MENDES, P. (1993). GEPASI : a software package for modelling the dynamics, steady states and control of biochemical and other systems. *Computer applications in the biosciences*, 9(5):563–571.
- MENDES, P. (1997). Biochemistry by numbers : simulation of biochemical pathways with gepasi 3. *Trends in biochemical sciences*, 22(9):361–363.
- MENDES, P. et KELL, D. B. (1998). Non-linear optimization of biochemical pathways : applications to metabolic engineering and parameter estimation. *Bioinformatics*, 14(10):869–883.
- MENDES, P. et KELL, D. B. (2001). MEG (Model Extender for Gepasi) : a program for the modelling of complex, heterogeneous, cellular systems. *Bioinformatics*, 17(3):288–289.
- MENG, T. C., SOMANI, S. et DHAR, P. (2004). Modeling and simulation of biological systems with stochasticity. *In silico biology*, 4:0024.
- MICHAELIS, L. et MENTEN, M. L. (1913). Die kinetik der invertinwirkung. *Biochemische zeitschrift*, 49:333–369.
- MONKOVIC, D. D. et TRACY, P. B. (1990). Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry*, 29(5):1118–1128.
- MORARU, I. I., SCHAFF, J. C., SLEPCHENKO, B. M. et LOEW, L. M. (2002). The Virtual Cell : an integrated modeling environment for experimental and computational cell biology. *Annals of the new york academy of sciences*, 971:595–596.
- MORRISSEY, J. H., MACIK, B. G., NEUENSCHWANDER, P. F. et COMP, P. C. (1993). Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood*, 81(3):734–744.

-
- NELSESTUEN, G. L. (1999). Significance of reduced dimensionality in reaction kinetics : impact of multi-site particles. *Chemistry and physics of lipids*, 101(1):37–44.
- NESHEIM, M. E., EID, S. et MANN, K. G. (1981a). Assembly of the prothrombinase complex in the absence of prothrombin. *The journal of biological chemistry*, 256(19):9874–9882.
- NESHEIM, M. E., KETTNER, C., SHAW, E. et MANN, K. G. (1981b). Cofactor dependence of factor Xa incorporation into the prothrombinase complex. *The journal of biological chemistry*, 256(13):6537–6540.
- NESHEIM, M. E., TASWELL, J. B. et MANN, K. G. (1979). The contribution of bovine factor V and factor Va to the activity of prothrombinase. *The journal of biological chemistry*, 254(21):10952–10962.
- NESHEIM, M. E., TRACY, R. P. et MANN, K. G. (1984). "Clotspeed," a mathematical simulation of the functional properties of prothrombinase. *The journal of biological chemistry*, 259(3):1447–1453.
- ORFEO, T., BRUFATTO, N., NESHEIM, M. E., XU, H., BUTENAS, S. et MANN, K. G. (2004). The factor V activation paradox. *The journal of biological chemistry*, 279(19):19580–19591.
- PEI, G., POWERS, D. D. et LENTZ, B. R. (1993). Specific contribution of different phospholipid surfaces to the activation of prothrombin by the fully assembled prothrombinase. *The journal of biological chemistry*, 268(5):3226–3233.
- PERRIN, F. (1934). Mouvement brownien d'un ellipsoïde (I). Dispersion diélectrique pour des molécules ellipsoïdales. *Le journal de physique et le radium – série VII*, 5(10):497–511.
- PERRIN, F. (1936). Mouvement brownien d'un ellipsoïde (II). Rotation libre et dépolarisation des fluorescences. Translation et diffusion de molécules ellipsoïdales. *Le journal de physique et le radium – série VII*, 7(1):1–11.
- PERRIN, J. (1908a). Grandeur des molécules et charge de l'électron. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 147:594–596.
- PERRIN, J. (1908b). L'agitation moléculaire et le mouvement brownien. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 146:967–970.
- PERRIN, J. (1908c). La loi de Stokes et le mouvement brownien. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 147:475–476.
- PERRIN, J. (1908d). L'origine du mouvement brownien. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 147:530–532.
- PERRIN, J. (1909a). Le mouvement brownien de rotation. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 149:549–551.
- PERRIN, J. (1909b). Mouvement brownien et réalité moléculaire. *Annales de chimie et de physique*, 8(18):5–114.
- PERRIN, J. et DABROWSKI (1909). Mouvement brownien et constantes moléculaires. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences*, 149:477–479.
- PETZOLD, L. R. (1983). Automatic selection of methods for solving stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations. *SIAM journal on scientific and statistical computing*, 4(1):136–148.
- PIETERS, J., LINDHOUT, T. et HEMKER, H. C. (1989). *in situ*-generated thrombin is the only enzyme that effectively activates factor VIII and factor V in thromboplastin-activated plasma. *Blood*, 74(3):1021–1024.

- PLIMPTON, S. J. et SLEPOY, A. (2003). ChemCell : a particle-based model of protein chemistry and diffusion in microbial cells. Rapport technique SAND2003-4509, Sandia national laboratories, Albuquerque, Nouveau Mexique.
- PLIMPTON, S. J. et SLEPOY, A. (2005). Microbial cell modeling via reacting diffusive particles. *Journal of physics : conference series*, 16:305–309.
- POHL, B., BERINGER, C., BOMHARD, M. et KELLER, F. (1994). The quick machine—a mathematical model for the extrinsic activation of coagulation. *Haemostasis*, 24(6):325–337.
- POLLER, L. (2000). *Laboratory techniques in thrombosis - a manual*, chapitre Prothrombin time (PT), pages 45–61. Kluwer Academic Publishers.
- POLLOCK, J. S., SHEPARD, A. J., WEBER, D. J., OLSON, D. L., KLAPPER, D. G., PEDERSEN, L. G. et HISKEY, R. G. (1988). Phospholipid binding properties of bovine prothrombin peptide residues 1-45. *The journal of biological chemistry*, 263(28):14216–14223.
- POWERS, D. D. et LENTZ, B. R. (1993). Simulation of prothrombin proteolysis by the full prothrombinase assembled on varied phospholipid surfaces. *The journal of biological chemistry*, 268(5):3234–3237.
- PRYZDIAL, E. L. et MANN, K. G. (1991). The association of coagulation factor Xa and factor Va. *The journal of biological chemistry*, 266(14):8969–8977.
- PURICH, D. L. et ALLISON, R. D. (2000). *Handbook of biochemical kinetics*. Academic Press.
- PUSEY, M. L. et NELSESTUEN, G. L. (1983). The physical significance of K_M in the prothrombinase reaction. *Biochemical and biophysical research communications*, 114(2):526–532.
- QUERREC, G. (2005). *Simulation des phénomènes complexes en oncologie. Application aux myélomes multiples*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, Brest.
- QUERREC, R. (2002). *Les systèmes multi-agents pour les environnements virtuels de formation. Application à la sécurité civile*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale, Brest.
- RAMSEY, S., ORRELL, D. et BOLOURI, H. (2005). Dizzy : stochastic simulation of large-scale genetic regulatory networks. *Journal of bioinformatics and computational biology*, 3(2):415–436.
- RAO, C. V., WOLF, D. M. et ARKIN, A. P. (2002). Control, exploitation and tolerance of intracellular noise. *Nature*, 420(6912):231–237.
- REDOU, P., KERDÉLO, S., LE GAL, C., QUERREC, G., RODIN, V., ABGRALL, J.-F. et TISSEAU, J. (2005). Reaction-agents : first mathematical validation of a multi-agent system for dynamical biochemical kinetics. In BENTO, C., CARDOSO, A. et DIAS, G., éditeurs : *Progress in artificial intelligence (EPIA 2005)*, volume 3808 de *Lecture notes in artificial intelligence*, pages 156–166. Springer.
- ROBERTSON, H. H. (1966). *Numerical analysis, an introduction*, chapitre The solution of a set of reaction rate equations, pages 178–182. Academic Press.
- RODIN, V. (2004). Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie. Habilitation à diriger des recherches, Université de Rennes 1.
- ROHING, J., TANS, G., GOVERS-RIEMSLAG, J. W. P., ZWAAL, R. F. A. et HEMKER, H. C. (1980). The role of phospholipids and factor Va in the prothrombinase complex. *The journal of biological chemistry*, 255(1):274–283.
- ROHING, J., ZWAAL, R. F. A. et TANS, G. (1986). Formation of meizothrombin as intermediate in factor Xa-catalyzed prothrombin activation. *The journal of biological chemistry*, 261(9):4224–4228.

-
- RUMBAUGH, J., JACOBSON, I. et BOOCH, G. (2004). *The unified modeling language reference manual*. Addison-Wesley Professional, 2ème édition.
- SAURO, H. M. (1993). SCAMP : a general-purpose simulator and metabolic control analysis program. *Computer applications in the biosciences*, 9(4):441–450.
- SAURO, H. M. (2000). Jarnac : a system for interactive metabolic analysis. In HOFMEYR, J. H. S., ROHWER, J. M. et SNOEP, J. L., éditeurs : *Animating the cellular map. 9th International BioThermoKinetics Meeting*, pages 221–228. Stellenbosch University Press.
- SAURO, H. M. et FELL, D. A. (1991). SCAMP : a metabolic simulator and control analysis program. *Mathematical and computer modelling*, 15(12):15–28.
- SCHAFF, J., FINK, C. C., SLEPCHENKO, B., CARSON, J. H. et LOEW, L. M. (1997). A general computational framework for modeling cellular structure and function. *Biophysical journal*, 73(3): 1135–1146.
- SCHAFF, J. C., SLEPCHENKO, B. M., CHOI, Y. S., WAGNER, J., RESASCO, D. et LOEW, L. M. (2001). Analysis of nonlinear dynamics on arbitrary geometries with the Virtual Cell. *Chaos*, 11(1):115–131.
- SCHAFF, J. C., SLEPCHENKO, B. M. et LOEW, L. M. (2000). Numerical computer methods, part C. In JOHNSON, M. L. et BRAND, L., éditeurs : *Methods in enzymology*, volume 321, chapitre Physiological modeling with Virtual Cell framework, pages 1–23. Elsevier.
- SEGEL, I. H. (1993). *Enzyme kinetics. Behavior and analysis of rapid equilibrium and steady-state enzyme systems*. Wiley Classics Library.
- SHOEMAKE, K. (1985). Animating rotation with quaternion curves. *ACM SIGGRAPH computer graphics*, 19(3):245–254.
- SILVERBERG, S. A., NEMERSON, Y. et ZUR, M. (1977). Kinetics of the activation of bovine coagulation factor X by components of the extrinsic pathway. Kinetic behavior of two-chain factor VII in the presence and absence of tissue factor. *The journal of biological chemistry*, 252(23):8481–8488.
- SLEPCHENKO, B. M., SCHAFF, J. C., MACARA, I. et LOEW, L. M. (2003). Quantitative cell biology with the Virtual Cell. *Trends in cell biology*, 13(11):570–576.
- SRIVASTAVA, A., WANG, J., MAJUMDER, R., REZAIE, A. R., STENFLO, J., ESMON, C. T. et LENTZ, B. R. (2002). Localization of phosphatidylserine binding sites to structural domains of factor Xa. *The journal of biological chemistry*, 277(3):1855–1863.
- STILES, J. R. et BARTOL, T. M. (2001). *Computational neuroscience : realistic modeling for experimentalists*, chapitre Monte carlo methods for simulating realistic synaptic microphysiology using MCell, pages 87–127. CRC Press.
- STILES, J. R., BARTOL, T. M., SALPETER, M. M., SALPETER, E. E. et SEJNOWSKI, T. J. (2001). *Synapses*, chapitre Synaptic variability : new insights from reconstructions and monte carlo simulations with MCell, pages 681–731. Johns Hopkins University Press.
- STONE, M. D. et NELSESTUEN, G. L. (2005). Efficacy of soluble phospholipids in the prothrombinase reaction. *Biochemistry*, 44(10):4037–4041.
- STUNDZIA, A. B. et LUMSDEN, C. J. (1996). Stochastic simulation of coupled reaction-diffusion processes. *Journal of computational physics*, 127(1):196–207.
- SVEDBERG, T. (1907). Studien zur lehre von den kolloidalen losungen. *Nova acta regiae societatis scientiarum upsaliensis*, 4(2):1–160.

- TAKAHASHI, K., ISHIKAWA, N., SADAMOTO, Y., SASAMOTO, H., OHTA, S., SHIOZAWA, A., MIYOSHI, F., NAITO, Y., NAKAYAMA, Y. et TOMITA, M. (2003). E-Cell 2 : multi-platform E-Cell simulation system. *Bioinformatics*, 19(13):1727–1729.
- TAKAHASHI, K., KAIZU, K., HU, B. et TOMITA, M. (2004). A multi-algorithm, multi-timescale method for cell simulation. *Bioinformatics*, 20(4):538–546.
- TANS, G., JANSSEN-CLAESSEN, T., HEMKER, H. C., ZWAAL, R. F. A. et ROSING, J. (1991). Meizothrombin formation during factor Xa-catalyzed prothrombin activation. Formation in a purified system and in plasma. *The journal of biological chemistry*, 266(32):21864–21873.
- TISSEAU, J. (2001). Réalité virtuelle – autonomie *in virtuo*. Habilitation à diriger des recherches, Université de Rennes 1.
- TOMITA, M., HASHIMOTO, K., TAKAHASHI, K., SHIMIZU, T. S., MATSUZAKI, Y., MIYOSHI, F., SAITO, K., TANIDA, S., YUGI, K., VENTER, J. C. et HUTCHISON, C. A. (1999). E-CELL : software environment for whole-cell simulation. *Bioinformatics*, 15(1):72–84.
- TUCKER, M. M., NESHEIM, M. E. et MANN, K. G. (1983). Differentiation of enzyme and substrate binding in the prothrombinase complex. *Biochemistry*, 22(19):4540–4546.
- VAN KAMPEN, N. G. (1992). *Stochastic processes in physics and chemistry. Revised and enlarged edition*. Elsevier.
- VAN RIJN, J. L. M. L., GOVERS-RIEMSLAG, J. W. P., ZWAAL, R. F. A. et ROSING, J. (1984). Kinetic studies of prothrombin activation : effect of factor Va and phospholipids on the formation of the enzyme-substrate complex. *Biochemistry*, 23(20):4557–4564.
- VAN ZON, J. S. et TEN WOLDE, P. R. (2005). Simulating biochemical networks at the particle level and in time and space : Green's function reaction dynamics. *Physical review letters*, 94(12):128103.
- VASUDEVA, K. et BHALLA, U. S. (2004). Adaptive stochastic-deterministic chemical kinetic simulations. *Bioinformatics*, 20(1):78–84.
- VON SMOLUCHOWSKI, M. (1906). Zur kinetischen theorie der brownischen molekularbewegung und der suspensionen. *Annalen der physik*, 21:756–780.
- VON SMOLUCHOWSKI, M. (1917). Versuch einer mathematischen theorie der koagulationskinetik kolloider losungen. *Zeitschrift fur physikalische chemie*, 92:129–168.
- WAAGE, P. et GULDBERG, C. M. (1986). Studies concerning affinity. *Journal of chemical education*, 63(12):1044–1047. Traduit par Abrash, H. I.
- WALKER, R. K. et KRISHNASWAMY, S. (1994). The activation of prothrombin by the prothrombinase complex. The contribution of the substrate-membrane interaction to catalysis. *The journal of biological chemistry*, 269(44):27441–27450.
- WANG, D., GOU, S.-Y. et AXELROD, D. (1992). Reaction rate enhancement by surface diffusion of adsorbates. *Biophysical chemistry*, 43(2):117–137.
- WANG, W., CHOI, Y. K., CHAN, B., KIM, M.-S. et WANG, J. (2004). Efficient collision detection for moving ellipsoids using separating planes. *Computing*, 72(1-2):235–246.
- WANG, W., WANG, J. et KIM, M.-S. (2001). An algebraic condition for the separation of two ellipsoids. *Computer aided geometric design*, 18(6):531–539.
- WEI, G. J., BLOOMFIELD, V. A., RESNICK, R. M. et NELSESTUEN, G. L. (1982). Kinetic and mechanistic analysis of prothrombin-membrane binding by stopped-flow light scattering. *Biochemistry*, 21(8):1949–1959.

-
- WIEGEL, F. W. et DELISI, C. (1982). Evaluation of reaction rate enhancement by reduction in dimensionality. *American journal of physiology*, 243(5):R475–R479.
- WU, J. R., ZHOU, C., MAJUMDER, R., POWERS, D. D., WEINREB, G. et LENTZ, B. R. (2002). Role of procoagulant lipids in human prothrombin activation. 1. Prothrombin activation by factor Xa in the absence of factor Va and in the absence and presence of membranes. *Biochemistry*, 41(3):935–949.
- YOU, L., HOONLOR, A. et YIN, J. (2003). Modeling biological systems using Dynetica—a simulator of dynamic networks. *Bioinformatics*, 19(3):435–436.
- ZHAI, X., SRIVASTAVA, A., DRUMMOND, D. C., DALEKE, D. et LENTZ, B. R. (2002). Phosphatidylserine binding alters the conformation and specifically enhances the cofactor activity of bovine factor Va. *Biochemistry*, 41(17):5675–5684.

Résumé

Plusieurs types d'expérimentations sont à ce jour menées afin d'étudier et de comprendre les systèmes biologiques complexes. Les expérimentations *in vivo* et *in vitro* sont de loin les plus courantes, mais les progrès en informatique ont fait des calculs *in silico* une méthode alternative à celles-ci. La réalité virtuelle permet de concevoir différemment l'apport de la simulation informatique en biologie, principalement par ses aspects immersifs et interactifs. Elle propose notamment, au travers des travaux menés au sein du Centre Européen de Réalité Virtuelle, une nouvelle forme d'expérimentation des systèmes biologiques complexes : l'expérimentation *in virtuo*. Cette dernière met en œuvre une simulation numérique des systèmes biologiques complexes à laquelle l'utilisateur participe. La modélisation de tels systèmes implique celle de la cinétique de réactions biochimiques.

Dans ce contexte, nous soutenons la thèse qu'il est possible d'expérimenter *in virtuo* la cinétique biochimique d'un système biologique complexe par des systèmes multi-agents ordonnancés sur la base d'itérations asynchrones et chaotiques.

La modélisation de la cinétique biochimique diffère selon les propriétés physiques du milieu du système à simuler, *i.e.* homogène ou hétérogène; qui plus est, en fonction du degré de précision requis, la cinétique biochimique peut être abordée selon trois échelles de modélisation :

- macroscopique : la cinétique est alors donnée par un système d'équations différentielles ;
- mésoscopique : la cinétique est alors représentée par une équation maîtresse stochastique ;
- microscopique : la cinétique est alors reproduite par des marches aléatoires.

Ainsi, nous proposons tout d'abord un système multi-agents capable de simuler la cinétique biochimique à l'échelle macroscopique, *i.e.* sachant résoudre un système d'équations différentielles. Nous démontrons la convergence de nos méthodes et en évaluons l'ordre.

Nous proposons ensuite un système multi-agents pour la cinétique biochimique à l'échelle microscopique. Chaque molécule y est représentée individuellement, et la simulation consiste à les faire se mouvoir et réagir au sein d'un univers 3D. Ainsi, des algorithmes pour reproduire le mouvement brownien aussi bien en translation qu'en rotation, des algorithmes pour la détection et gestion des collisions, et enfin des algorithmes pour représenter les réactions y sont proposés et optimisés.

Afin d'illustrer ces modèles, nous les appliquons à l'exemple de la coagulation du sang.

Le modèle macroscopique est illustré sur l'exemple du test du temps de Quick, test de routine utilisé dans le domaine du diagnostic en hémostase. Nous proposons un modèle mathématique de ce test, représenté par un système d'équations différentielles, que nous résolvons numériquement. Nous vérifions alors la convergence ainsi que l'ordre de la convergence de nos méthodes sur cet exemple. Qui plus est, nous validons notre modèle du temps de Quick en confrontant des simulations de patients à des mesures expérimentales *in vitro*.

Le modèle microscopique est illustré sur l'exemple de l'activation de la prothrombine. Cette réaction est un évènement clé de la coagulation du sang ; elle est induite par un complexe enzymatique assemblé sur une membrane phospholipidique, la prothrombinase. La membrane phospholipidique accélère l'activation de la prothrombine par la prothrombinase, mais le mécanisme responsable de cette accélération est encore incertain. Plusieurs hypothèses ont été proposées dans la littérature ; nous utilisons alors un modèle numérique de la réaction prothrombinase afin de vérifier la validité de l'une d'entre elles : les différents résultats nous permettent d'en isoler une.

Mots clefs : réalité virtuelle, systèmes multi-agents, cinétique biochimique, coagulation du sang.