



HAL
open science

Modélisation et simulation 3D d'un vaisseau sanguin virtuel

Laurent Crépin

► **To cite this version:**

Laurent Crépin. Modélisation et simulation 3D d'un vaisseau sanguin virtuel. Système multi-agents [cs.MA]. 2010. dumas-00530666

HAL Id: dumas-00530666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00530666>

Submitted on 29 Oct 2010

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.



Rapport de stage de master 2 recherche informatique

04 juin 2010

Modélisation et simulation 3D d'un vaisseau sanguin virtuel

Laurent CRÉPIN

ÉCOLE NATIONALE D'INGÉNIEURS DE BREST

Encadrants :

Pascal REDOU

Sébastien KERDÉLO

Laboratoire :

Laboratoire d'Informatique des Systèmes Complexes (LISyC, EA 3883)

Centre Européen de Réalité Virtuelle (CERV)

Équipe *in virtuo*

Stage effectué du 01 février au 30 juin 2010

Remerciements

Je tiens dans un premier temps à remercier l'ensemble des personnes m'ayant permis de suivre la formation de Master 2 Recherche Informatique de l'IFSIC¹. Mes remerciements s'adressent plus particulièrement à Vincent RODIN, le responsable de la section brestoise du Master, ainsi qu'à Pierre DE LOOR, le responsable des étudiants de l'ENIB².

Je tiens également à remercier Pascal REDOU, responsable de l'équipe *in virtuo* du LISyC³, ainsi que Sébastien KERDELO, ingénieur de recherches chez STAGO, pour les connaissances qu'ils ont pu me transmettre et le temps qu'ils ont consacré à encadrer ce stage.

Je souhaite ensuite remercier l'ensemble de la société STAGO pour m'avoir donné la possibilité d'effectuer ce stage aussi enrichissant qu'agréable.

Je remercie enfin Pierre CHEVAILLIER, directeur du CERV⁴, pour avoir accueilli les étudiants de Master dans son centre de recherche, ainsi que toutes les personnes que j'ai pu côtoyer au sein du laboratoire, pour leur aide précieuse, leur disponibilité et leur sympathie.

Cette rubrique ne pourrait être cloturée sans remercier Shabnam ARBAB CHIRANI, maître de conférences au LBMS⁵, pour les conseils et les contacts qu'elle a su prodiguer.

1. Institut de Formation Supérieure en Informatique et Communication
2. École Nationale d'Ingénieurs de Brest
3. Laboratoire d'Informatique des Systèmes Complexes
4. Centre Européen de Réalité Virtuelle
5. Laboratoire Brestois de Mécanique et des Systèmes

Table des matières

Remerciements	i
Introduction	1
1 État de l'art	2
1.1 Quelques notions d'hématologie	2
1.1.1 La composition du sang	2
1.1.2 Un comportement complexe	3
1.1.3 L'hémostase ou coagulation sanguine	3
1.1.4 Vers la modélisation d'un vaisseau sanguin	4
1.2 Modélisation de l'écoulement sanguin	4
1.2.1 Les équations aux dérivées partielles	4
1.2.2 Les automates cellulaires	5
1.2.3 Le calcul stochastique	5
1.2.4 Bilan sur la modélisation de l'écoulement sanguin	5
1.3 Modélisation des phénomènes biochimiques	6
1.3.1 Les phénomènes de diffusion, de réaction et d'advection	6
1.3.2 Modélisation mathématique	7
1.3.3 Modélisation individu-centrée	8
1.3.4 Bilan sur la modélisation des phénomènes biochimiques	9
1.4 Bilan de notre étude	9
2 Approche multi-modèles	11
2.1 Strate multi-agents	11
2.1.1 Paradigme multi-agents et biologie	11
2.1.2 Description du modèle	13
2.2 Strate hématologie	18
2.2.1 Description des phénomènes	18
2.2.2 L'agent plasma et les agents cellule	21
2.3 Discussions et perspectives	25
2.3.1 Approche individu-centrée ou interactions-centrée	25
2.3.2 Les plateformes de développement multi-agents	25
2.3.3 Perspectives	26
3 Potentiel d'application	27
3.1 Un modèle de vaisseau sanguin virtuel	27
3.1.1 Données biologiques	27
3.1.2 Quelques restrictions	29
3.2 Proposition d'implémentation	30
3.2.1 Réflexion sur un maillage de l'espace	30
3.2.2 Résolutions numériques	31
3.3 Bilan et perspectives	34

Conclusion et perspectives	35
Références	38

Table des figures

1.1 Les éléments figurés.	2
1.2 La cascade de coagulation.	7
1.3 Symbolisation d'un système multi-agents.	9
2.1 Formation d'un pont vivant chez la fourmi.	12
2.2 Les itérations asynchrones chaotiques.	12
2.3 L'agent et son environnement.	13
2.4 L'agent et ses comportements.	14
2.5 Cycle perception-décision-action d'un agent.	14
2.6 Phase décisionnelle d'un agent.	15
2.7 Comportement externe et notion d'interaction.	15
2.8 Les phénomènes, éléments fondamentaux du couplage de modèles.	16
2.9 Comportement interne d'un agent.	17
2.10 Comportement externe d'un agent.	17
2.11 Le modèle de vaisseau sanguin dans son intégralité.	24
3.1 Modélisation simplifiée des éléments figurés.	28
3.2 Un écoulement de Poiseuille.	28
3.3 Modélisation 3D du vaisseau.	30
3.4 Un maillage cylindrique.	31
3.5 Notre maillage cartésien.	31

Introduction

Ce document vise à présenter les travaux que j'ai effectués durant mon stage de Master 2 Recherche Informatique. Ce dernier s'est déroulé au sein du LISyC⁶, dans les locaux du CERV⁷, où j'ai été accueilli par l'équipe *in virtuo*.

L'étude et la modélisation de systèmes complexes représentent deux des axes de recherche majeurs du LISyC. C'est pour cette raison que le laboratoire s'intéresse particulièrement aux domaines scientifiques faisant apparaître ce type de systèmes de manière récurrente, comme la biologie. Ainsi, c'est dans l'optique d'étudier, de comprendre et de modéliser les phénomènes biologiques complexes que l'équipe *in virtuo* a été créée.

L'enjeu de mon stage est de modéliser et de simuler un système biologique complexe particulier : le vaisseau sanguin. Un tel système est composé d'une multitude de phénomènes qui, ensemble, participent à l'émergence d'un comportement global. Dans notre cas, il s'agit par exemple de l'écoulement sanguin, de la coagulation sanguine, du déplacement des cellules. . . Les travaux effectués dans le domaine proposent de nombreux modèles (continus, discrets, stochastiques, déterministes. . .) permettant de représenter les différents phénomènes étudiés. Cependant, cette hétérogénéité ne favorise en rien la collaboration des modèles entre eux, empêchant ainsi une modélisation approfondie des vaisseaux sanguins. Partant de ce constat, nous avons choisi de développer une approche permettant de coupler ces différents modèles. Pour arriver à nos fins, nous proposons dans ce document un système multi-agents répondant à cette problématique. Cette approche s'inscrit directement dans le cadre des travaux du laboratoire menés sur les entités autonomes.

Ce rapport s'organise selon le plan habituel suivant. La première partie est un état de l'art du domaine étudié. Elle vise, dans un premier temps, à familiariser le lecteur avec quelques notions d'hématologie⁸. Dans un second temps, elle présente quelques travaux existants sur la modélisation de vaisseaux sanguins. Suite à cela, nous introduirons et détaillerons notre modèle multi-agents. Nous présenterons ensuite le potentiel applicatif de ce modèle. Enfin, ce document se clôture par une présentation des perspectives envisageables pour la poursuite de ce projet.

6. Laboratoire Informatique des Systèmes Complexes

7. Centre Européen de Réalité Virtuelle

8. Branche de la médecine se consacrant à l'étude du sang.

Chapitre 1

État de l'art

Afin de positionner nos travaux, il est nécessaire de présenter un bref état de l'art concernant la modélisation des vaisseaux sanguins. Nous nous intéresserons plus particulièrement à celle du sang ainsi qu'à celle de la coagulation sanguine. Dans un premier temps, ce chapitre s'attachera à définir et à expliciter certaines notions clés de l'hématologie. Cela favorisera la bonne compréhension de ce document par des personnes extérieures au domaine étudié. Dans un second temps, les différentes approches utilisées dans la littérature pour modéliser les écoulements sanguins et la coagulation seront expliquées et critiquées afin de justifier la création de notre modèle. Notons qu'un état de l'art plus complet se trouve dans le rapport de bibliographie [Crépin, 2010] rédigé en préambule de ce stage.

1.1 Quelques notions d'hématologie

1.1.1 La composition du sang

Liquide nécessaire à la vie de nombreuses espèces animales, dont l'homme, le sang est un fluide non-Newtonien (cf. section 1.1.2) circulant dans le corps humain afin de transporter différents éléments, tels que le dioxygène ou encore les nutriments, aux organes. Il se compose d'un fluide Newtonien, le plasma, dans lequel sont immergées des cellules, appelées éléments figurés ([Nguyen, 2005]).

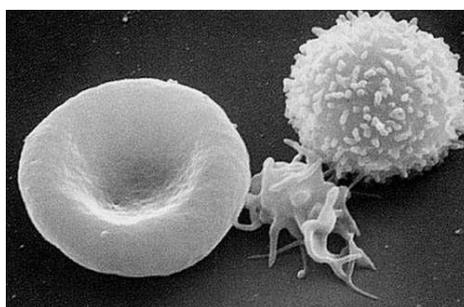


FIGURE 1.1 – Les éléments figurés.

Source : National Cancer Institute at Frederick

Le **plasma** est une solution aqueuse représentant 55% du sang et contenant de nombreuses entités chimiques. Parmi celles-ci prennent place les **protéines plasmatiques**, composées par exemple des

facteurs de la coagulation (facteur VII, prothrombine, fibrine...) ([Leroy et al., 1996]).

Les 45% du sang restant sont occupés par les **éléments figurés** (cf. figure 1.1). Cette appellation rassemble trois types d'entités : les érythrocytes ou globules rouges (à gauche sur la photo), les thrombocytes ou plaquettes (au centre) ainsi que les leucocytes ou globules blancs (à droite).

1.1.2 Un comportement complexe

La section précédente présente le sang comme un fluide **non-Newtonien**, c'est à dire que sa viscosité est fonction du taux de cisaillement qu'il subit. Les fluides au sein desquels ces deux valeurs sont indépendantes sont, quant à eux, qualifiés de **Newtoniens**. C'est le cas du plasma. L'aspect non-Newtonien du sang provient de la présence des éléments figurés baignant dans ce dernier.

Le gel formé par ce mélange plasma/cellules suit un comportement complexe dicté par les lois de la rhéologie, la science des écoulements. Sa modélisation est ardue et de nombreux travaux abordent le sujet. Afin de pouvoir s'abstraire de l'aspect non-Newtonien du sang, les vaisseaux sanguins modélisés sont le plus souvent des artères¹ ([Anand et al., 2005] et [Sequeira et Bodnár, 2008]). Dans ce cas, le diamètre du vaisseau étudié est largement supérieur à celui des éléments figurés et il est acceptable de considérer que le sang se comporte comme un fluide Newtonien avec une viscosité constante. Cette approximation n'est cependant pas valable lorsque les vaisseaux étudiés sont des capillaires² ([Bagchi, 2007]).

1.1.3 L'hémostase ou coagulation sanguine

La circulation sanguine est le système qui transporte le sang au travers de tout l'organisme, alimentant ainsi sur son passage les différents organes. En fonctionnement normal, elle peut être assimilée à un circuit fermé dans lequel le sang ne cesse de circuler. Cependant, en cas de brèche sur la paroi de l'un des vaisseaux, ce circuit s'ouvre et laisse le sang s'échapper. Afin de réagir à cet incident, le corps humain va mettre en place un processus visant à clôturer la brèche.

Le phénomène physiologique complexe régissant le comportement décrit précédemment se nomme **hémostase** ([Aiach et Guillin, 1999] et [Leroy et al., 1996]). Il permet d'interrompre les hémorragies lorsqu'une plaie vasculaire survient et participe également à la bonne circulation du sang dans l'organisme. Ce phénomène porte couramment le nom de coagulation sanguine et succède à une phase de vasoconstriction, réduction du diamètre du vaisseau limitant l'afflux sanguin. Il se décompose en trois étapes importantes :

L'hémostase primaire consiste en la création d'un amas de plaquettes (le thrombus blanc) au niveau de la brèche. C'est la première étape de la coagulation ;

La coagulation plasmatique vise à former un caillot en consolidant l'amas précédemment créé. Cette étape est le théâtre de nombreuses réactions biochimiques nommées « cascade de la coagulation » ;

La fibrinolyse entraîne la dissolution du caillot afin d'éviter une obstruction du vaisseau une fois que la plaie est refermée. Elle permet au sang de reprendre son écoulement habituel.

1. Vaisseau sanguin de diamètre important.

2. Vaisseau sanguin de très faible diamètre.

1.1.4 Vers la modélisation d'un vaisseau sanguin

Les paragraphes précédents présentent quelques phénomènes biologiques qu'il est nécessaire de modéliser afin de réaliser un vaisseau sanguin virtuel. Dans la littérature, cette modélisation est très souvent scindée en deux parties. La première consiste à représenter l'écoulement sanguin, du plasma uniquement ([Bagchi, 2007] et [Alarcón et al., 2003]) ou du sang dans son intégralité ([Artoli et al., 2006] et [Axner et al., 2009]). Une seconde étape vise à modéliser les phénomènes biochimiques régissant la coagulation plasmatique ([Anand et al., 2005] et [Sequeira et Bodnár, 2008]).

Les travaux les plus complets vont jusqu'à modéliser l'activation et l'agrégation des plaquettes, permettant la formation du thrombus blanc, lors de l'hémostase primaire. Ils sont peu nombreux et [Xu et al., 2008] en fait partie.

La suite de ce chapitre introduit les différentes méthodes utilisées à notre connaissance pour réaliser ces modélisations, ce qui permettra de positionner nos travaux parmi ceux existants.

1.2 Modélisation de l'écoulement sanguin

1.2.1 Les équations aux dérivées partielles

L'approche la plus répandue permettant de modéliser des phénomènes d'écoulement est basée sur la résolution des équations aux dérivées partielles (EDP) de *Navier-Stokes* ([Petri et Trif, 2005]). Dans le cas d'un fluide Newtonien incompressible, elles s'écrivent sous la forme suivante :

$$\nabla \cdot v = 0 \quad \frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla)v = -\frac{1}{\rho}\nabla p + \nu\nabla^2 v + f \quad (1.1)$$

où v représente la vitesse du fluide, ρ sa densité, p la pression, ν sa viscosité cinématique et f la densité des forces massiques s'exerçant sur le fluide.

Ces deux équations sont valables uniquement lorsque le fluide étudié est Newtonien. Elles ne s'appliquent donc pas dans toutes les situations (cf. 1.1.2). Elles sont par exemple utilisées pour modéliser la globalité du sang dans des artères ([Sequeira et Bodnár, 2008] et [Taylor et al., 1998]) ou seulement le plasma dans les capillaires ([Bagchi, 2007]).

La présence de termes non linéaires dans les équations de *Navier-Stokes* les rend difficiles à résoudre analytiquement³. Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes numériques telles que les éléments finis ([Taylor et al., 1998]), les volumes finis ([Sequeira et Bodnár, 2008]) ou encore les différences finies ([Bagchi, 2007]) pour trouver des solutions⁴. L'utilisation de telles méthodes nécessite un conditionnement précis du problème afin d'éviter les instabilités numériques dues à la propagation des erreurs d'arrondis, de troncatures ou encore de discrétisation.

3. Mis à part dans certains cas rares.

4. Ces méthodes sont décrites en détail dans le chapitre 3

1.2.2 Les automates cellulaires

Les automates cellulaires, et plus particulièrement les *Lattice Gaz Automata* (LGA), constituent une alternative aux EDP en permettant de modéliser des écoulements de manière complètement différente ([Wolf-Gladrow, 2005]). En effet, ils sont composés d'une grille régulière contenant des cellules possédant un état. Ce dernier est susceptible d'évoluer selon des règles prédéfinies le liant à l'état des cellules voisines.

Dans un LGA, les états des cellules sont des valeurs booléennes indiquant la présence ou l'absence de particules. L'évolution du système s'effectue en deux étapes. La première, dite de propagation, déplace les particules d'une cellule à une autre en fonction de leur vitesse respective. La seconde étape s'occupe de la gestion des collisions entre particules.

Le principal défaut de ces automates provient du bruit statistique qu'ils génèrent. C'est dans le but d'éliminer cet inconvénient que les LGA ont évolué en *Lattice Boltzmann Methods* (LBM). En lieu et place de gérer les particules de manière discrète, ces derniers utilisent des fonctions continues pour modéliser les étapes de propagation et de collision.

Les travaux présentés dans [Artoli et al., 2006] et [Sun et Munn, 2005] s'accordent sur le fait que cette approche est tout aussi efficace que la résolution des équations de *Navier-Stokes*. De plus, [Axner et al., 2009] ajoute que, pour un temps de calcul identique, la LBM nécessite moins de mémoire que sa concurrente. Cependant, cette méthode, moins éprouvée que les équations de *Navier-Stokes*, est nettement moins utilisée.

1.2.3 Le calcul stochastique

Se basant sur la théorie des probabilités, le calcul stochastique consiste à étudier une collection de variables aléatoires dépendantes du temps. Cette approche est utilisée dans [Fung, 1973] pour modéliser le flux sanguin dans des capillaires. Elle attribue le comportement non stationnaire du sang à la distribution aléatoire des globules rouges et à la géométrie des vaisseaux. Cet article datant de 1973 n'a pas, à notre connaissance, donné suite à d'autres travaux sur le sujet.

1.2.4 Bilan sur la modélisation de l'écoulement sanguin

Cette première étude permet de constater que de nombreuses approches existent pour modéliser un écoulement. L'originalité de notre modèle vient du fait que, potentiellement, chacune de ces approches pourrait être mise en place. Cependant, dans le cadre de notre application, nous faisons le choix d'utiliser les équations de *Navier-Stokes* et de les appliquer uniquement au plasma. Cela nous évite ainsi d'assimiler le sang à un fluide Newtonien. Néanmoins, avant de présenter nos travaux plus en détail, il est important de mener une seconde étude introduisant les différentes manières de modéliser la coagulation sanguine. Cela permettra de guider notre choix lors de notre modélisation des phénomènes biochimiques.

1.3 Modélisation des phénomènes biochimiques

Afin de modéliser un vaisseau sanguin le plus complet possible, il est nécessaire d'ajouter une modélisation des phénomènes de diffusion, de réaction et d'advection. En effet, ces derniers régissent l'évolution des concentrations des différentes enzymes et protéines présentes dans le plasma. Ils permettent d'aboutir à une modélisation de la cascade de coagulation, c'est à dire de l'ensemble des réactions se déroulant durant la coagulation plasmatique (responsable de la formation du caillot sanguin). Une modélisation de ces phénomènes est proposée dans [Anand et al., 2005], [Sequeira et Bodnár, 2008] ou encore [Kerdélo, 2006].

1.3.1 Les phénomènes de diffusion, de réaction et d'advection

1.3.1.1 La diffusion

La **diffusion** est un phénomène de nature stochastique qui provient du mouvement aléatoire des molécules au sein d'un milieu ([Mehrer et Stolwijk, 2009]). Elle entraîne une homogénéisation des concentrations dans le milieu étudié. Cela est dû au fait que les molécules ont tendance à se déplacer des zones de forte concentration à celles de faible concentration.

Mathématiquement, à l'échelle macroscopique, ce phénomène est caractérisé par les deux lois de *Fick* :

$$J = -D\nabla C \qquad \frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C \qquad (1.2)$$

où C représente la concentration en un point donné à l'instant t , J le flux de diffusion et D le coefficient de diffusion.

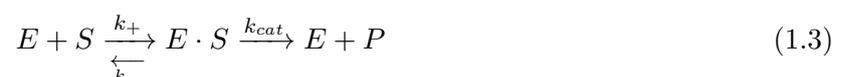
La première loi indique que le flux de diffusion d'une espèce chimique est proportionnel à son gradient de concentration alors que la seconde donne l'évolution de sa concentration en fonction du temps.

À l'échelle microscopique, ce phénomène s'apparente au mouvement *brownien*, c'est à dire au déplacement erratique d'une particule immergée dans un fluide.

1.3.1.2 La réaction

De leur côté, les phénomènes de **réaction** correspondent à des transformations de la matière. Les réactions chimiques utilisent certaines entités (les réactifs) pour en produire d'autres (les produits). Cela entraîne de manière évidente une modification de la quantité des différentes entités, les concentrations en réactifs diminuent tandis que celles des produits augmentent.

La cascade de coagulation (figure 1.2), phase importante de l'hémostase, est composée de plusieurs dizaines de réactions biochimiques. Sans elles, les facteurs de coagulation ne pourraient pas réagir entre eux, empêchant ainsi la formation du caillot sanguin. Diverses réactions de cette cascade sont présentées dans [Anand et al., 2005] et [Sequeira et Bodnár, 2008]. Les plus nombreuses sont les réactions enzymatiques. Elles se présentent sous la forme :



où E représente l'enzyme, S le substrat et P le produit. De leur côté, les constantes k_+ , k_- et k_{cat} sont des paramètres réactionnels.

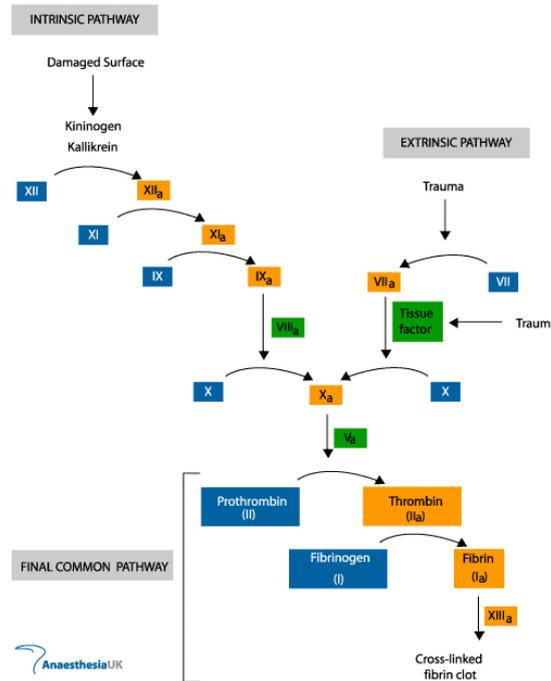


FIGURE 1.2 – La cascade de coagulation.

Source : Anaesthesia UK - <http://www.frca.co.uk/>

1.3.1.3 L'advection

Le phénomène d'advection ([Petrila et Trif, 2005]) caractérise l'action du plasma sur les protéines et enzymes qu'il contient. En effet, l'écoulement du plasma dans le vaisseau entraîne une modification des différentes concentrations des espèces chimiques en présence. Dans le cas d'un fluide incompressible, ces changements se traduisent mathématiquement, en respectant les notations introduites précédemment, par l'équation suivante :

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v \cdot \nabla C = 0 \tag{1.4}$$

1.3.2 Modélisation mathématique

Les phénomènes de diffusion, de réaction et d'advection peuvent être modélisés de différentes manières. Tout comme pour l'écoulement sanguin, la méthode de modélisation la plus répandue pour ce type de système est l'approche basée sur les EDP. Elles se présentent sous la forme suivante :

$$\frac{\delta C}{\delta t} + v \cdot \nabla C = D \nabla^2 C + R \tag{1.5}$$

où $C(t)$ est la concentration de l'espèce chimique concernée, v la vitesse du flux et R le terme de réaction.

À l'instar des équations de *Navier-Stokes* présentées en 1.2.1, ces équations n'admettent pas de solutions analytiques. Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes numériques pour leur résolution.

[Sequeira et Bodnár, 2008] utilisent par exemple la méthode des volumes finis. Cependant, cette approche n'est pas unique et certains travaux s'orientent vers des approches individus-centrées.

1.3.3 Modélisation individus-centrée

1.3.3.1 Les automates cellulaires

Les automates cellulaires (présentés en 1.2.2) représentent une alternative à la modélisation purement mathématique, basée sur les équations aux dérivées partielles, introduite précédemment. En effet, [Ermentrout et Edelstein-Keshet, 1993] proposent d'utiliser les équations suivantes afin de paramétrer leur automate cellulaire :

$$\frac{\partial a}{\partial t} = f(a, b) + D_a \nabla^2 a \qquad \frac{\partial b}{\partial t} = g(a, b) + D_b \nabla^2 b \qquad (1.6)$$

où $a(t)$ et $b(t)$ représentent les concentrations de deux entités chimiques distinctes, D_a et D_b leurs coefficients de diffusion et $f(a, b)$ et $g(a, b)$ les phénomènes de réaction entrant en jeu.

Cette approche débute par une discrétisation en temps et en espace du système. Elle se poursuit par un traitement sur les variables d'état a et b dont les intervalles d'évolution vont être bornés, discrétisés et enfin mis à l'échelle afin d'obtenir des états sous la forme de nombres entiers. C'est ainsi que sont définies les règles régissant le fonctionnement de l'automate cellulaire. À notre connaissance, cette approche a été appliquée à de nombreux systèmes diffusion-réaction mais jamais à la coagulation sanguine en particulier.

Remarque : Les *Cellular Potts Model* (CPM) représentent également une approche dérivée des automates cellulaires. Extrêmement peu utilisée pour la modélisation des systèmes diffusion-réaction, cette approche est proposée dans [Xu et al., 2008] pour modéliser l'agrégation plaquettaire lors de l'hémostase primaire.

1.3.3.2 Les systèmes multi-agents

Les systèmes multi-agents (SMA) représentent une seconde approche individus-centrée. Ils ont été développés dans le but de pallier le manque de formalisation mathématique de certains systèmes complexes ([Amblard et Phan, 2006]). Mêlant des domaines tels que l'intelligence artificielle, le génie logiciel et les systèmes distribués, ils connaissent un succès important dans divers milieux dont la physique et la biologie.

Les SMA sont composés d'entités autonomes évoluant au sein d'un environnement qu'elles perçoivent localement. Ces entités, capables de communiquer entre elles, sont nommées « agents » et leur comportement est défini par une boucle de trois étapes : perception-décision-action. La phase de perception permet à l'agent d'observer son entourage. En fonction de cette observation, il est capable de choisir une action à effectuer. C'est l'étape de décision. La dernière phase correspond à la réalisation de cette action. Dans une modélisation utilisant les SMA, l'organisation globale du système n'est pas définie. En effet, elle émerge des comportements définis au niveau microscopique au sein des agents. La figure 1.3 illustre deux agents dans leur environnement.

Ce genre d'approche est utilisé dans [Ballet, 2000] où des agents cellules sont utilisés pour modéliser des phénomènes présents en hématologie (en l'occurrence l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique) et en immunologie. Le prolongement de ces travaux, présenté dans [Kerdélo, 2006],

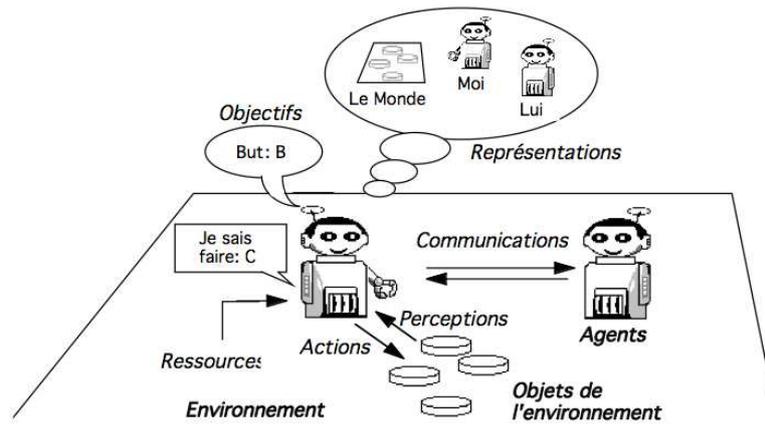


FIGURE 1.3 – Symbolisation d'un système multi-agents.
Source : [Ferber, 1995]

propose de réifier les interactions intervenant entre les composants du système. Pour cela, deux types d'agents sont développés. Les agents réaction ont pour rôle, comme leur nom l'indique, de modéliser des réactions chimiques. Pour ce faire, ils analysent les concentrations en produits et en réactifs. Ensuite, ils calculent la vitesse de réaction afin de décider des quantités de matières à faire réagir. Cela va ainsi permettre de modifier les concentrations des réactifs et des produits. Les agents diffusion, se chargeant du phénomène éponyme, fonctionnent sur un principe similaire en utilisant un maillage de l'espace et la loi de *Fick*. Cette réification des interactions permet de ne pas modéliser les composants du système eux-mêmes, mais plutôt les relations qui les lient. Cela diminue le nombre d'agents à instancier, améliorant ainsi les performances de la simulation. Ces travaux ont permis une modélisation basique de la coagulation sanguine dans [Pageot et Pressigout, 2007], mettant en jeu les phénomènes de diffusion, de réaction et d'advection.

1.3.4 Bilan sur la modélisation des phénomènes biochimiques

Au travers de cette étude, nous constatons qu'il existe principalement deux manières de modéliser des phénomènes biochimiques. La première consiste à utiliser des équations aux dérivées partielles alors que la seconde se base sur des approches individus-centrées. Tout comme pour la modélisation de l'écoulement sanguin, notre modèle a été développé afin de permettre l'utilisation de chacune des deux approches. Cependant, nous choisissons d'utiliser l'approche mathématique. Les raisons de ce choix seront expliquées dans la suite de ce document.

1.4 Bilan de notre étude

Cet état de l'art terminé, nous constatons que les travaux modélisant un vaisseau sanguin complet (écoulement sanguin et coagulation du sang) sont peu nombreux mais utilisent majoritairement des approches mathématiques différentielles. En effet, peu de modélisations proposent de faire cohabiter des modèles différents. C'est dans cet axe de recherche que se positionnent nos travaux. Il est ainsi possible d'exploiter les avantages des différents modèles utilisés tout en se libérant de leurs inconvénients.

Dans la littérature, très peu de travaux mentionnent l'utilisation d'une approche multi-modèles

modélisant un vaisseau sanguin. À notre connaissance, seul [Xu et al., 2008] propose une modélisation de ce type. Dans cet article, les auteurs couplent des équations aux dérivées partielles, modélisant l'écoulement sanguin et la cascade de la coagulation, avec un modèle cellulaire de *Potts*, modélisant l'hémostase primaire.

Face au faible nombre de publications sur le sujet, nous décidons de proposer une approche mettant le couplage de modèles au premier plan. Le chapitre suivant présente donc cette proposition. Basés sur une approche multi-agents et utilisant différents modèles (continu, discret, déterministe, stochastique...), nos travaux visent à développer une modélisation de vaisseau sanguin. Ils permettront entre autres, de modéliser les différentes étapes de la coagulation sanguine (agrégation de cellules, cascade de coagulation...).

Chapitre 2

Approche multi-modèles

Les systèmes dits « complexes » sont constitués d'un ensemble d'entités en interaction qui participent à l'émergence d'un comportement global imprévisible. En effet, il n'est pas possible d'anticiper ou de déterminer la manière dont va évoluer un tel système. Cette dynamique provient en partie du nombre important de phénomènes interagissant ensemble. Par exemple, dans les systèmes biologiques complexes, il n'est pas rare de voir des comportements mécaniques cohabiter avec des comportements physiques ou biochimiques. Ainsi, afin de modéliser un vaisseau sanguin, il s'avère souvent nécessaire de coupler différents modèles permettant de décrire les multiples phénomènes participant à l'émergence du comportement global.

Afin de réaliser ce couplage au sein de notre modélisation, nous avons décidé d'utiliser une approche multi-agents. Ce chapitre a pour objectif de présenter cette proposition et de justifier les choix que nous avons été amenés à faire durant nos travaux. Notre modèle se décompose en deux niveaux distincts. Le premier représente notre base multi-agents, tandis que le second introduit les notions liées à l'hématologie.

2.1 Strate multi-agents

2.1.1 Paradigme multi-agents et biologie

Les systèmes biologiques peuvent être modélisés par des modèles multi-agents de manière assez naturelle. En effet, de tels systèmes peuvent être considérés comme un ensemble d'entités autonomes (des cellules [Ballet, 2000], des insectes [Drogoul, 1993]...) interagissant entre elles, par l'intermédiaire de divers phénomènes, pour donner naissance à un comportement global complexe. Cet énoncé ressemble fortement à la définition des systèmes multi-agents établie au paragraphe 1.3.3.2.

Nous avons choisi d'utiliser l'approche multi-agents comme base de notre modèle en raison de cette analogie évidente avec les systèmes biologiques. Les systèmes multi-agents sont robustes et modulaires à souhait. Cette souplesse permettra ainsi de modifier simplement le comportement des agents en fonction des besoins de l'application. De plus, ils sont partie intégrante de l'une des principales thématiques de recherche du LISyC et de l'équipe *in virtuo* ([Kerdélo, 2006]).

Au sein de la communauté multi-agents, deux paradigmes s'opposent, menant ainsi à la création

de deux types d'entités : les agents **réactifs** ([Drogoul, 1993]) et les agents **cognitifs** ou délibératifs ([Wooldridge et Jennings, 1995]). Les agents réactifs fonctionnent sur le principe *stimulus* \rightarrow *réponse* où le stimulus correspond à la perception de l'environnement et la réponse à l'action effectuée en retour. Ils ne possèdent pas de représentation symbolique de l'environnement ou d'eux-mêmes. L'approche réactive énonce qu'un comportement intelligent peut émerger des interactions entre un ensemble d'entités qui, individuellement, ne présentent aucune forme d'intelligence. La figure 2.1 illustre parfaitement cette proposition. En effet, les fourmis sont un excellent exemple de système multi-agents réactifs ([Drogoul, 1993]). Individuellement, une fourmi n'a aucune intention propre. Cependant, en collaborant entre elles, les fourmis parviennent à faire surgir un comportement global particulièrement intéressant (ici, la formation d'un pont).



FIGURE 2.1 – Formation d'un pont vivant chez la fourmi.
Source : CNRS Photothèque - Guy Théraulaz

De leur côté, les agents cognitifs (à l'opposé des agents réactifs) sont caractérisés par leur intelligence, leur intentionnalité et leur représentation symbolique de l'environnement. Grâce à cela, ils sont capables de raisonner sur la perception qu'ils ont du monde extérieur.

Les entités biologiques n'étant pas dotées d'intentions, nous nous sommes tout naturellement orientés vers l'utilisation d'agents réactifs pour développer notre modèle. De plus, l'observation de systèmes biologiques complexes permet d'assister à l'émergence de comportements intelligents globaux (coagulation sanguine, système immunitaire. . .) alors que les cellules ou encore les molécules ne sont dotées d'aucune forme d'intelligence. Notons également le fait que la plupart de ces entités biologiques fonctionnent sur le principe *stimulus* \rightarrow *réponse* ([De Robertis et De Robertis, 1983]).

L'ordonnancement des différents processus de nos agents est déterminé par le schéma des **itérations asynchrones chaotiques** ([Harrouet, 2000]) illustré par la figure 2.2. Elle montre que, à chaque cycle de simulation, les agents sont tous activés les uns après les autres selon un ordre aléatoire.

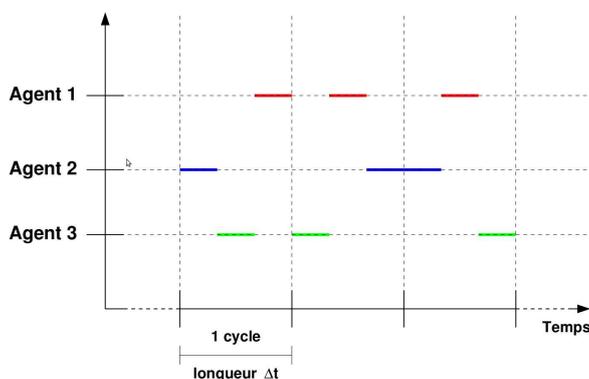


FIGURE 2.2 – Les itérations asynchrones chaotiques.
Source : [Kerdélo, 2006]

La notion d'asynchronisme signifie que les processus de nos agents sont déclenchés les uns après les autres, à l'opposé d'une approche synchrone où ils sont activés au même instant. Les actions engendrées par un processus sont ainsi immédiatement prises en compte par le suivant. L'aspect chaotique provient du fait que, pour éviter tout biais de simulation et respecter l'équité, leur ordre d'activation est déterminé par un tirage aléatoire sans remise ([Harrouet, 2000]).

Notre modèle va donc se baser sur l'utilisation d'un système multi-agents réactifs dont la simulation est ordonnancée selon le schéma des itérations asynchrones chaotiques. Ce sont ces choix qui vont permettre de coupler différents modèles (continus, discrets, stochastiques, déterministes...) entre eux.

2.1.2 Description du modèle

Cette section vise à introduire et à présenter les détails de la couche d'abstraction multi-agents de notre modèle. Pour cela, nous allons utiliser les diagrammes de classes du langage UML¹ ([OMG, 2009]) ainsi que les organigrammes de programmation (ou logigrammes) définis par la norme ISO² 5807 [ISO, 1985]. Afin de justifier au mieux nos choix et d'expliquer de manière simple les différents concepts mis en place, chaque élément du modèle va être introduit individuellement.

2.1.2.1 L'environnement

Dans un système multi-agents, les agents évoluent au sein d'un environnement (cf. 1.3.3.2). En effet, ce dernier joue le rôle de support pour les agents. Nous le représentons par l'intermédiaire de la classe `Environment`. De leur côté, nos agents réactifs sont modélisés par la classe `BiologicalAgent`.

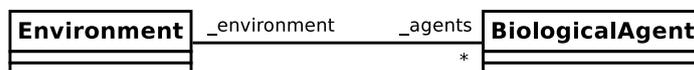


FIGURE 2.3 – L'agent et son environnement.

L'association présentée sur la figure 2.3 indique qu'un environnement contient plusieurs agents biologiques. À ce stade, nous ne modélisons pas encore les comportements des agents. Ils sont donc incapables de réagir aux stimuli perçus. Cette notion est introduite à l'étape suivante.

2.1.2.2 Les comportements

Chaque agent possède des comportements (représentés par la classe abstraite `Behavior`). Ils modélisent le fait qu'un agent peut réagir face aux données qu'il capte en provenance du monde extérieur. Nous distinguons deux types de comportements élémentaires. Les comportements internes (classe `InternalBehavior`) définissent les traitements qui prennent place à l'intérieur de l'agent lui-même. Les seconds sont qualifiés d'externes (classe `ExternalBehavior`) et représentent la possibilité qu'a un agent d'interagir avec un de ses homologues. La figure 2.4 illustre ces relations sous la forme d'un diagramme de classe UML. Notons que les agents connaissent leurs comportements mais que la proposition inverse n'est pas vérifiée. L'association est unidirectionnelle.

1. Unified Modeling Language
2. International Organization for Standardization

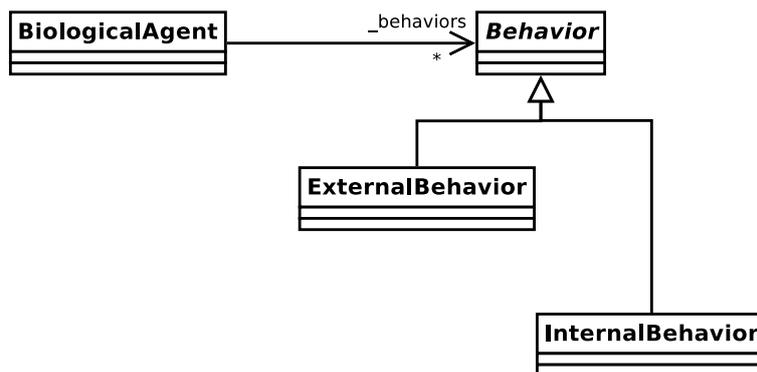


FIGURE 2.4 – L’agent et ses comportements.

Cette modélisation met en évidence la différence que nous faisons entre les comportements interne et externe des agents. Nous montrerons dans la suite de ce document que cette distinction est primordiale pour la formalisation des interactions entre agents.

Ces derniers fonctionnent sur le cycle **perception-décision-action** habituel. L’étape de perception consiste à lire des données dans l’environnement. Cela permet à nos agents de détecter des stimuli. La phase de décision calcule l’effet de chacun des comportements en fonction des stimuli perçus. Le résultat de ces calculs va enfin mettre à jour l’environnement. C’est le rôle de l’étape nommée action. La figure 2.5 illustre ces propos.

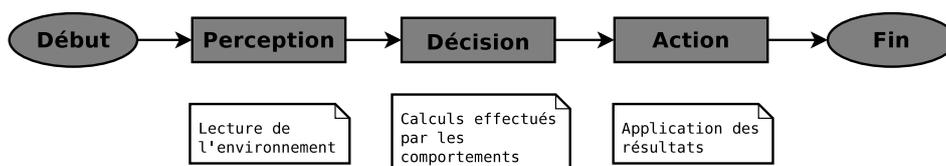


FIGURE 2.5 – Cycle perception-décision-action d’un agent.

L’étape de décision joue un rôle important. C’est elle qui va faire le lien entre les classes `BiologicalAgent` et `Behavior`. Le processus décisionnel permet à l’agent de gérer tous ces comportements, internes comme externes. L’algorithme représenté sur la figure 2.6 symbolise cette étape.

Globalement, l’agent teste s’il possède un comportement interne. Si tel est le cas, il exécute ce comportement. La même étape est répétée pour le comportement externe. Notons qu’il est nécessaire d’ordonner ces deux tâches. En effet, pourquoi serait-il plus justifié d’exécuter le comportement interne avant le comportement externe ? Plusieurs solutions sont possibles pour résoudre ce problème.

La première, celle que nous avons choisie, consiste à imposer arbitrairement un ordre parmi les deux types de comportements. Afin de ne pas introduire de biais dans les calculs, tous les traitements sont effectués à partir d’un état du monde commun, celui capturé par les agents lors de l’étape de perception. Une fois les effets des comportements interne et externe calculés, ils sont combinés entre eux. Toutes les modifications de l’environnement ou des agents sont appliquées lors de la phase d’action. Ainsi, l’ordre d’exécution des comportements importe peu et aucune parallélisation n’est nécessaire.

La seconde méthode consiste à ordonner les comportements de manière asynchrone et non-déterministe. En effet, on peut imaginer la présence d’un générateur de nombres aléatoires qui, pour chaque cycle perception-décision-action, imposera un certain ordre parmi les comportements. Avec cette approche, il n’est plus nécessaire d’utiliser un état commun du monde mais il faut être capable

de démontrer que l'algorithme utilisé est effectivement non-déterministe.

Une troisième solution pourrait être d'utiliser un *thread* (fil d'exécution) différent pour chaque comportement. Afin d'éviter les phénomènes d'interblocage, cette méthode nécessite la gestion des exclusions mutuelles, ce qui peut être très complexe en fonction du système et des phénomènes étudiés.

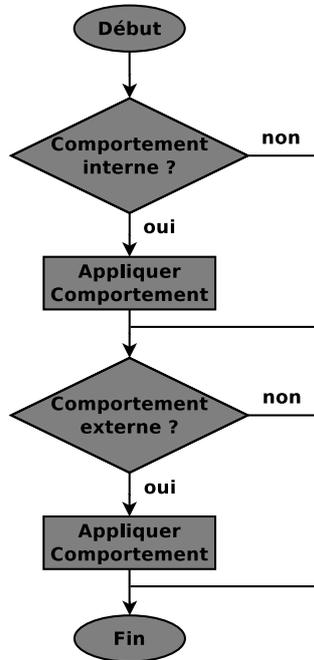


FIGURE 2.6 – Phase décisionnelle d'un agent.

2.1.2.3 Les interactions entre agents

Le comportement global d'un système multi-agents émerge des interactions survenant entre les entités le composant. Ainsi, le besoin de modéliser ces relations devient évident. Nous créons donc une classe `Interaction` permettant de lier deux agents entre eux. Celle-ci est nécessaire au bon fonctionnement de la classe `ExternalBehavior`. En effet, le rôle d'un comportement externe est de gérer les interactions entre un agent et ses congénères.

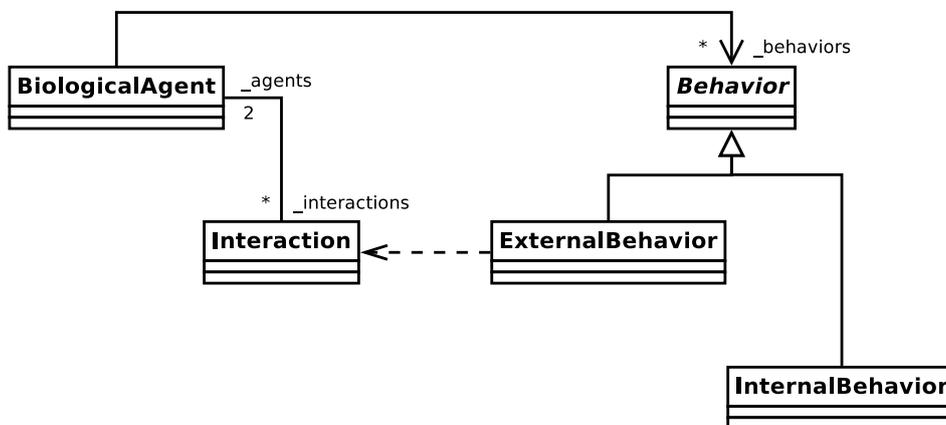


FIGURE 2.7 – Comportement externe et notion d'interaction.

La figure 2.7 définit le fait qu'un agent connaît les interactions qu'il exerce et celles qu'il subit. L'ajout de cette classe ne nous autorise cependant toujours pas à coupler plusieurs modèles entre eux. Pour cela, il est nécessaire d'introduire un nouveau concept, les phénomènes, permettant de spécifier aux comportements interne et externe qu'ils peuvent utiliser des modèles différents.

2.1.2.4 Les phénomènes pour le couplage de modèles

L'objectif de nos travaux est de proposer une modélisation de vaisseau sanguin s'appuyant sur le couplage de différents modèles. Afin d'atteindre ce but, nous mettons en place la notion de phénomène (représenté par la classe `Phenomenon`). Un phénomène est un événement biologique remarquable. Dans notre cas, il peut par exemple s'agir de réactions biochimiques, de collisions entre cellules, du comportement d'un fluide, d'un solide...

Cette classe est nécessairement liée, directement ou indirectement, aux comportements de l'agent. C'est elle qui va définir les traitements que l'agent effectuera dans sa phase de décision. Ainsi, nous la mettons en relation avec les classes `InternalBehavior` et `Interaction` (cf. figure 2.8). Cela permet aux agents de décrire leurs comportements interne et externe par l'intermédiaire de phénomènes. Éléments fondamentaux de notre approche, ils sont responsables de la dynamique générale du modèle et spécifient les traitements à effectuer pour chaque agent. Ils représentent la capacité qu'a notre approche de gérer le couplage de modèles.

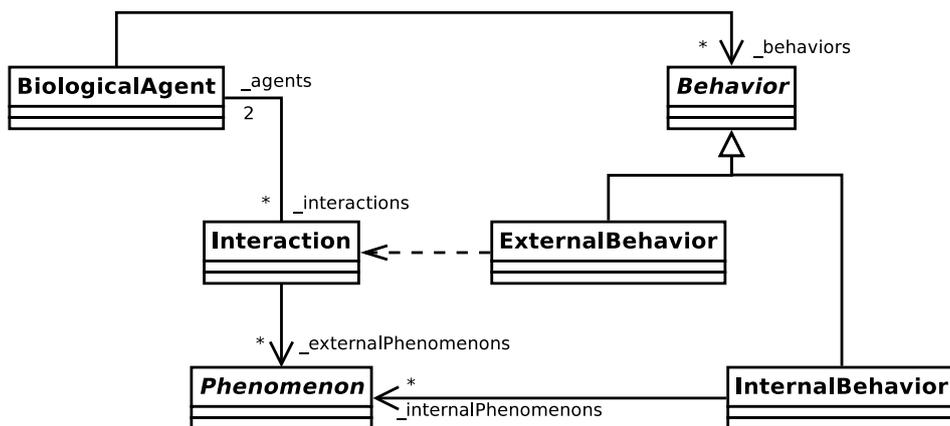


FIGURE 2.8 – Les phénomènes, éléments fondamentaux du couplage de modèles.

Une spécialisation de `Phenomenon` permet d'obtenir des phénomènes de type différents. Ainsi, chacune des sous classes, représentant un phénomène particulier, peut être utilisée pour implémenter un modèle (mathématique, mécanique, biologique...). De cette manière, il est possible de coupler des dizaines de modèles différents entre eux. Ce couplage est rendu possible grâce à l'ordonnancement asynchrone chaotique des processus de décision des agents (cf. figure 2.2).

2.1.2.5 L'utilisation des phénomènes par les comportements

La figure 2.9 propose un organigramme présentant le fonctionnement du comportement interne d'un agent. Assez simple, ce dernier se contente d'utiliser divers phénomènes afin d'effectuer les calculs nécessaires à son évolution. Les traitements ainsi accomplis vont permettre à l'agent de déterminer son nouvel état interne. Celui-ci sera modifié de manière effective dans la phase d'action.

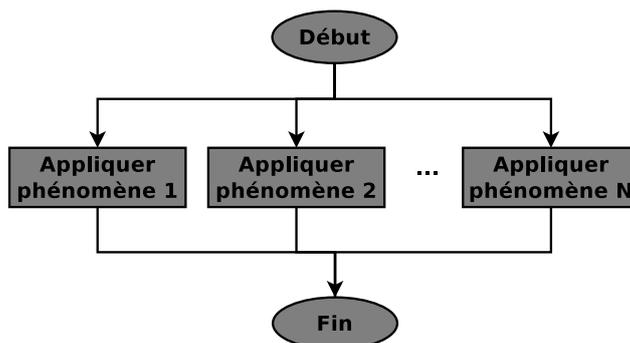


FIGURE 2.9 – Comportement interne d'un agent.

Pour illustrer ce propos, nous pouvons donner l'exemple d'un agent cellule. En effet, l'intérieur de celui-ci est constitué de plusieurs phénomènes, dont des réactions biochimiques, qui régissent son comportement interne et n'influent en rien sur le monde extérieur.

Tout comme son homologue interne, le comportement externe d'un agent est dicté par des phénomènes. Cependant, contrairement au cas précédent, il est nécessaire d'utiliser le concept d'interaction afin de formaliser les événements survenant entre les agents.

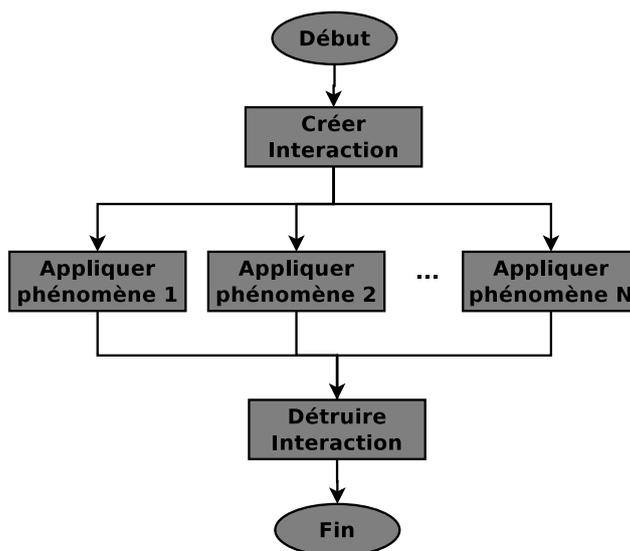


FIGURE 2.10 – Comportement externe d'un agent.

L'algorithme définissant ce comportement est représenté sur la figure 2.10. Il illustre le fait qu'une interaction entre agents doit être créée avant de pouvoir appliquer un quelconque phénomène. Lorsque les traitements effectués par les phénomènes sont terminés, l'interaction n'est plus nécessaire. Elle est donc détruite.

Considérons l'exemple précédent de la cellule. En supposant que cette dernière soit immergée dans un fluide, elle va interagir avec lui par l'intermédiaire de sa membrane. Cette interaction est régit à la fois par des réactions biochimiques et la mécanique des fluides. En effet, la cellule possède une trajectoire imposée par le liquide dans lequel elle évolue et sa membrane est le lieu de nombreuses réactions chimiques fluide/cellules. Dans cette situation, la création d'une interaction est nécessaire pour mettre en place les phénomènes. Notons qu'il est totalement envisageable d'utiliser des modèles phénoménologiques différents.

Les principaux concepts de notre approche multi-agents viennent d'être introduits. Nous notons que ce niveau du modèle n'est pas suffisant pour modéliser un vaisseau sanguin virtuel. En effet, nous n'avons pas encore défini les notions d'hématologie. Il est donc nécessaire de spécialiser cette couche afin de les faire apparaître et de permettre la modélisation de l'écoulement du plasma ou de la coagulation sanguine. Cette nouvelle strate est présentée dans la section suivante.

2.2 Strate hématologie

Ce niveau représente une spécialisation de la couche supérieure. Il définit les concepts d'agent plasma et d'agent cellule ainsi que tous les phénomènes entrant en jeu lors de la modélisation d'un vaisseau sanguin. Chacun de ces éléments hérite soit de la classe `BiologicalAgent`, soit de la classe `Phenomenon`.

Cette section commence par présenter individuellement les phénomènes qu'il est nécessaire de modéliser dans le but de développer un vaisseau sanguin virtuel. Ensuite, elle introduit les deux types d'agents que nous allons utiliser pour modéliser le plasma et les éléments figurés.

2.2.1 Description des phénomènes

2.2.1.1 La mécanique des fluides

Dans un premier temps, ce phénomène, nommé `FluidDynamics`, permet de déterminer l'évolution d'un fluide Newtonien incompressible (en l'occurrence, le plasma). Pour cela, nous utilisons les équations aux dérivées partielles de *Navier-Stokes* brièvement présentées sous forme vectorielle en 1.2.1. Dans un second temps, il permet également de gérer le phénomène d'advection, responsable du déplacement des protéines plasmatiques sous l'action de l'écoulement sanguin.

En négligeant les forces massiques s'exerçant sur le fluide, les équations de bilan de la quantité de mouvement de *Navier-Stokes* s'écrivent, en coordonnées cartésiennes dans un espace de dimension trois, sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} \rho \left(\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_x}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_x}{\partial z} \right) &= -\frac{\partial p}{\partial x} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial z^2} \right) \\ \rho \left(\frac{\partial v_y}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_y}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_y}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_y}{\partial z} \right) &= -\frac{\partial p}{\partial y} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_y}{\partial z^2} \right) \\ \rho \left(\frac{\partial v_z}{\partial t} + v_x \frac{\partial v_z}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_z}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) &= -\frac{\partial p}{\partial z} + \mu \left(\frac{\partial^2 v_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} \right) \end{aligned} \quad (2.1)$$

où v_x , v_y et v_z sont les coordonnées du vecteur vitesse du fluide, $p(x, y, z)$ la pression, ρ la densité du fluide et μ sa viscosité dynamique. L'équation dite de continuité devient quant à elle :

$$\frac{\partial(v_x)}{\partial x} + \frac{\partial(v_y)}{\partial y} + \frac{\partial(v_z)}{\partial z} = 0 \quad (2.2)$$

La résolution de ce système consiste à déterminer les valeurs des composantes du vecteur vitesse v_x , v_y et v_z , ainsi que celle de la pression $p(x, y, z)$. Nous avons indiqué dans l'état de l'art que

les équations de *Navier-Stokes* n'admettent pas de solutions analytiques mis à part dans certains cas rares. C'est pourquoi, il est nécessaire d'utiliser des méthodes numériques afin de résoudre ce système. Plusieurs algorithmes de résolution sont présentés dans le chapitre 3.

Remarque : L'écoulement d'un fluide peut également être calculé par des automates cellulaires et plus particulièrement par les *Lattice Boltzmann Methods* présentées dans la section 1.2.2 du chapitre « État de l'art ». Notre choix s'est porté sur les équations de *Navier-Stokes* en raison de leur popularité dans la littérature.

Le flux sanguin étant déterminé, nous pouvons dorénavant modéliser l'advection. Définie dans la section 1.3.1.3, ce phénomène, interne au plasma, représente le déplacement des enzymes et des protéines plasmatiques sous l'action du flux. Nous le modélisons sous la forme d'une variation de concentration caractérisée par l'équation présentée lors de notre état de l'art. Selon les notations introduites dans le début du document, en coordonnées cartésiennes dans un espace de dimension trois, elle prend la forme suivante :

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, y, z, t) = -v_x \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - v_y \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} - v_z \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \quad (2.3)$$

Tout comme pour les équations de *Navier-Stokes*, la résolution de cette équation nécessite l'utilisation de méthodes numériques. Nous en proposons un exemple dans le dernier chapitre de ce document.

2.2.1.2 La dynamique du solide

La dynamique du solide (*SolidDynamics*) caractérise l'action qu'exerce le plasma sur les cellules, les mettant ainsi en mouvement. Il est également responsable de la détection et de la gestion des collisions au sein du vaisseau. Ce phénomène est défini par l'intermédiaire des interactions liant les agents entre eux.

Le comportement des éléments figurés immergés dans le sang provient de l'écoulement sanguin. En effet, les cellules sont soumises à un champ de vitesses provenant du mouvement du plasma. Ce champ est responsable à la fois de leur déplacement dans le milieu et à la fois des rotations qu'elles effectuent. Ces mouvements trouvent leurs origines dans la seconde loi de Newton, plus connue sous le nom de « principe fondamental de la dynamique », qui s'écrit :

$$\sum \vec{F} = m\vec{a} \quad (2.4)$$

où m est la masse de la cellule considérée, \vec{a} son accélération et \vec{F} , les forces extérieures qu'elle subit. Lors de sa résolution, ce problème se présente sous la forme d'équations différentielles ordinaires. Une méthode de résolution est présentée dans le cadre de notre application.

Étant en mouvement, il est très probable que les cellules rentrent en contact les unes avec les autres. Afin de détecter ces collisions entre agents, nous choisissons d'utiliser, en raison de sa simplicité, l'algorithme définie dans [Gottschalk et al., 1996]. Basé sur les notions de boîtes englobantes et d'axes séparateurs, il permet de déterminer efficacement si deux éléments sont en contact.

Une boîte englobante représente le plus petit parallélépipède rectangle capable de contenir la géométrie 3D d'un agent. De son côté, un axe séparateur symbolise la normale d'un plan séparant deux boîtes englobantes. L'article de Gottschalk démontre qu'il existe 15 axes séparateurs potentiels.

Calculer chacun d'entre eux permet de définir si deux boîtes englobantes sont en collision ou non. En effet, si l'un des 15 axes est séparateur, on peut affirmer qu'aucune intersection n'existe. Une méthode de dichotomie peut être utilisée pour déterminer l'instant exact où la collision a eu lieu.

Afin d'optimiser cette détection, nous ne testons pas les collisions entre toutes les boîtes englobantes du système. Nous traitons uniquement le voisinage proche de chacun des agents. Il est inutile et surtout coûteux d'effectuer ces tests sur toutes les entités.

La gestion des collisions est réalisée par l'intermédiaire de la seconde loi de Newton présentée précédemment. Le choc entre deux agents crée des forces qui, sommées avec les autres, entraînent des modifications de mouvement.

2.2.1.3 La cinétique biochimique

Notre agent plasma ainsi que nos agents cellule peuvent tous être considérés comme des réacteurs biochimiques. Cela signifie que leur comportement interne est régi par des réactions biochimiques. La dynamique de tels systèmes réactionnels est déterminée par la cinétique biochimique, c'est à dire, l'évolution au cours du temps ou de l'espace des concentrations chimiques d'un milieu. Plusieurs modèles sont fréquemment utilisés pour représenter ce phénomène ([Kerdélo, 2006]). Le choix s'effectue en fonction du nombre de molécules (et donc de la taille du volume) à modéliser.

Dans le cas du plasma, la quantité de molécules étant importante et le milieu étant hétérogène, la cinétique biochimique est définie par des équations aux dérivées partielles (EDP). Celles-ci permettent de déterminer à chaque instant et en tout point du vaisseau, quelles sont les concentrations des espèces chimiques en présence. De ce fait, elles font également entrer en jeu les phénomènes d'advection et de diffusion. Ce type d'EDP est présenté dans la section 1.3.2. Afin de découpler la modélisation de ces phénomènes, nous discrétisons le plasma en plusieurs milieux homogènes ce qui nous permet d'utiliser des équations différentielles ordinaires (EDO) contrôlant les réactions chimiques de chaque milieu. Dans le cas des réactions enzymatiques présentées par l'équation 1.3, ces EDO se présentent sous la forme suivante :

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_{cat} \times [E] \times [S]}{K_M + [S]} \quad (2.5)$$

où les valeurs entre crochets représentent les concentrations des différents éléments. Les valeurs k_{cat} et K_M sont des constantes cinétiques. Les méthodes numériques permettant la résolution de ce type d'équations sont présentées dans la partie applicative de ce document.

De son côté, la cinétique biochimique prenant place à l'intérieur des cellules est modélisée de manière discrète et stochastique grâce à l'algorithme de Gillespie ([Gillespie, 1977]). En effet, dans le cas présent, les quantités de réactifs sont trop faibles pour permettre l'utilisation des EDP nécessitant des millions de molécules. L'évolution des concentrations est ainsi régie par une équation dite « maîtresse stochastique ». Elle permet, en connaissant l'état courant du système et la probabilité des différents événements, de déterminer l'état suivant grâce à la génération de nombres aléatoires, en respectant l'équation précédente (aspect stochastique de la modélisation). L'algorithme détermine ainsi quelle est la prochaine réaction et à quel instant elle intervient.

Ces deux types de modélisation illustrent clairement la notion de couplage de modèles : un modèle continu et déterministe contrôle la cinétique biochimique du plasma tandis qu'un modèle discret et stochastique gère celle des cellules.

2.2.1.4 La diffusion moléculaire

Présent à l'intérieur du plasma et des cellules, la diffusion, à l'instar des réactions, modifie les concentrations des différentes entités chimiques. Tout comme pour la cinétique biochimique, la modélisation du phénomène de diffusion (nommé `FickDiffusion`) est fonction de l'échelle étudiée ([Kerdélo, 2006]).

Dans le cas du plasma, la diffusion est définie par la seconde loi de *Fick* (cf. section 1.3.1.1). En coordonnées cartésiennes dans un espace de dimension trois, on obtient l'équation aux dérivées partielles ci-dessous. Des conditions aux limites et des conditions initiales sont nécessaires afin de déterminer une solution.

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, y, z, t) = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (2.6)$$

À l'intérieur des cellules, la situation est tout autre. En effet, les ordres de grandeur étant différents, la seconde loi de *Fick* n'est plus adaptée à la résolution du problème. C'est pourquoi nous utilisons l'algorithme présenté dans [Stundzia et Lumsden, 1996] qui étend l'algorithme de Gillespie au cas de la diffusion moléculaire.

La notion de couplage de modèles apparaît très nettement ici (à l'instar de notre phénomène de cinétique biochimique). Notre approche nous permet en effet de distinguer très précisément deux types de modélisation utilisables au sein de notre vaisseau sanguin : une première approche déterministe et une seconde stochastique.

2.2.1.5 L'agrégation cellulaire

Le phénomène d'agrégation représente le fait que certaines cellules comme les plaquettes sont capables de se fixer les unes aux autres. C'est le phénomène principal se déroulant durant l'hémostase primaire. Sa modélisation est réalisée par l'intermédiaire de notre approche individus-centrée. Les agents cellule concernés par l'agrégation, vont pouvoir émettre un stimulus à leur surface permettant ainsi aux autres d'y adhérer.

Une fois cette agrégation réalisée, les deux agents cellule subissent une sorte de fusion donnant naissance à un nouvel agent représentant l'agrégat formé.

2.2.2 L'agent plasma et les agents cellule

Le niveau d'abstraction hématologie n'ajoute pas uniquement des phénomènes au modèle. Il introduit également deux types d'agents biologiques : les agents plasma (`Plasma`) et les agents cellule (`Cell`). Chacun d'entre eux joue un rôle crucial dans la modélisation du vaisseau sanguin. Cette section les présente en détail et définit quels phénomènes leurs sont associés.

2.2.2.1 L'agent plasma

L'agent plasma représente le fluide éponyme circulant dans les vaisseaux sanguins. Cet agent a deux fonctionnalités principales. Dans un premier temps, il a pour rôle de calculer les vitesses

d'écoulement du fluide dans l'environnement. Pour cela, son comportement interne est doté d'un phénomène de mécanique des fluides nommé `FluidDynamics`. Ce dernier est capable de déterminer l'évolution de l'écoulement du plasma dans le vaisseau (avec ou sans brèche).

Le comportement interne de cet agent n'est pas uniquement régi par la mécanique des fluides. En effet, deux autres phénomènes participent à l'évolution de l'agent. Il s'agit de la gestion des réactions biochimiques (`BiochemicalKinetics`) ainsi que de celle de la diffusion moléculaire (`FickDiffusion`). Ces deux phénomènes sont responsables de la dynamique biologique du plasma et principalement de l'évolution des concentrations des protéines plasmatiques.

2.2.2.2 Les agents cellule

De leur côté, les agents cellule représentent les éléments figurés du sang, c'est à dire les érythrocytes (`Erythrocyte`), les leucocytes (`Leucocyte`) et les thrombocytes (`Thrombocyte`) (cf. 1.1.1). Ils peuvent également être utilisés pour modéliser les cellules endothéliales (`EndothelialCell`). Ces dernières composent l'endothélium, la couche de la paroi du vaisseau en contact avec le sang. Elles permettent au sang de s'écouler normalement.

Tout comme pour le plasma, de multiples phénomènes biologiques contrôlent la vie des cellules. Ainsi, leur comportement interne est également régi par les phénomènes `BiochemicalKinetics` et `FickDiffusion`. Ils permettent de définir l'activité moléculaire prenant place à l'intérieur de la membrane cellulaire.

Contrairement au plasma, l'agent cellule possède un comportement externe. Le rôle de ce dernier est de gérer les interactions se déroulant entre les cellules et le plasma. Deux types de phénomènes pilotent ces interactions. Ils peuvent être de nature mécanique ou biologique. L'aspect mécanique provient de la capacité qu'a la cellule de se déplacer sous l'action du fluide. En effet, immergée dans le plasma, elle est entraînée par le champ de vitesses du fluide. Cette attitude correspond au phénomène nommé `SolidDynamics`. Celui-ci est également responsable de la détection et de la gestion de collisions entre cellules. L'aspect biologique provient, quant à lui, des échanges biochimiques (`BiochemicalKinetics`) prenant place entre le plasma et les cellules au travers de la membrane cellulaire. À cela s'ajoute la capacité qu'ont les cellules de s'agréger entre elles (`CellAgregation`).

Le tableau 2.1 récapitule les phénomènes définissant les comportements des agents plasma et cellule.

	Plasma	Cellule
<code>BiochemicalKinetics</code>	X	X
<code>FickDiffusion</code>	X	X
<code>CellAgregation</code>		X
<code>FluidDynamics</code>	X	
<code>SolidDynamics</code>		X

TABLE 2.1 – Récapitulatif des phénomènes utilisés par les agents.

2.2.2.3 La gestion des interactions plasma-cellules

Au sein du vaisseau sanguin, les cellules sont en interaction permanente avec le liquide dans lequel elles sont immergées, le plasma. Ce phénomène faisant intervenir deux types d'agents, il est

nécessaire de décider lequel d'entre eux modélise l'interaction. En effet, il est impératif que cette dernière soit traitée une seule et unique fois sous peine d'introduire des biais dans la simulation. Nous devons donc choisir qui du plasma ou de la cellule modélise l'interaction.

Notre choix se porte sur l'agent cellule car, biologiquement, les manifestations de ce type d'interactions se traduisent par des changements sur la membrane de la cellule tandis que le plasma ne subit aucune modification physique. Il est donc nécessaire de formaliser dans le modèle applicatif le fait que les interactions sont traitées par les agents cellule (**Cell**) et non pas par l'agent plasma (**Plasma**).

La modélisation des interactions est réalisée par la classe **Interaction**, par l'intermédiaire de la classe **ExternalBehavior**. Il nous faut donc spécifier que les agents cellule possèdent obligatoirement un comportement externe, et donc gèrent les interactions. En langage UML, cela se formalise en ajoutant une relation entre les classes concernées, c'est à dire **Cell** et **ExternalBehavior**.

Cependant, dans la couche supérieure du modèle, cette relation est déjà présente. En effet, les classes **BiologicalAgent** et **Behavior** sont liées par une association unidirectionnelle spécifiant qu'un agent possède des comportements (cf. section 2.1.2.2). La mise en place d'une seconde association entre les classes **Cell** et **ExternalBehavior** serait redondante étant donné qu'elles sont les classes filles des deux précédentes. Nous décidons donc d'utiliser une relation de dépendance munie d'une note spécifiant que cette liaison représente l'implémentation de l'association entre les deux classes mères.

Cette relation de dépendance est représentée en rouge sur le diagramme de classes UML présent sur la figure 2.11 page suivante. Celui-ci symbolise l'intégralité de notre modèle, c'est à dire la couche multi-agents et la couche hématologie.

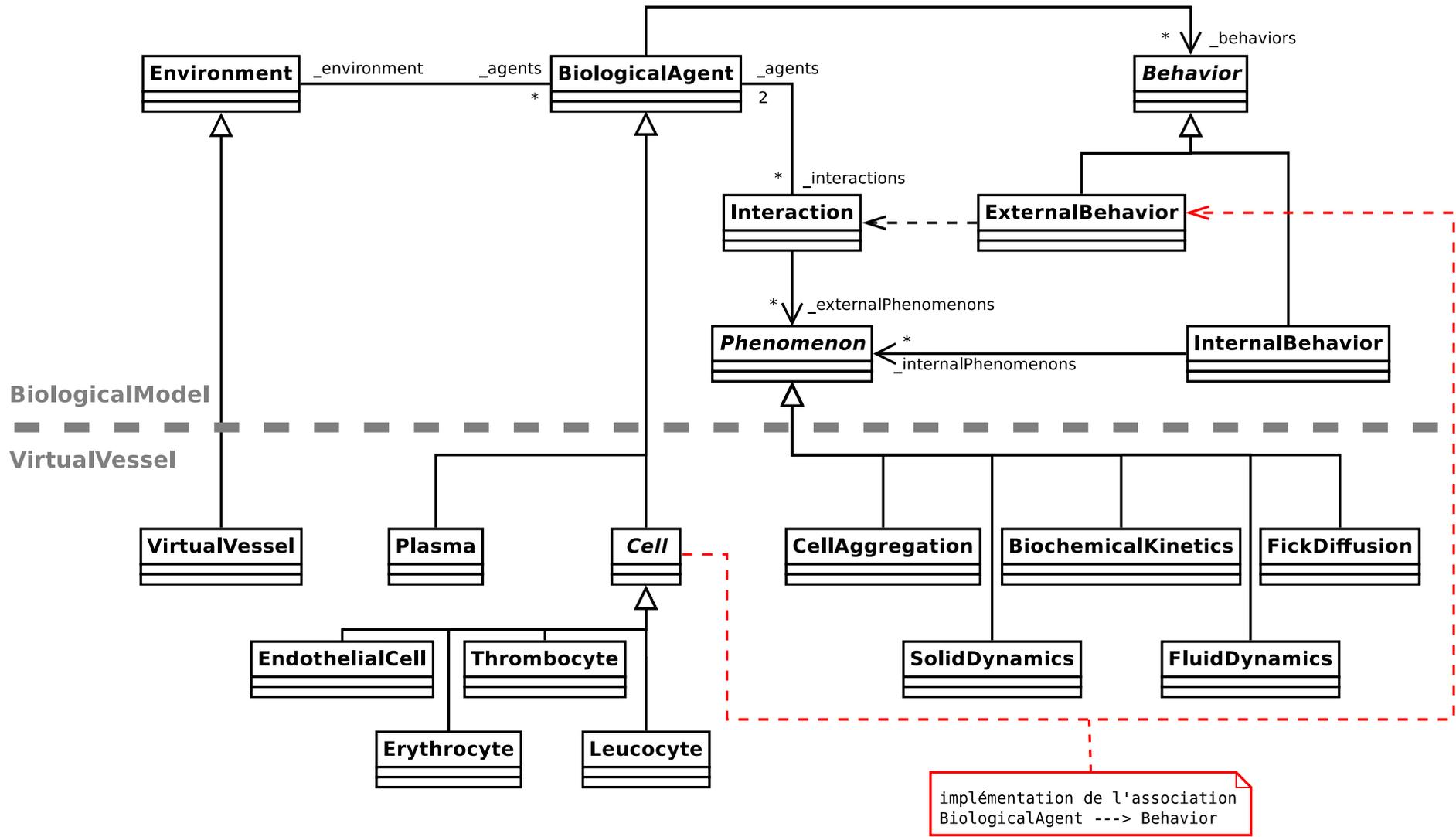


FIGURE 2.11 – Le modèle de vaisseau sanguin dans son intégralité.

2.3 Discussions et perspectives

Le modèle présenté dans ce document n'est pas parfait et ne prétend pas proposer une modélisation idéale de vaisseau sanguin. Cependant, nous pensons qu'il constitue une base solide grâce à sa capacité de coupler plusieurs modèles différents (continu, discret, stochastique, déterministe...).

Certains aspects du modèle peuvent être sujets à controverse. Cette section vise à justifier quelques uns de nos choix, et surtout, à expliquer pourquoi certaines solutions ont été préférées à d'autres. Ces propos sont le fruit de multiples discussions entre les membres de l'équipe *in virtuo* et plus généralement du laboratoire.

2.3.1 Approche individus-centrée ou interactions-centrée

Confrontons dans un premier temps les approches individus-centrées aux approches interactions-centrées (cf. 1.3.3.2). Ces dernières, utilisées dans [Kerdélo, 2006] et [Desmeulles, 2006], ont été développées afin de modéliser les relations intervenant entre les constituants d'un système plutôt qu'entre les constituants eux-mêmes. En effet, la plupart des systèmes complexes sont composés d'un grand nombre d'entités. Les modéliser individuellement est très coûteux. Cette réification des interactions permet d'améliorer les performances en diminuant le nombre d'entités informatiques qu'il est nécessaire de créer. Cependant, l'approche individus-centrée nous semble plus adaptée pour modéliser des systèmes tel que le vaisseau sanguin. En effet, dans le cas de l'action d'un écoulement sur une cellule, la réification des interactions n'apporte pas de gain de performances notable étant donné qu'autant d'individus que d'interactions sont à modéliser. Selon nous, l'approche interactions-centrée n'est pas aisément applicable à toutes les problématiques biologiques.

2.3.2 Les plateformes de développement multi-agents

Le second point critique de notre modèle provient du développement de notre propre couche multi-agents. En effet, il existe de nombreuses plateformes de développement permettant de simplifier l'utilisation de telles approches. Ces dernières proposent une infrastructure de logiciels servant d'environnement pour le déploiement et l'exploitation d'agents. Parmi les plateformes les plus répandues, nous pouvons en citer deux : JADE³ ([Bellifemine et al., 1999]) ou bien Madkit⁴ ([Gutknecht et al., 2000]).

Ces plateformes, extrêmement complètes, proposent de nombreux services (gestion complexes des communications, architecture distribuée, interface graphique de tests, notions de groupes...). Cependant, notre architecture n'en aura pas l'utilité. En effet, le comportement de nos agents réactifs biologiques est relativement simple et ne nécessite pas l'utilisation de plateformes si lourdes. C'est pour cette raison que nous avons choisi de ne pas baser nos travaux sur ce type d'environnements. De plus, la création et l'utilisation de notre propre couche multi-agents nous permettent de l'adapter à nos besoins et de ne pas nous encombrer de fonctionnalités inadaptées.

3. Java Agent DEvelopment framework

4. Multi-Agent Development Kit

2.3.3 Perspectives

L'objectif de notre modèle est de permettre la modélisation et la simulation d'un vaisseau sanguin virtuel. Néanmoins, il est intéressant de constater que nos travaux peuvent, après quelques adaptations, s'étendre à la modélisation de systèmes biologiques complexes en général. En effet, la couche supérieure du modèle est relativement générique et il est tout à fait envisageable d'échanger le niveau hématologie avec un autre niveau.

Pour généraliser, nous pouvons par exemple introduire la notion d'agent `ChemicalMixture` qui permet de représenter un milieu chimique homogène ou non. En le couplant avec des agents cellule, nous pouvons ainsi imaginer la modélisation de divers systèmes biologiques complexes comme le système immunitaire, le système gastrique. . .

La présentation de notre modèle et les discussions à son sujet s'achèvent ici. La quantité importante de phénomènes à modéliser ainsi que les notions mécaniques introduites dans ce chapitre font que la modélisation d'un vaisseau sanguin est un problème vaste et complexe. De ce fait, nous n'avons pas pu développer une application complète durant la période du stage. La suite de ce document présente donc le potentiel applicatif du modèle.

Chapitre 3

Potentiel d'application

En proposant une approche originale pour la modélisation de vaisseaux sanguins, notre modèle permet d'étudier différents phénomènes de l'hématologie telle que la coagulation sanguine. Le stage étant d'une durée relativement courte, nous n'avons pas pu réaliser une application aussi fonctionnelle et détaillée que nous le voulions. Cependant, ce chapitre présente le potentiel applicatif de notre modèle.

3.1 Un modèle de vaisseau sanguin virtuel

3.1.1 Données biologiques

Afin de modéliser au mieux la réalité, il est nécessaire de connaître quelques données biologiques. Cette section récapitule et illustre ces informations dans le cas d'un homme adulte en bonne santé. Elles sont fondamentales pour tout développement applicatif basé sur le modèle que nous proposons.

Dans un premier temps, nous présentons les données relatives aux éléments figurés du sang. Pour rappel, la figure 1.1 fait clairement apparaître les différentes formes des globules et des plaquettes.

Globules rouges	
Forme	Disque biconcave
Nombre (par L)	$4,5$ à $5,5 \times 10^{12}$
Diamètre (en μm)	$6,7$ à $7,7$
Épaisseur (en μm)	$1,0$ à $2,0$ au centre, $2,5$ à $3,5$ à l'extérieur
Globules blancs	
Forme	Sphère
Nombre (par L)	$4,0$ à $10,0 \times 10^9$
Diamètre (en μm)	$10,0$ à $15,0$
Plaquettes	
Forme	Sphère
Nombre (par L)	150 à 400×10^9
Diamètre (en μm)	$2,0$ à $4,0$

TABLE 3.1 – Données biologiques sur les éléments figurés.

Source : [Shinton, 1998]

Le tableau 3.1 définit les caractéristiques numériques et géométriques principales des éléments figurés. Nous avons utilisé ces données pour modéliser les globules rouges et blancs ainsi que les plaquettes. La figure 3.1 illustre, de gauche à droite, les modélisations 3D simplifiées d'un globule rouge, d'une plaquette et d'un globule blanc.

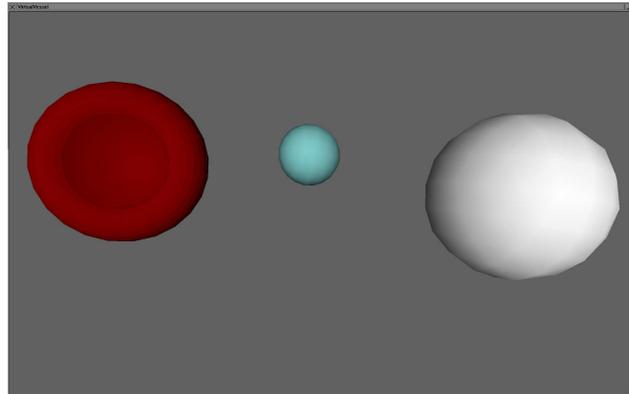


FIGURE 3.1 – Modélisation simplifiée des éléments figurés.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux informations concernant le plasma, la vitesse moyenne d'écoulement du sang, ainsi que les valeurs de pression au sein d'un vaisseau sanguin.

Viscosité dynamique plasmatique (en Pa.s)	1,6 à 2,0 × 10 ⁻³
Masse volumique plasmatique (en kg.m⁻³)	1 000
Vitesse moyenne du sang¹(en mm.s⁻¹)	200
Pression moyenne (en mmHg)	7

TABLE 3.2 – Données biologiques concernant l'écoulement.
Source : [Shinton, 1998]

Les données présentées dans le tableau 3.2 permettent de calculer l'écoulement du plasma dans le vaisseau (sans brèche). Dans une géométrie cylindrique, le profil des vitesses est généralement défini par un écoulement de Poiseuille représenté par l'équation suivante :

$$v(r) = v_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2} \right) \tag{3.1}$$

où $v(r)$ est la vitesse du plasma, v_{max} la vitesse maximale au centre du vaisseau et R le rayon du vaisseau. Cet écoulement est représenté sur la figure 3.2. La valeur v_{max} est liée au gradient de pression et à la viscosité dynamique du fluide. Les parties rouges du dessin correspondent aux valeurs de pression.

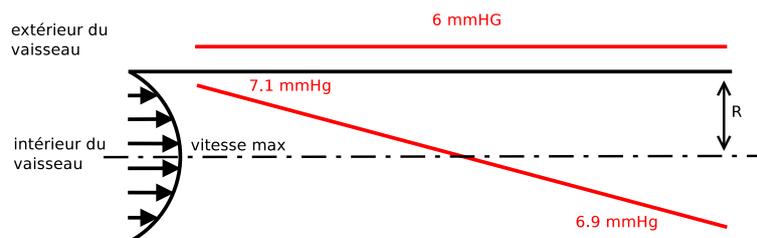


FIGURE 3.2 – Un écoulement de Poiseuille.

1. Au centre d'une veine de moyen calibre.

Lorsqu'une brèche vasculaire survient sur la paroi endothéliale, la différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur du vaisseau entraîne une dépression. Celle-ci est responsable de l'hémorragie survenant dans cette situation. À ce moment, le modèle d'écoulement de Poiseuille n'est plus valable.

L'apparition d'une brèche entraîne le début de la coagulation sanguine. Le tableau 3.3 indique les concentrations initiales nécessaires au bon déroulement d'une cascade de coagulation simplifiée, c'est à dire, ne mettant en œuvre qu'un nombre limité de réactions biochimiques.

Facteur I	8,8
Facteur Ia	0,0
Facteur II	1,4
Facteur IIa	0,0
Facteur V	0,02
Facteur Va	0,0
Facteur FT.VII	0,01
Facteur FT.VIIa	0,0001
Facteur X	0,17
Facteur Xa	0,0
Facteur Va.Xa	0,0

TABLE 3.3 – Concentrations de quelques facteurs de coagulation (en μM).
Source : [Kerdélo, 2006]

3.1.2 Quelques restrictions

Le sang contient environ cinq millions de globules rouges par millimètre cube. En conséquence, sous peine de devoir instancier plusieurs milliers d'agents et afin d'obtenir des temps de simulation acceptables, nous ne pouvons pas modéliser un volume sanguin important. Principalement intéressé par le phénomène de coagulation, nous nous limitons donc à une portion de vaisseau proche de la paroi.

Cette zone va représenter notre domaine d'étude. Elle est constituée de deux parallélépipèdes rectangles séparés par un plan, la paroi vasculaire. Le premier représente l'intérieur du vaisseau et le second, l'extérieur. L'approximation de la paroi par un plan est acceptable étant donné que les dimensions de la zone d'étude sont faibles devant le diamètre du vaisseau. Le tableau 3.4 spécifie les caractéristiques du domaine.

	Intérieur du vaisseau	Extérieur du vaisseau
Volume	1 nL	1 nL
Dimensions	$85 \times 85 \times 138,5 \mu m$	$85 \times 85 \times 138,5 \mu m$
Diamètre²	0,5 mm	
Nombre de globules rouges	5 000	
Nombre de globules blancs	8	
Nombre de plaquettes	300	
Taille de la brèche	25% de la surface modélisée	

TABLE 3.4 – Caractéristiques du domaine modélisé.

Notons que nous spécifions un diamètre. En effet, même si le vaisseau n'est pas représenté dans son intégralité sous forme cylindrique, cette valeur est nécessaire pour de nombreux calculs. La figure

2. Diamètre d'une veine de moyen calibre.

3.3 illustre le domaine étudié. Elle fait apparaître les éléments figurés et une brèche. Notons que la gestion de collisions n'est pas mise en place. De plus, pour ne pas surcharger l'image, les 5 000 globules rouges ne sont pas tous représentés.

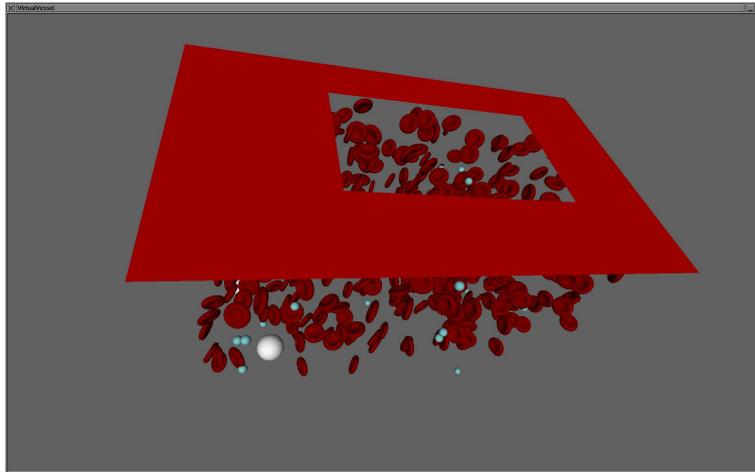


FIGURE 3.3 – Modélisation 3D du vaisseau.

3.2 Proposition d'implémentation

La section précédente indique les différentes données biologiques nécessaires à une modélisation correcte de notre vaisseau sanguin. Nous présentons maintenant des méthodes numériques (ainsi que des algorithmes) permettant de résoudre les équations différentielles ordinaires (EDO) ou les équations aux dérivées partielles (EDP) régissant les modèles mathématiques introduits dans le chapitre 2 pour décrire le fonctionnement des phénomènes biologiques.

3.2.1 Réflexion sur un maillage de l'espace

L'utilisation de méthodes numériques pour la résolution d'EDP nécessite, la plupart du temps, la création d'un maillage de l'espace. Ce dernier représente une discrétisation spatiale permettant d'approximer les solutions de telles équations. Dans le cadre de notre vaisseau sanguin, nous avons étudié deux maillages particuliers : le maillage cylindrique et le maillage cartésien.

3.2.1.1 Le maillage cylindrique

Parfaitement adapté à la géométrie des vaisseaux sanguins, le maillage cylindrique représente le maillage idéal. Il est obtenu en discrétisant les axes \vec{u}_r , \vec{u}_θ et \vec{u}_z de l'espace en trois dimensions.

Afin de simplifier la gestion des concentrations des différentes entités chimiques présentes dans le plasma, nous cherchons à obtenir des mailles de volumes identiques. Pour cela, nous choisissons de discrétiser le rayon du vaisseau avec un pas variable et les deux autres axes avec un pas constant. Cette méthode offre un maillage de l'espace plus précis le long de la paroi endothéliale, ce qui permet une meilleure modélisation de la coagulation sanguine. En effet, afin de garantir la contrainte d'égalité des volumes, plus l'on s'approche de la paroi, plus le pas de discrétisation du rayon doit diminuer. La figure 3.4 représente ce maillage cylindrique.

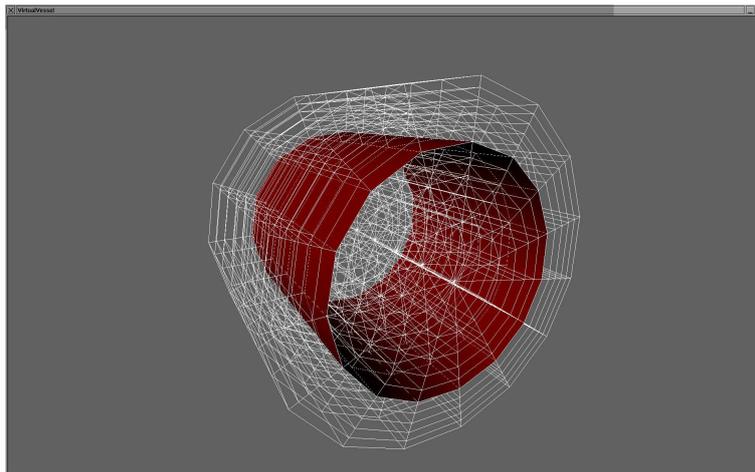


FIGURE 3.4 – Un maillage cylindrique.

Néanmoins, pour les raisons expliquées dans la section 3.1.2, nous ne pouvons pas traiter le vaisseau sanguin dans son intégralité, ce qui nous empêche d'utiliser ce type de maillage. Nous avons donc choisi de nous rabattre sur un maillage cartésien.

3.2.1.2 Le maillage cartésien

Le maillage cartésien est le maillage le plus couramment utilisé pour discrétiser l'espace. En dimension trois, il est constitué d'une grille cartésienne régulière. Les coordonnées des mailles sont de la forme (i, j, k) où i (respectivement j et k) correspond à l'indice de la maille selon l'axe \vec{x} (respectivement \vec{y} et \vec{z}). Ce maillage est tout indiqué pour discrétiser des parallélépipèdes rectangles. C'est pour cette raison (cf. section 3.1.2) que nous l'avons sélectionné. Notre maillage est illustré sur la figure 3.5.

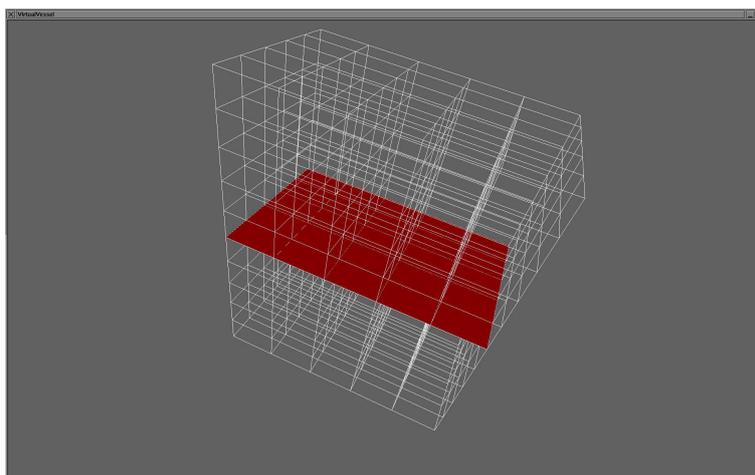


FIGURE 3.5 – Notre maillage cartésien.

3.2.2 Résolutions numériques

Comme le montre la section 2.2.1, le modèle de vaisseau sanguin que nous proposons fait entrer en jeu de multiples phénomènes. Afin de résoudre les équations mathématiques les définissant, il est

nécessaire d'utiliser des méthodes numériques, et parfois même, des algorithmes spécifiques.

3.2.2.1 Les équations différentielles ordinaires

Les EDO sont des équations liant des fonctions à leurs dérivées. Lorsque la résolution analytique d'un système d'EDO n'est pas possible, il est nécessaire d'utiliser des méthodes numériques permettant d'approximer de manière plus ou moins précise la solution désirée.

Dans le cas de notre application, nous obtenons ce type d'équations lors de la modélisation du phénomène de cinétique biochimique régissant le comportement interne du plasma (cf. équation 2.5). Les travaux de thèse [Kerdélo, 2006] présentent un état de l'art très complet sur les méthodes numériques permettant de résoudre les EDO définissant ce phénomène, ainsi que sur leurs différentes implémentations. D'après cette étude, l'implémentation la plus adaptée pour résoudre ce genre de problèmes se nomme LSODA.

LSODA propose une résolution à pas variable capable de déterminer dynamiquement si un problème est raide ou non. Grâce à cela, cette implémentation peut adapter la méthode numérique à utiliser (en l'occurrence, Adams ou BDF) en fonction du problème simulé. Cela lui permet d'être la plus efficace possible. Plus d'informations peuvent être trouvées dans [Petzold, 1983].

3.2.2.2 Les équations aux dérivées partielles

La plupart des phénomènes modélisés sont définis par ce type d'équations. C'est par exemple le cas de l'advection et de la diffusion. Les trois approches principales permettant de résoudre des équations aux dérivées partielles sont les suivantes ([Langtangen, 2003]) :

La méthode des éléments finis est majoritairement utilisée pour résoudre des équations linéaires. Elle se base sur la formulation variationnelle des équations (ou forme faible) et sur l'approximation d'intégrales. Cette notion d'affaiblissement permet de résoudre un système plus simplement qu'avec une forme dite « classique » en évitant certaines contraintes et en étant moins exigeant sur la régularité de la solution. Cependant, cette formulation n'existe pas pour toutes les équations aux dérivées partielles.

La méthode des volumes finis est, tout comme celle des éléments finis, basée sur l'approximation d'intégrales. Néanmoins, elle utilise la forme forte des équations (et non la forme faible décrite précédemment). Cette formulation correspond à la présentation habituelle d'un système différentiel, c'est à dire à une relation entre les différentes dérivées. Elle permet de résoudre des systèmes possédant des termes non-linéaires.

La méthode des différences finies est complètement différente des deux précédentes. Considérée comme étant la plus abordable des trois, elle est basée sur l'approximation des opérateurs différentiels par discrétisation grâce aux développements de Taylor tronqués.

Chacune de ces méthodes nécessite l'utilisation d'un maillage de l'espace. Nous orientons notre choix sur la méthode des différences finies. En effet, cette dernière est beaucoup plus simple à mettre en œuvre que les deux autres et ne demande qu'un léger apprentissage. Elle permet de discrétiser une équation en temps et en espace selon des schémas numériques spécifiques. Dans notre cas, nous nous contentons d'une discrétisation spatiale. Cela transforme nos EDP en EDO facilement résoluble.

Afin d'illustrer ces propos, nous pouvons prendre l'exemple de l'équation d'advection 2.3 qui, après utilisation des différences finies spatiales centrées, devient :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -v_x \frac{C_{(i+1,j,k)} - C_{(i-1,j,k)}}{2\Delta x} - v_y \frac{C_{(i,j+1,k)} - C_{(i,j-1,k)}}{2\Delta y} - v_z \frac{C_{(i,j,k+1)} - C_{(i,j,k-1)}}{2\Delta z} \quad (3.2)$$

où $C_{(i,j,k)}$ représente la concentration chimique d'une entité dans la maille (i, j, k) et Δx (respectivement Δy et Δz) le pas de discrétisation selon \vec{x} (respectivement selon \vec{y} et \vec{z}).

3.2.2.3 Le cas particulier des équations de Navier-Stokes

Les méthodes numériques présentées précédemment ne permettent pas à elles seules de résoudre le système composé des équations de *Navier-Stokes*. Cependant elles offrent des bases fondamentales pour le développement d'algorithmes de résolution. En effet, nous pouvons constater que si les équations de mouvement 2.1 lient les variables de vitesses à la pression, ce n'est pas le cas de l'équation de continuité 2.2. Afin d'assurer ce couplage, il est nécessaire d'utiliser des algorithmes spécifiques.

L'approche de référence utilisée pour résoudre ce problème se nomme *SIMPLE*, acronyme de *Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equation*. Proposé par Patankar and Spalding en 1972, cet algorithme est fondé sur la méthode des volumes finis. Nous allons présenter brièvement les bases de cette approche. Le lecteur intéressé trouvera un détail de son fonctionnement dans [Patankar, 1980].

La première étape de l'algorithme consiste à imposer un champ de pression dans tout le domaine, ce qui permet ensuite de calculer un champ de vitesses intermédiaire. En injectant l'équation de continuité dans celle du mouvement, on obtient une équation de Poisson permettant de déterminer une correction de la pression. Le champ de vitesses déterminé précédemment ne respecte pas l'équation de continuité, il est donc nécessaire de le corriger également. À la fin de cette phase, les valeurs de vitesse et de pression doivent constituer une solution du système d'équations.

De nombreuses variantes dérivent de cet algorithme : *SIMPLEC*³, *SIMPLER*⁴ ou encore *PISO*⁵. Ces méthodes sont les plus utilisées mais sont très difficiles d'accès pour une personne extérieure au milieu de la mécanique des fluides. En effet, basées sur la méthode des volumes finis, elles nécessitent un lourd travail pour être mises en place. Trop complexes et trop longues à mettre en œuvre dans le cadre de ce stage, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'une méthode plus accessible : la méthode de *Chorin*. Nous ne nous attardons donc pas sur le fonctionnement détaillé du *SIMPLE*.

Présentée dans [Chorin, 1967], cette méthode est basée sur l'utilisation des différences finies. Elle se décompose en plusieurs étapes. Tout d'abord, les équations de *Navier-Stokes* sont discrétisées en temps et en espace en utilisant des schémas numériques similaires à ceux mis en œuvre dans le cas de l'advection.

Afin de faire évoluer le système de l'instant n à $n + 1$, un vecteur vitesse intermédiaire v^* est calculé en résolvant les équations de mouvement privées du terme de pression. Suite à cela, il est nécessaire de résoudre l'équation de poisson 3.3, obtenue en injectant l'équation de continuité dans celle de mouvement. Cela va déterminer la pression à l'instant $n + 1$. Ce résultat va enfin permettre de déterminer la nouvelle valeur du vecteur vitesse.

$$\nabla^2 p^{n+1} = \frac{\rho}{\Delta t} \nabla \cdot v^* \quad (3.3)$$

-
3. *SIMPLE* Corrected/Consistent
 4. *SIMPLE* Revised
 5. Pressure Implicit with Splitting Operators

Manquant de temps pour implémenter cette méthode, nous avons décidé d'étudier les équations de *Navier-Stokes* dans un état stationnaire. En supprimant ainsi la notion de temps du système, il devient plus simple de résoudre les équations. Nous décidons d'utiliser le logiciel *OpenFOAM*, une application open-source de dynamique des fluides nous permettant d'obtenir rapidement le champ de vitesses du plasma.

3.3 Bilan et perspectives

Ce chapitre a pour but de présenter le potentiel applicatif de notre modèle. En effet, la durée de ce stage nous a principalement permis de :

- développer notre modèle,
- découvrir les phénomènes mécaniques et biologiques entrant en jeu,
- nous familiariser avec les méthodes numériques.

Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas pu développer une application de vaisseau sanguin virtuel complète et fonctionnelle. Cependant, nous avons montré, dans cette partie du rapport, que le modèle a le potentiel d'atteindre ce but.

Les phénomènes d'agrégation cellulaire et de dynamique des solides ne sont pas mentionnés dans ce chapitre. Cela est dû au fait que la modélisation des équations de *Navier-Stokes* est un problème très vaste auquel nous avons consacré beaucoup de temps. Une suite de ces travaux permettrait de mettre en place le principe fondamental de la dynamique ainsi que la fusion entre cellules.

Cette partie aura permis d'illustrer le travail applicatif effectué durant ce stage mais elle permet surtout de présenter les principales difficultés de modélisation (quantité des cellules, équations de *Navier-Stokes*...) que nous avons rencontrées. La résolution de ces différents problèmes représente l'une des perspectives majeures de ce projet.

Conclusion et perspectives

En raison du nombre de phénomènes différents qu'ils font entrer en jeu et de la multitude de composants qu'ils contiennent, les systèmes biologiques complexes sont extrêmement difficiles à modéliser. Les vaisseaux sanguins n'échappent pas à cette règle et font ainsi l'objet de nombreux travaux de modélisation.

L'état de l'art réalisé en prélude de ces travaux nous a permis de constater que la plupart des modèles de vaisseaux sanguins de la littérature utilisent des approches mathématiques ne permettant de décrire qu'une partie des phénomènes entrant en jeu. Partant de ce constat, nous avons décidé de proposer une approche multi-modèles ayant pour objectif de modéliser un vaisseau sanguin dans son ensemble.

Notre modélisation, basée sur le paradigme multi-agents et la notion d'itérations asynchrones chaotiques, propose un couplage permettant d'utiliser, au sein d'un même modèle, des approches continues, discrètes, déterministes, stochastiques. . . Notre démarche vise ainsi à utiliser au mieux les avantages de chacune d'entre elles, tout en limitant leurs inconvénients. De plus, elle met en évidence les différences de modélisation existant entre les échelles microscopiques et macroscopiques. En effet, un même phénomène peut être modélisé de plusieurs manières différentes en fonction de l'agent dont il dépend. La cinétique biochimique n'est par exemple pas définie de la même manière à l'intérieur des cellules (échelle microscopique) qu'à l'intérieur du plasma (échelle macroscopique). Notons que cette approche originale s'inscrit naturellement dans la lignée des travaux de l'équipe *in virtuo* et plus généralement dans la thématique de recherche du laboratoire.

Les bribes d'application de notre modèle montrent qu'il n'est pas nécessairement évident de modéliser tous les phénomènes entrant en jeu dans un vaisseau sanguin. Par exemple, nous mettons en évidence le fait que la modélisation des équations de *Navier-Stokes* est très complexe et demande certaines connaissances de mécanique des fluides. Cependant, nous pensons que ce modèle constitue une bonne base de travail pour de futures recherches et que le couplage de modèles peut beaucoup apporter au domaine de l'hématologie.

Références

- [Aiach et Guillin, 1999] Aiach, M. et Guillin, M.-C. (1999). *La thrombose veineuse et ses traitements*. John Libbey Eurotext.
- [Alarcón et al., 2003] Alarcón, T., Byrne, H., et Maini, P. (2003). A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *Journal of Theoretical Biology*, 225 :257–274.
- [Amblard et Phan, 2006] Amblard, F. et Phan, D. (2006). *Modélisation et simulation multi-agents*. Lavoisier.
- [Anand et al., 2005] Anand, M., Rajagopal, K., et Rajagopal, K. (2005). A model for the formation and lysis of blood clots. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 34(2–3) :109–120.
- [Artoli et al., 2006] Artoli, A., Hoekstra, A., et Slood, P. (2006). Mesoscopic simulations of systolic flow in the human abdominal aorta. *Journal of Biomechanics*, 39 :1873–884.
- [Axner et al., 2009] Axner, L., Hoekstra, A. G., Jeays, A., Lawford, P., Hose, R., et Slood, P. M. (2009). Simulations of time harmonic blood flow in the mesenteric artery : comparing finite element and lattice boltzmann methods. *BioMedical Engineering OnLine*, 8(23).
- [Bagchi, 2007] Bagchi, P. (2007). Mesoscale simulation of blood flow in small vessels. *Biophysical Journal*, 92(6) :1858–1877.
- [Ballet, 2000] Ballet, P. (2000). *Intérêts mutuels des systèmes multi-agents et de l’immunologie. Applications à l’immunologie, l’hématologie et au traitement d’image*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale.
- [Bellifemine et al., 1999] Bellifemine, F., Poggi, A., et Rimassa, G. (1999). Jade – a fipa-compliant agent framework. In *Proceedings of the Practical Applications of Intelligent Agents*.
- [Chorin, 1967] Chorin, A. J. (1967). The numerical solution of the navier-stokes equations for an incompressible fluid. Communicated by E. Isaacson.
- [Crépin, 2010] Crépin, L. (2010). *Modélisation et simulation 3D d’un vaisseau sanguin virtuel*. Rapport de bibliographie, Ecole Nationale d’Ingénieurs de Brest.
- [De Robertis et De Robertis, 1983] De Robertis, E. D. P. et De Robertis, E. M. F. J. (1983). *Biologie cellulaire et moléculaire*. Maloine S.A.
- [Desmeulles, 2006] Desmeulles, G. (2006). *Réification des interactions pour l’expérience in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles*. Thèse de doctorat, Université de Bretagne Occidentale.
- [Drogoul, 1993] Drogoul, A. (1993). *De la simulation multi-agent à la résolution collective de problèmes. Une étude de l’émergence de structures d’organisation dans les systèmes multi-agents*. Thèse de doctorat, Université de Paris VI.
- [Ermentrout et Edelstein-Keshet, 1993] Ermentrout, G. B. et Edelstein-Keshet, L. (1993). Cellular automata approaches to biological modelling. *Journal of Theoretical Biology*, 160 :97–133.

- [Ferber, 1995] Ferber, J. (1995). *Les Systèmes Multi Agents : vers une intelligence collective*. InterEditions.
- [Fung, 1973] Fung, Y.-C. (1973). Stochastic flow in capillary blood vessels. *Microvascular Research*, 5(1) :34–48.
- [Gillespie, 1977] Gillespie, D. T. (1977). Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Chemical Chemistry*, 81(25) :2340–2361.
- [Gottschalk et al., 1996] Gottschalk, S., Lin, M. C., et Manocha, D. (1996). Obb-tree : a hierarchical structure for rapid interference detection. In *Proceedings of SIGGRAPH*, pages 171–180, La Nouvelle-Orléans, Louisiane, USA.
- [Gutknecht et al., 2000] Gutknecht, O., Ferber, J., et Michel, F. (2000). *MadKit : une architecture de plate-forme multi-agent générique*. Rapport de recherche, Laboratoire d’Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier.
- [Harrouet, 2000] 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.
- [ISO, 1985] ISO (1985). *Traitement de l’information. Symboles de documentation et conventions applicables aux données, aux organigrammes de programmation et d’analyse, aux schémas des réseaux de programmes et des ressources de système*. International Organization for Standardization.
- [Kerdélo, 2006] Kerdélo, S. (2006). *Méthodes informatiques pour l’expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique. Application à la coagulation du sang*. Thèse de doctorat, Université de Rennes I.
- [Langtangen, 2003] Langtangen, H. P. (2003). *Computational Partial Differential Equations. Numerical Methods and Diffpack Programming. Second Edition*. Springer.
- [Leroy et al., 1996] Leroy, J., Potron, G., et Samama, M. (1996). *Hémostase et thrombose*. La Simarre.
- [Mehrer et Stolwijk, 2009] Mehrer, H. et Stolwijk, N. A. (2009). Heroes and highlights in the history of diffusion. *diffusion-fundamentals.org*, 11(1) :1–32.
- [Nguyen, 2005] Nguyen, S. (2005). *Manuel d’anatomie et de physiologie - 3ème édition*. Éditions Lamarre.
- [OMG, 2009] OMG (2009). *OMG Unified Modeling Language, Infrastructure*. Object Management Group.
- [Pageot et Pressigout, 2007] Pageot, G. et Pressigout, L. (2007). *Projet de modélisation 3D d’un vaisseau sanguin virtuel*. Projet, Ecole Nationale d’Ingénieurs de Brest.
- [Patankar, 1980] Patankar, S. (1980). *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow*. Taylor and Francis.
- [Petrila et Trif, 2005] Petrila, T. et Trif, D. (2005). *Basics of fluid mechanics and introduction to computational fluid dynamics*. Springer.
- [Petzold, 1983] Petzold, L. (1983). Automatic selection of methods for solving stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 4(1) :136–148.
- [Sequeira et Bodnár, 2008] Sequeira, A. et Bodnár, T. (2008). Numerical simulation of the coagulation dynamics of blood. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 9(2) :83–104.
- [Shinton, 1998] Shinton, N. (1998). *CRC Desk Reference for Hematology*. CRC Press.
- [Stundzia et Lumsden, 1996] Stundzia, A. B. et Lumsden, C. J. (1996). Stochastic simulation of coupled reaction–diffusion processes. *Journal of Computational Physics*, 127 :196–207.

- [Sun et Munn, 2005] Sun, C. et Munn, L. L. (2005). Particulate nature of blood determines macroscopic rheology : a 2-d lattice boltzmann analysis. *Biophysical Journal*, 88 :1635–1645.
- [Taylor et al., 1998] Taylor, C. A., Hughes, T. J., et Zarinsb, C. K. (1998). Finite element modeling of blood flow in arteries. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 158 :155–196.
- [Wolf-Gladrow, 2005] Wolf-Gladrow, D. A. (2005). *Lattice-gas cellular automata and lattice Boltzmann models - An introduction*. Springer.
- [Wooldridge et Jennings, 1995] Wooldridge, M. et Jennings, N. R. (1995). Intelligent agents : Theory and practice. *The Knowledge Engineering Review*, 10(2) :115–152.
- [Xu et al., 2008] Xu, Z., Chen, N., Kamocka, M. M., Rosen, E. D., et Alber, M. (2008). A multiscale model of thrombus development. *Journal of the Royal Society Interface*, 5 :705–722.