



HAL
open science

Simulation multi-agents asynchrone de phénomènes additifs. Application à la pharmacocinétique virtuelle

Sébastien Le Yaouanq

► **To cite this version:**

Sébastien Le Yaouanq. Simulation multi-agents asynchrone de phénomènes additifs. Application à la pharmacocinétique virtuelle. Système multi-agents [cs.MA]. 2010. dumas-00530739

HAL Id: dumas-00530739

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00530739>

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

Simulation multi-agents asynchrone de phénomènes additifs. Application à la pharmacocinétique virtuelle

Sébastien LE YAOUANQ

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Brest
M2 Recherche Informatique

Stage du 1er février au 30 juin 2010

Encadrants : Christophe Le Gal, Pascal Redou

CERV : Centre Européen de Réalité Virtuelle - Equipe *in virtuo*
EA 3883 LISYC Laboratoire d'Informatique des SYstèmes Complexes

S.A.S. CERVVAL - 25, rue Claude Chappe - 29280 PLOUZANE



Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes, pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt qu'elles m'ont fait vivre durant ces cinq mois de stage :

M. Christophe LE GAL, directeur général adjoint de CERVVAL, pour sa confiance et les opportunités qu'il m'a offertes,

M. Pascal REDOU, responsable scientifique de l'équipe *in virtuo*, pour ses conseils avisés et sa patience face à mes difficultés, sans oublier sa participation au cheminement de ce rapport,

M. Pierre-Antoine BÉAL, ingénieur d'étude à CERVVAL, pour le temps qu'il m'a consacré tout au long de cette période, sachant répondre à mes interrogations,

Pr Jean-François ABGRALL, professeur à l'Université de Bretagne Occidentale, pour avoir répondu à mes innombrables questions sur le monde du vivant,

M. Pierre CHEVAILLIER, directeur du Centre Européen de Réalité Virtuelle, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Merci également à toute l'équipe pédagogique du Master Recherche Informatique de l'Institut de Formation Supérieur d'Informatique et de Communication et plus particulièrement à M. Vincent RODIN, responsable de la filière brestoise du Master et M. Pierre DE LOOR, responsable des étudiants de l'École Nationale d'Ingénieurs de Brest.

Table des matières

1	Introduction	2
2	Etat de l'art	3
2.1	Systèmes et simulation	3
2.1.1	Systèmes complexes	3
2.1.2	Systèmes multi-agents	3
2.1.3	RÉISCOP : le paradigme multi-interactions	5
2.1.4	Ordonnancements	6
2.2	Simulations multi-phénomènes et multi-échelles	7
2.2.1	Méthodes numériques	7
2.2.2	Méthodes de séparation d'opérateurs	10
2.2.3	Parallélisation	11
2.3	Pharmacocinétique	12
2.3.1	Modèles pharmacocinétiques	13
2.3.2	Expérimentations	14
2.4	Bilan	14
3	Proposition d'un modèle générique pour les simulations multi-échelles	15
3.1	Modélisation d'une échelle	15
3.1.1	Une hiérarchie d'entités en interaction	15
3.1.2	Les phénomènes	16
3.1.3	L'agent intégrateur	17
3.1.4	Méthodes de résolution de systèmes d'équations différentielles	18
3.1.5	Ordonnanceurs	21
3.2	Vers un modèle multi-échelles	22
3.2.1	Le système central	22
3.2.2	Cohérence des données	23
3.2.3	Des interactions entre les échelles	23
3.3	Bilan	23
4	Application à la pharmacocinétique virtuelle	25
4.1	Contexte	25
4.2	L'hémostase	26
4.2.1	Introduction	26
4.2.2	Troubles de l'hémostase	27
4.2.3	Variabilité individuelle de l'effet dose-réponse	27

4.2.4	Vers une simulation <i>in virtuo</i> de la pharmacocinétique des AVK	28
4.3	Dérivation du modèle pour la biologie	29
4.3.1	L'entité chimique	29
4.3.2	Réactions	29
4.3.3	Diffusion	31
4.3.4	Synthèse et élimination	33
4.3.5	Bilan	34
4.4	Distribution et effets des AVK	34
4.4.1	Modélisation	34
4.4.2	Résultats	35
4.5	Temps de Quick et INR <i>in virtuo</i>	35
4.5.1	Principe	35
4.5.2	Modèle numérique	36
4.5.3	Résultats	37
4.6	D'autres échelles de simulation	39
4.7	Bilan	40
5	Conclusion et perspectives	41

Table des figures

2.1	Représentation imagée d'un système multi-agents	4
2.2	Diagramme de classes UML du modèle générique RéISCOP	5
2.3	Derme in virtuo	5
2.4	Ordonnancements synchrone et asynchrone	7
2.5	Erreur d'approximation de fonction par la méthode d'Euler explicite	8
2.6	Sémaphore d'exclusion mutuelle	12
2.7	Interblocage de sémaphores	12
2.8	Modèle pharmacocinétique physiologique	13
2.9	Logiciel GastroPlus	13
3.1	Diagramme de classe centré sur la structure d'une échelle	16
3.2	Hiérarchie d'entités	16
3.3	Diagramme de classe centré sur l'agencement des phénomènes et interactions à l'aide de l'intégrateur	17
3.4	Approximation du zéro d'une fonction par la méthode de Newton	20
3.5	Diagramme de classes centré sur l'ordonnanceur	22
3.6	Schéma de répartition des threads	23
3.7	Diagramme de classe du modèle multi-échelles	24
3.8	Diagramme de classe complet du modèle multi-échelles	24
4.1	Cascade de la coagulation sanguine	26
4.2	Cycle de γ -carboxylation de la vitamine K	28
4.3	Schémas réactionnels de premier ordre	30
4.4	Schémas réactionnels de second ordre	30
4.5	Espaces de disse entre les cellules du foie	35
4.6	Visualisation 3D de la distribution d'AVK dans l'organisme	35
4.7	Schéma réactionnel du modèle de temps de Quick	37
4.8	Valeurs de référence et réactions du modèle du temps de Quick	38
4.9	Impact du pas de temps sur le schéma d'intégration d'Euler explicite	39
4.10	Comparaison des schémas d'Euler explicite et implicite pour un pas de temps donné	39
4.11	Impact de l'ordonnancement synchrone ou asynchrone sur le schéma d'intégration d'Euler implicite	39

1 Introduction

Le travail de recherche présenté dans ce document s'établit dans la continuité des travaux effectués au CERV¹ par l'équipe *in virtuo*. Son objectif est de simuler des phénomènes complexes de manière plus naturelle que les simulations numériques traditionnelles, et surtout d'apporter des éléments de réponses là où les approches classiques échouent, grâce aux systèmes multi-agents. Un système complexe est souvent composé de phénomènes qui s'opèrent à des échelles d'espace et de temps différentes. Pour pouvoir appréhender le système dans sa globalité, il est nécessaire de le modéliser en faisant intervenir plusieurs niveaux de description, ainsi que plusieurs échelles de temps et d'espace. On parle alors de simulation multi-échelles dans laquelle l'état du système résulte de la superposition des phénomènes.

Chacun des phénomènes étant modélisé par un système d'équations différentielles, cette superposition implique l'utilisation de schémas d'intégration numérique. Or les performances de ces derniers sont fortement liées à la politique d'ordonnement des calculs. Le CERV a développé des méthodes de simulation multi-agents basées sur le cadencage asynchrone et chaotique des phénomènes. Cette méthode de simulation présente plusieurs avantages. Notamment, elle permet une plus grande efficacité du fait de la possibilité de choisir finement le pas de calcul de chaque phénomène. Elle permet également une intégration plus aisée dans une application interactive : en l'absence de synchronisation, l'action de l'utilisateur peut intervenir à n'importe quel moment. Enfin, du point de vue de la conception, cette méthode permet une plus grande autonomie de conception du modèle informatique [Tisseau and Harrouët, 2006]. Toutefois, les tentatives d'appliquer cette méthode sur des problèmes de simulation numérique complexe ont montré ses limites. L'asynchronisme ne permet semble-t-il pas l'utilisation de schémas implicites, pourtant indispensable pour concurrencer sérieusement les méthodes plus classiques [Béal et al., 2008].

De ce fait, notre proposition comporte deux points. Premièrement, nous étendons le modèle RéISCOP², actuellement utilisé au CERV pour la simulation *in virtuo*, en lui apportant une dimension « parallèle » afin de tirer parti des nouvelles technologies multi-processeurs pour simuler plusieurs échelles simultanément. Deuxièmement, nous remettons en question l'autonomie des phénomènes en introduisant un agent « intégrateur » qui a pour rôle de cadencer les calculs et qui permet de minimiser les erreurs dues à l'augmentation du pas de résolution des schémas implicites.

D'un point de vue applicatif, le domaine abordé est celui de la biologie, dans lequel l'utilisation d'agents réaction a déjà fait ses preuves [Kerdélo, 2006]. En particulier, nous avons conçu un modèle pharmacocinétique de distribution médicamenteuse. Ce modèle intègre les réactions, réversibles ou irréversibles, des médicaments avec des protéines de l'organisme, et la circulation du médicament dans les divers compartiments (sang, foie, reins, etc.).

L'organisation de ce document suivra le plan suivant : nous commencerons par faire un état de l'art des méthodes de simulation des systèmes complexes *in virtuo* ; nous proposerons ensuite un modèle générique pour la simulation multi-échelles et multi-phénomènes ; nous terminerons en démontrant la pertinence de ce modèle à travers une simulation de pharmacocinétique virtuelle appliquée aux antivitamines K, qui soignent les troubles de la coagulation sanguine.

1. Centre Européen de Réalité Virtuelle

2. Réification des Interactions ; Structure ; Constituants ; Organisations ; Phénomènes

2 Etat de l'art

Cet état de l'art présente les concepts que nous avons utilisés pour réaliser ce travail de recherche. Il est donc volontairement axé sur les travaux réalisés au CERV par l'équipe *in virtuo*.

2.1 Systèmes et simulation

2.1.1 Systèmes complexes

Un système est un « ensemble organisé de principes, de règles coordonnés de façon à former un tout » (définition du Larousse en ligne <http://www.larousse.fr/dictionnaire>).

Certains systèmes sont constitués d'un grand nombre d'entités en interaction. Ils sont qualifiés de complexes lorsqu'on ne peut les réduire à de « simples » formules mathématiques. Ainsi une réaction chimique, comme la dissolution d'un comprimé effervescent dans de l'eau, est simple car quelques équations permettent de décrire exactement l'évolution du système. Au contraire, sa diffusion dans un organisme est complexe car le métabolisme, la diversité des propriétés biochimiques et des réactions mises en œuvre, font que les équations ne suffisent plus à expliquer la totalité du système.

Etudier un système complexe revient donc à considérer un système dans lequel des entités interagissent. Ces relations, en altérant les comportements de ces entités, vont modifier la dynamique du système. Les entités sont le plus souvent hétérogènes de par leurs natures (*i.e.* phénomènes physiques, sociaux, etc.), leurs échelles, leurs interactions. De plus, de par leur grand nombre, elles échappent le plus souvent à notre compréhension. Il s'agit alors de modéliser le système, parfois grossièrement, et d'essayer d'en retirer de nouvelles connaissances.

Cependant aucune méthode formelle ne peut prouver l'exactitude d'un modèle. Il est alors nécessaire d'expérimenter le modèle afin de le valider en comparant les simulations avec les observations. C'est ce que propose l'équipe *in virtuo* au moyen des systèmes multi-agents.

2.1.2 Systèmes multi-agents

Une technique de modélisation possible des systèmes complexes est celle des systèmes multi-agents [Ferber, 1995], qui sont issus de l'intelligence artificielle. Elle se base sur l'émergence d'un comportement global dans le système, qu'on ne retrouve pas au niveau des entités qui le composent. Nous prendrons appui sur l'approche *Voyelles* pour présenter les systèmes multi-agents [Demazeau, 1995].

A-gents

Un agent est une entité autonome qui dispose de trois primitives comportementales. Il sait **percevoir** partiellement son environnement, sans en avoir une représentation totale. Cela lui permet de **décider** quel comportement il va adopter. A cette étape, on distingue deux types d'agents : on parle d'agent cognitif s'il est capable de planifier

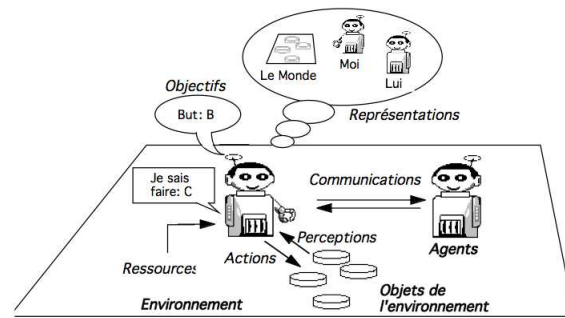


FIGURE 2.1 – Représentation imagée d'un système multi-agents [Ferber, 1995]

sa décision [Wooldridge and Jennings, 1994] et d'agent réactif si sa décision est un simple réflexe [Drogoul, 1993]. Pour finir, l'agent est capable d'**agir** sur son environnement potentiellement composé d'autres agents. Un nouveau cycle comportemental est alors démarré.

E-nvironnement

L'environnement est l'espace dans lequel évoluent les agents. Il peut être composé d'objets divers et d'autres agents. A l'échelle microscopique, il représente le médium d'interaction entre les agents et permet leur coordination à différentes échelles de temps. Il introduit les contraintes sur les relations inter-agents. A l'échelle macroscopique, il est une sorte de mémoire collective et met à disposition des agents des informations sur son état ou sur les lois physiques de l'environnement modélisé.

I-nteractions

Les interactions sont les moyens qu'ont les agents pour communiquer entre eux dans l'environnement. Ce sont les interactions qui sont à la base des différents comportements tels que la coopération, la compétition ou la coordination. Ce concept est un point-clé des systèmes auto-organisés.

O-rganisation

L'organisation est une propriété essentielle des systèmes multi-agents. Elle est définie comme étant la division des tâches et la distribution des rôles des agents. Ce sont les interactions à l'échelle inter-agents qui font l'organisation au niveau du système. La figure 2.1 illustre les « voyelles » vues jusqu'à présent.

U-tilisateur

J. Tisseau a étendu cette approche en 2001 en ajoutant la voyelle U pour désigner l'utilisateur [Tisseau, 2001]. En effet, l'intérêt de la simulation est de permettre à l'utilisateur d'interagir en temps réel avec les agents. Cette interaction peut se faire de plusieurs façons : soit par l'intermédiaire d'un avatar, un agent absent en temps normal dans le système, soit en prenant la place d'un agent du système. Dans le deuxième cas, l'utilisateur se substitue au processus de décision de l'agent remplacé et il peut ainsi évaluer son impact dans le système.

On retiendra que la modélisation multi-agents autorise la description d'un système à l'aide d'informations, d'agents et d'interactions plutôt que par des variables et des équations. Elle permet également au modèle d'être plus proche de la réalité. Tout comme un système complexe, un système multi-agents est un ensemble d'éléments organisés par des interactions, en constante évolution vis à vis de son environnement et qui ne dispose pas d'un contrôleur global. Dans ce système émerge un comportement qui est plus que la somme des individualités. De plus, l'autonomie des agents autorise une incrémentalité dans la modélisation d'un système complexe.

Ces constatations confirment que les systèmes multi-agents partagent de nombreuses propriétés avec les systèmes complexes. Le méta-modèle RÉISCOP permet d'appliquer efficacement cette approche pour leur modélisation.

2.1.3 RéISCOP : le paradigme multi-interactions

Le modèle générique RéISCOP a été proposé par [Desmeulles, 2006] pour permettre de simuler des phénomènes biologiques grâce aux systèmes multi-agents. Présentons rapidement les différents concepts de ce modèle représenté sur la figure 2.2.

Considérons un système biologique complexe. Chacun de ses sous-systèmes (appelé Organisations) est constitué d'éléments actifs (appelés Interactions) qui agissent sur des éléments passifs (les Constituants). L'ensemble de ces éléments passifs peuvent être manipulés par des Interactions appartenant à des Organisations différentes. Un point essentiel de ce modèle est que les Interactions sont des agents à part entière, possédant leurs connaissances et leur activité. C'est ce qui est appelé la *réification des interactions*. Ces Interactions agissent sur des Constituants précis. Ce sont les Phénomènes qui, lorsque les conditions nécessaires sont détectées, instancient les Interactions voulues entre des Constituants choisis. Les SMA¹ sont donc complétés par les SMI : *Systèmes Multi-Interactions*.

Cette approche originale a déjà fait ses preuves dans le cadre de la simulation de l'urticaire (figure 2.3) et de la coagulation sanguine [Kerdélo, 2006]. De plus, elle a été validée mathématiquement par [Redou et al., 2005] et [Redou et al., 2007].

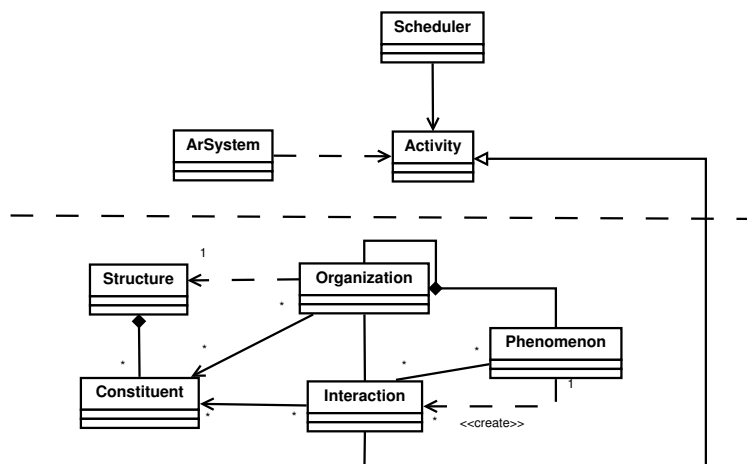


FIGURE 2.2 – Diagramme de classes UML du modèle générique RéISCOP [Desmeulles et al., 2009].

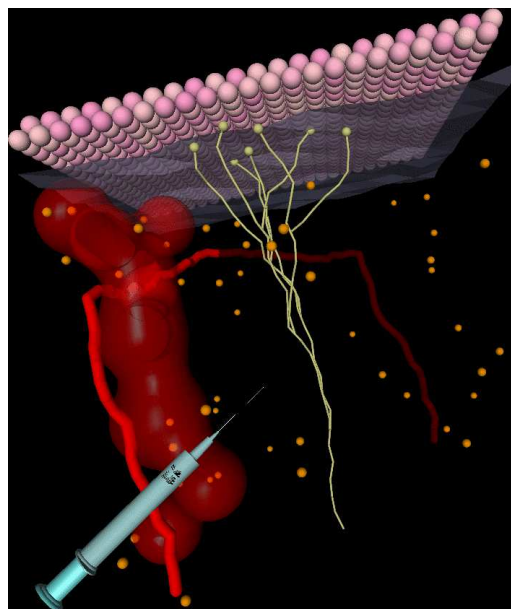


FIGURE 2.3 – Application *Derme in virtuo* : simulation de l'urticaire [Desmeulles, 2006].

RéISCOP est donc un outil très intéressant pour notre sujet d'étude. Cependant, certains points sont sujets à discussion.

Tout d'abord, la distinction *Organization / Constituent* n'est pas forcément évidente. Par exemple, un organe peut aussi bien être une organisation de cellules qu'un constituant d'un corps. De ce fait, si les hiérarchies d'*Organizations* semblent contribuer à la représentation de différentes échelles spatiales, cet aspect pourrait être amélioré. En effet, si l'on reprend l'exemple précédent et d'une simulation multi-échelle, les *Interactions* agissant uniquement sur des *Constituents*, un organe ne peut être considéré à la fois comme un individu et comme une *Organizations*.

Ensuite, RéISCOP a été conçu pour la plateforme de réalité virtuelle ARéVi², développée au CERV

1. Système multi-agents
2. Atelier de Réalité Virtuelle

[Reignier et al., 1998]. Ainsi, il est très fortement lié aux mécanismes internes de son support et souffre des mêmes lacunes. Premièrement, les applications ARéVi ne sont pas parallélisables, un défaut majeur dans l'objectif de simuler numériquement des systèmes multi-échelles très coûteux en temps de calcul. Deuxièmement, ARéVi a été conçu sous et pour Linux. Malgré un portage partiel récent vers Windows XP, il reste difficile d'exporter une application vers un autre système d'exploitation. De même, RéISCOP est dépendant de la maintenance d'ARéVi.

Pour finir, le problème des différentes échelles temporelles n'est abordé que par le choix de la période des activités des agents. Si cette méthode paraît être la plus naturelle, elle implique des contraintes sur le choix de ces pas de temps [Béal et al., 2008]. D'autres idées pourraient être explorées, comme l'application de coefficients variables. Par exemple, pour la diffusion de molécules d'un milieu vers un autre, des coefficients de diffusion différents permettraient de différencier des échelles de temps distinctes.

2.1.4 Ordonnements

Nous avons vu précédemment qu'un système multi-agents est composé par définition de plusieurs agents qui exécutent chacun leur comportement « perception-décision-action » par cycle. Nous allons maintenant détailler l'organisation du temps de calcul des agents au sein d'une simulation.

L'ordonneur est le programme chargé de faire progresser la simulation de l'instant t à l'instant $t+1$. Il doit également faire évoluer les agents en lançant leur cycle comportemental appelé **activité**, successivement. Au niveau du système, le cycle correspond à l'appel unique de l'ensemble des activités. La question de la synchronicité devient cruciale dès lors qu'on manipule des objets actifs. Pratiquement, nous distinguons deux modes d'ordonnement séquentiel des activités lors d'un cycle : le mode synchrone et le mode asynchrone [Harrouet, 2000].

Synchrone Un cycle d'ordonnement synchrone se déroule de la manière suivante :

perception : tous les agents perçoivent l'état de l'environnement de l'instant t

décision : les agents décident à partir des perceptions de l'instant t

action : les agents font des modifications sur l'environnement perceptibles uniquement à partir de l'instant $t+1$

Les perceptions d'un agent sont les mêmes, quel que soit son ordre d'exécution. Il n'y a donc pas de causalité entre les activités durant un cycle.

Asynchrone Lors d'un ordonnancement asynchrone, l'appel des activités conduit à la réalisation successive du cycle historiquement indivisible « perception-décision-action » de chaque agent. Dans ce cas, il existe un lien de causalité entre les différentes activités au sein d'un même cycle de simulation.

La comparaison synchrone/asynchrone est représentée par la figure 2.4.

La méthode asynchrone est plus adaptée dans notre cas pour plusieurs raisons. Premièrement, l'intérêt des simulations multi-agents est de pouvoir mettre en oeuvre des mécanismes comme la compétition entre les phénomènes. Avoir un lien de causalité entre les activités au cours d'un même cycle permet d'assurer la réalisation de ces mécanismes. Ensuite, l'asynchronisme permet de s'affranchir des problèmes des accès concurrents aux ressources telles que l'environnement. L'utilisation de solutions classiques comme les sémaphores, nécessaires dans le cas synchrone, risquerait de limiter l'autonomie tant désirée des agents.

Néanmoins, la causalité induite par l'asynchronisme peut amener une activité à être favorisée par rapport à une autre si la séquence de leur appel est invariable, ce qui risque d'introduire un biais dans la simulation. Une solution acceptable est de brasser les activités à chaque cycle. Pour être efficace, ce brassage doit assurer un tirage aléatoire équiprobable pour chaque activité. Bien entendu, il s'agit d'un tirage sans remise puisque les activités ne doivent être appelées qu'une et une seule fois par cycle. Ce type d'ordonnement est qualifié de « chaotique ». Une composante

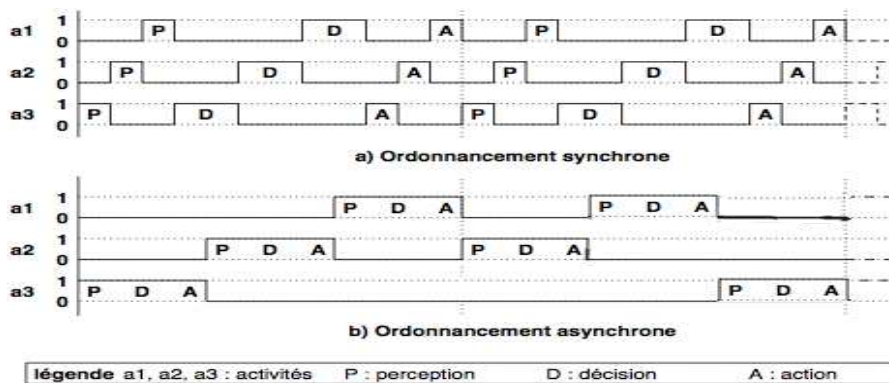


FIGURE 2.4 – Les chronogrammes illustrent les deux types d'ordonnement synchrone et asynchrone des agents [Desmeulles, 2006].

stochastique est donc introduite dans la simulation. De cette manière, elle n'est plus déterministe.

Plusieurs précautions doivent cependant être prises. Le biais éventuel ne s'annule qu'à partir d'un grand nombre de cycles. En effet, au premier cycle le choix d'une activité plutôt qu'une autre n'est pas du tout justifié et n'a même aucun sens. De plus, pour permettre à la simulation de se réaliser en temps réel, il faut s'assurer que la somme des temps d'exécution des activités est inférieure au pas de temps entre chaque cycle. Il faut donc trouver un compromis entre précision et puissance de calcul.

2.2 Simulations multi-phénomènes et multi-échelles

Certains phénomènes échappent à notre compréhension et doivent être modélisés de façon descriptive conformément à notre perception. Ils sont parfois si complexes qu'il est impossible de tenir compte de l'ensemble de leurs entités. D'autres sont bien connus et précisément modélisés. On a alors à faire face à plusieurs granularités de modèles (microscopique, mesoscopique, macroscopique). L'objectif est de pouvoir coupler les modèles dans une simulation multi-échelles [Béal et al., 2008].

Notre cadre applicatif est la cinétique biochimique qui est, comme beaucoup de phénomènes physiques, classiquement modélisée par un système d'EDO³. Celui-ci ne peut cependant être que très rarement résolu analytiquement dans le contexte. La simulation consiste alors à adopter une méthode numérique pour approximer la solution exacte.

2.2.1 Méthodes numériques

Dans le cas général de la résolution de systèmes d'EDO, les *problèmes de Cauchy* s'expriment classiquement sous la forme [Hairer et al., 1993] :

$$\begin{cases} y' = f(t, y(t)) \\ y(0) = y_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

Nous supposons que le problème de Cauchy (2.1) admet une unique solution sur un intervalle $[0, T]$ (T fini). Pour résoudre numériquement (2.1), la méthode naturelle est de découper l'intervalle $[0, T]$ en N intervalles, de longueurs non nécessairement identiques.

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

3. Équations Différentielles Ordinaires

Le principe de la résolution numérique d'un système d'EDO consiste à approcher les valeurs des solutions exactes $y(t_n)$ par des valeurs numériques y_n , au moyen d'itérations successives de pas d'intégration. Chaque pas consiste à passer de l'état y_n à l'état y_{n+1} en utilisant une méthode numérique. Ces méthodes sont appelées méthodes à un pas. Pour les présenter, nous prendrons comme exemple les méthodes d'Euler qui n'ont qu'un intérêt pédagogique de par leur faible précision.

Méthodes explicites

Les méthodes explicites sont les méthodes de résolution numérique de 2.1 qui peuvent s'écrire sous la forme

$$y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_f(t_n, y_n, h_n) \tag{2.2}$$

où la longueur h_n du n ème pas est

$$h_n = t_{n+1} - t_n \tag{2.3}$$

et $\Phi_f : [t_0, t_0 + T] \times \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction que l'on supposera continue.

Dans le cas de la méthode d'Euler explicite nous avons :

$$y_{n+1} = y_n + h_n f(t_n, y_n) \tag{2.4}$$

Comme indiqué précédemment, la résolution numérique d'un système d'EDO engendre forcément une erreur numérique représentée par la figure 2.5. Pour valider les calculs, celle-ci doit être estimée. A l'instant t_{n+1} , cette erreur peut-être décomposée en deux parties :

- **l'erreur de consistence** ϵ_n , correspondant à l'erreur qui vient d'être commise sur le pas de temps $[t_n, t_{n+1}]$

$$\epsilon_n = y(t_{n+1}) - [y(t_n) + h_n f(t_n, y(t_n))] \tag{2.5}$$

- **l'erreur globale** e_n qui provient de tous les pas de temps antérieurs

$$e_n = y(t_n) - y_n \tag{2.6}$$

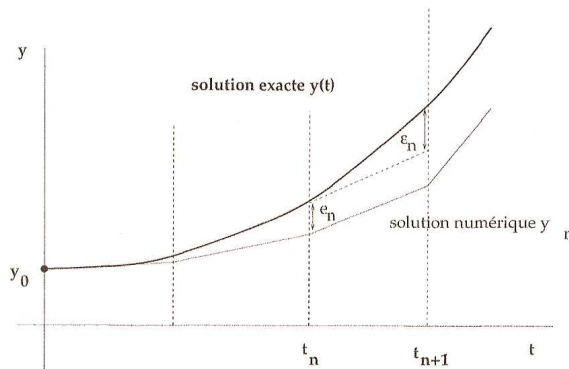


FIGURE 2.5 – Erreur d'approximation de fonction par la méthode d'Euler explicite [Le Bris, 2005].

Malgré ces erreurs, on peut montrer que le schéma est :

- **consistant** si $\sum_{n=0}^N |e_n|$ tend vers 0 quand h_n tend vers 0
- **stable** si e_n reste borné pour tout ϵ_n

Si une méthode est consistante et stable, on peut en déduire qu'elle est **convergente**

[Ascher and Petzold, 1998], c'est à dire que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \max_{0 \leq n \leq N} |e_n| = 0 \quad (2.7)$$

Le coût du schéma d'Euler explicite est simplement déterminé par les évaluations de la fonction f à chaque pas de temps. Economiser du temps de calcul revient donc à réduire N , à augmenter h_n . L'idée motrice pour accélérer la simulation est de se dire que quand on remarque que l'erreur qu'on commet est tolérable, on s'autorise pour les quelques pas de temps qui suivent un pas plus large, et quand au contraire, on décèle une erreur devenant dangereusement grande on raffine le pas de temps. On parle alors de stratégies de contrôle de pas. Le choix du pas est cependant soumis à certaines contraintes introduites ci-après.

Méthodes implicites

Nous avons vu que les méthodes explicites approximent l'accroissement de y_n à y_{n+1} par une évaluation de la dérivée au point de départ (t_n, y_n) . Les méthodes implicites approximent cet accroissement par une évaluation de la dérivée au point d'arrivée (t_{n+1}, y_{n+1}) . Nous avons donc :

$$y_{n+1} = y_n + h_n \Phi_f(t_n, h_n, t_{n+1}, y_{n+1}, h_{n+1}) \quad 0 \leq n \leq N - 1 \quad (2.8)$$

Voyons maintenant pourquoi ce type de méthode est utilisé.

La A -stabilité est une propriété imposée lorsque sur un certain intervalle on désire choisir un grand pas d'intégration h pour « gagner du temps ». On dit qu'une méthode est A -stable si

$$\forall h > 0, \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = 0 \quad (2.9)$$

pour toute équation (dite "test") $y' = -\lambda y(t)$ pour $\lambda > 0$ (2.10)

Si l'on introduit notre exemple suivant, le schéma d'Euler implicite :

$$y_{n+1} = y_n + h_n f(t_{n+1}, y_{n+1}) \quad 0 \leq n \leq N - 1 \quad (2.11)$$

Par l'équation suivante :

$$y_{n+1} = \prod_{k=0}^n \frac{1}{1 + \lambda h_k} y_0 \quad (2.12)$$

on peut montrer que $y_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow +\infty$ pour tout n indépendamment de h_n [Le Bris, 2005].

La méthode d'Euler implicite est donc A -stable, ce qui n'est pas le cas d'Euler explicite. On pourra ainsi prendre un grand pas de temps pour accélérer la résolution. En contrepartie, le calcul de y_{n+1} à partir de y_n revient à résoudre un système, non linéaire en général, à chaque itération. Dans l'évaluation du coût global de la méthode implicite, il faudra tenir compte du celui de chaque pas de temps en plus du nombre de pas.

Raideur d'un système d'équations différentielles

Lors de la résolution numérique d'un système d'EDO, la valeur du pas d'intégration h_n est dictée à la fois par la précision numérique souhaitée mais aussi par la stabilité. On dira que le système est **raide** si la stabilité de la méthode numérique employée induit une contrainte sur le pas de temps plus forte que l'exigence de précision. La raideur apparaît classiquement dans les problèmes où le système modélisé implique des échelles de temps multiples. Par exemple en cinétique biochimique, la raideur est fréquente dans les problèmes où les réactions ont des vitesses ayant des ordres de grandeur différents. Il faudra alors systématiquement adopter une méthode implicite.

Intégration et systèmes multi-agents

Avec une simulation par système multi-agent, le problème global est décomposé en sous-systèmes. Les agents résolvent chacun une partie du calcul, à des vitesses que nous souhaiterions adaptables et hétérogènes, pour simuler des phénomènes multi-échelles temporelles. Ces propriétés nous sont assurées par l'asynchronisme présenté précédemment. Avec cette méthode, les agents sont localement itérés puis leurs résultats sont superposés.

Cependant, l'approche asynchrone a des limites, notamment dans le cadre de simulations numériques complexes pour lesquelles des schémas de calcul implicites sont indispensable [Béal et al., 2008]. En effet, la résolution du système implicite introduit par le calcul de y_{n+1} à partir de y_n par un agent suppose que chaque autre agent a déjà réalisé sa partie du calcul global.

C'est pourquoi, pour nos travaux, nous nous limiterons aux systèmes additifs qui ont la propriété de pouvoir se résoudre dans un ordre indifférent. Par exemple, pour un système à deux agents (représentés par les fonctions f_1 et f_2) résolvant le schéma d'Euler explicite suivant

$$y_{n+1} = y_n + h_n \varphi_{f_1+f_2}(t_n, y_n, h_n) \quad (2.13)$$

on obtient équiprobablement [Redou et al., 2007] :

$$\begin{aligned} y_* &= y_n + h_n \varphi_{f_1}(t_n, y_n, h_n) \\ y_{n+1} &= y_{n*} + h_n \varphi_{f_2}(t_n, y_*, h_n) \end{aligned} \quad (2.14)$$

et

$$\begin{aligned} y_* &= y_n + h_n \varphi_{f_2}(t_n, y_n, h_n) \\ y_{n+1} &= y_{n*} + h_n \varphi_{f_1}(t_n, y_*, h_n) \end{aligned} \quad (2.15)$$

2.2.2 Méthodes de séparation d'opérateurs

Nous pourrions résumer la section précédente par « *utiliser des schémas implicites* ». Cependant, le coût de chaque pas de temps est lié au nombre de variables du système d'EDO. Ce cas n'est pas rare en cinétique chimique où on doit traiter parfois des centaines d'espèces et des milliers de réactions. Il nous faut donc une stratégie pour alléger les calculs. L'idée de la séparation d'opérateurs est de découpler les équations [Guibert, 2009]. On pourra ainsi réaliser l'intégration en plusieurs étapes.

Prenons le cas simple où :

$$\frac{dz}{dt} = Cz = Az + Bz \quad (2.16)$$

La méthode de séparation la plus naturelle est de résoudre sur chaque pas de temps de longueur $[n\Delta t, (n+1)\Delta t]$ les deux sous-systèmes :

$$\begin{cases} \frac{dz^*}{dt} &= & Az^* \\ z^*(n\Delta t) &= & z(n\Delta t) \end{cases} \quad (2.17)$$

$$\begin{cases} \frac{dz^{**}}{dt} &= & Bz^{**} \\ z^{**}(n\Delta t) &= & z^*((n+1)\Delta t) \end{cases} \quad (2.18)$$

Typiquement, chaque pas de temps Δt ne sera pas une avancée globale pour le système mais deux avancées locales pour les deux sous-systèmes constitués l'un par les variables évoluant lentement, l'autre par les variables évoluant rapidement. Ainsi le pas de temps Δt sera choisi grand : on intégrera la partie raide du système en un seul pas et l'autre partie pourra être intégrée avec un schéma explicite en divisant le pas Δt en plusieurs δt [Le Bris, 2005]. L'analyse montre également qu'il est préférable d'intégrer d'abord l'opérateur lent puis l'opérateur rapide de façon à avoir une meilleure borne sur l'erreur [Le Bris, 2005]. Par ailleurs, la division du problème induit une **erreur de décomposition** que l'on pourra réduire en décomposant les pas de temps des sous-systèmes.

On remarque que cette méthode se rapproche de la simulation par multi-agents par le découpage du problème global en sous-problèmes. La différence se trouve dans le fait qu'ici les calculs se font de manière synchrone. Il pourrait s'agir d'une piste pour le problème entre l'asynchronisme et les schémas implicites exposé dans la section précédente.

2.2.3 Parallélisation

Principes

Un ordinateur mono-processeur ne peut exécuter les instructions que l'une après l'autre, passant éventuellement d'un processus à un autre via des interruptions en simulant le multitâche. Aujourd'hui, les machines multi-processeurs / multi-cœurs permettent d'effectuer des calculs en parallèle. Un des enjeux majeurs de l'informatique moderne est de réussir à tirer profit des récentes architectures parallèles. Pour ce faire, il faut que les applications soient écrites de façon à ce qu'elles soient divisées en plusieurs tâches qui puissent être exécutées relativement indépendamment les unes des autres. Le programme doit donc être écrit suivant le paradigme de la programmation concurrente, une méthode de programmation utilisant des mécanismes formalisés [Culler et al., 1998], fournis par exemple par les bibliothèques libres POSIX Threads et OpenMP. Le système d'exploitation doit ensuite répartir ces tâches sur les différentes unités de calcul à sa disposition.

Mécanismes de synchronisation

La division d'un programme en tâches accélère le traitement dans la plupart des situations même si certaines tâches doivent attendre la résolution d'une autre, concurrente sur une ressource par exemple, pour continuer à s'effectuer. Si l'on prend l'exemple d'un programme composé de deux tâches qui doivent imprimer deux documents différents, il faut empêcher au système d'exploitation de passer d'une tâche à l'autre sous peine d'obtenir un patchwork.

Pour résoudre ce genre de problème, on doit utiliser un verrou, ou sémaphore, d'exclusion mutuelle afin de bloquer tous les processus tentant d'accéder à une donnée critique, puis de libérer la ressource pour les processus en attente. Les opérations entre le blocage et la libération du sémaphore sont exécutées de façon atomique. La figure 2.6 illustre ce mécanisme.

Cependant, ce genre de mécanisme doit être utilisé avec beaucoup de précaution. Par exemple, si deux tâches doivent chacune lire et écrire dans deux variables et qu'elles y accèdent en même temps, cela doit être fait avec précaution. En effet, la première tâche verrouille la première variable pendant que la seconde tâche verrouille la seconde, les deux tâches seront mises en sommeil. Il s'agit là d'un cas d'interblocage (figure 2.7).

Nombre de tâches

Plus le nombre de tâches est élevé dans un programme, plus ce programme passe son temps à effectuer des verrouillages. Ce phénomène est appelé le ralentissement parallèle. De plus, sur un même processeur ou cœur, si plusieurs tâches sont présentes, le système d'exploitation passera son temps à changer de tâche courante, la tâche

Thread A	Thread B
1A: Verrouiller la variable V	1B: Verrouiller la variable V
2A: Lire la variable V	2B: Lire la variable V
3A: Add 1 à la variable V	3B: Add 1 à la variable V
4A: Écrire la variable V	4B: Écrire la variable V
5A: déverrouiller la variable V	5B: déverrouiller la variable V

FIGURE 2.6 – Sémaphore d'exclusion mutuelle.

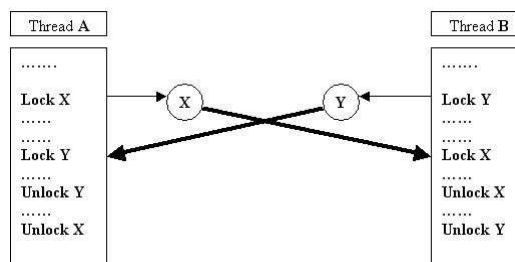


FIGURE 2.7 – Interblocage de sémaphores.

mise en sommeil pouvant garder le verrou sur sur donnée requise dans une tâche parallèle. Autrement dit, lorsque le nombre de tâches augmente trop, la programmation concurrente ne permet plus d'augmenter la vitesse d'exécution du programme. D'une manière générale, on constate que le nombre idéal de tâches exécutées en parallèle est le même que le nombre de cœurs ou de processeurs dont on dispose.

2.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique peut être définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme (Dictionnaire illustré des termes de médecine - 29^{ième} édition). Plus généralement, elle est l'enchaînement et la superposition des phénomènes suivants [Leblanc et al., 1990] :

Absorption

Le principe actif traverse les membranes biologiques du site d'absorption (peau, tube digestif, paroi du rectum) pour pénétrer la circulation sanguine.

Distribution

Le principe actif peut se lier aux protéines du sang et se diffuser dans les tissus. Il arrive également que la substance active s'accumule dans certains organes et devienne toxique.

Métabolisme

Le médicament est transformé par le système enzymatique de l'organisme, en particulier au niveau du foie et des reins. Les métabolites ainsi produits sont soit réabsorbés soit éliminés.

Élimination

Lorsqu'elle est présente dans la circulation générale, la substance active du médicament a tendance à être évacuée par l'organisme par excrétion et/ou métabolisation.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'une substance active apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et l'aspect physique du médicament (gellule, solution buvable, etc.), et d'adapter les posologies, *i.e.* les doses, pour son utilisation future.

La multitude d'entités en interaction dans un organisme vivant en fait évidemment un système complexe. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les réactions biochimiques offrent un cadre idéal pour l'étude des phénomènes multi-échelles. C'est pourquoi notre intérêt s'est porté sur ce domaine de la biologie. Notre ambition est de proposer un modèle générique pour la pharmacocinétique virtuelle pour la conception d'applications dont le but serait de contribuer à la conception de nouveaux traitements.

2.3.1 Modèles pharmacocinétiques

Les divers aspects du devenir du principe actif peuvent être décrits à l'aide d'équations mathématiques [Jacomet, 1989]. Celles-ci constituent le modèle pharmacocinétique. Ce modèle permet l'analyse de données de pharmacocinétique ou la prédiction de propriétés pharmacocinétiques. Deux types de modèles sont principalement utilisés aujourd'hui pour l'élaboration de médicaments.

Modèles compartimentaux

Dans les modèles pharmacocinétiques compartimentaux, l'organisme est modélisé par un ensemble de compartiments qui ne sont pas nécessairement identifiés à un organe précis, mais à des groupes d'organes et de tissus présentant les mêmes propriétés telles que le débit sanguin ou les affinités biochimiques [Leblanc et al., 1990]. Il s'agit d'une représentation très simplifiée de la complexité de du corps humain, mais elle facilite l'écriture des EDO décrivant les transferts du principe actif entre les compartiments. Elle permet également d'identifier les constantes des vitesses d'absorption, de distribution et d'élimination du médicament.

Modèles physiologiques

Le principal inconvénient du modèle pharmacocinétique compartimental est que les compartiments ne réfèrent pas à des entités anatomiques et physiologiques précises. En effet, il peut être intéressant de faire intervenir les données comme la taille de l'organe, son débit sanguin, la perméabilité des membranes, etc., dans les équations plutôt que de simplement grouper les tissus ayant des propriétés semblables. C'est ce que proposent les modèles physiologiques (figure 2.8), ou PBPK⁴ [Thomas et al., 1996], qui sont plus proches de la réalité anatomique, et qui permettent de calculer des concentrations vraisemblables des espèces chimiques dans les organes [Bonvallot and Dor, 2002]. S'ils ne permettent pas à eux seuls de valider l'efficacité et la non nocivité d'un médicament, ils peuvent néanmoins faciliter l'extrapolation des données expérimentales animales chez l'homme et favorisent l'identification des variables physio-pathologiques pouvant modifier la cinétique de celui-ci.

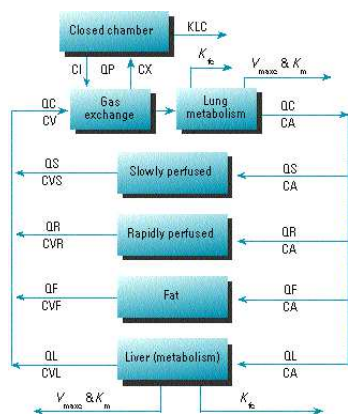


FIGURE 2.8 – Modèle pharmacocinétique physiologique illustrant les principaux organes de distribution et d'excrétion [Leblanc et al., 1990].

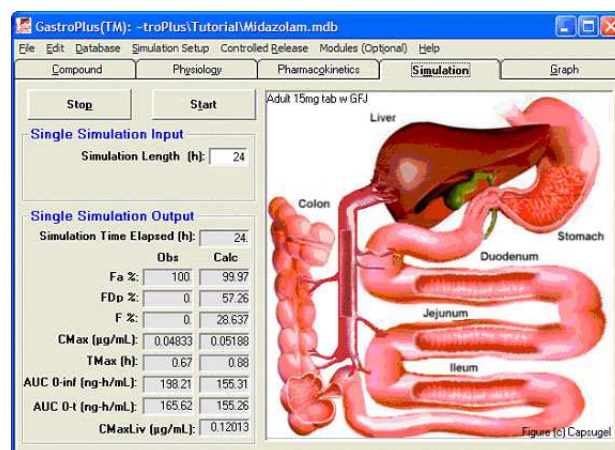


FIGURE 2.9 – Simulation *in silico* de pharmacocinétique gastro-intestinale par le logiciel GastroPlus (Simulations Plus)

2.3.2 Expérimentations

in vivo, in vitro, in silico, in virtuo

L'étude des systèmes biologiques complexes est un véritable défi scientifique, qui passe inéluctablement par l'expérimentation [Bernard, 1865]. Le premier type d'expérimentation des systèmes biologiques est historiquement l'expérimentation *in vivo* qui utilise un modèle vivant, e.g. animal ou humain, pour tester différentes hypothèses. Les expériences *in vitro* ont ensuite pris part à cette quête de la compréhension des systèmes biologiques complexes, principalement par le biais de modèles en éprouvettes ou en tubes à essai.

Depuis quelques années, la biologie connaît une révolution numérique [Roux, 2009]. En effet, des progrès technologiques ont résulté une explosion de données que seule l'informatique est à même de traiter. La notion de calcul *in silico* [Sieburg, 1990] a alors été introduite. Celle-ci entreprend l'élaboration *a priori* d'un modèle mathématique, qui est ensuite simulé numériquement sur ordinateurs, pour aboutir à l'extrapolation *a posteriori* des différents résultats. Dans le cas de la pharmacocinétique, les équations différentielles de transfert entre compartiments sont entrées dans l'ordinateur qui résout numériquement le système. Par exemple, le logiciel GastroPlus de Simulation Plus rend ce type de service en permettant de suivre l'évolution de la concentration du médicament dans les différents compartiments (figure 2.9).

Cependant, cette méthode prive l'expert de manipuler le modèle. Plus récemment, la possibilité d'interagir avec un programme en cours d'exécution a ouvert la voie à une véritable expérimentation *in virtuo* des modèles numériques. Il est désormais possible de perturber le modèle en cours de simulation, de modifier dynamiquement les conditions aux limites, de supprimer ou d'ajouter des éléments. Ce qui confère aux modèles numériques un statut de maquette virtuelle, infiniment plus malléable que les modèles *in silico*. Ces avantages sont d'autant plus évidents pour les systèmes biologiques pour lesquelles des notions telles que l'éthique doivent être prises en compte.

Notre objectif est de fournir au biologiste la possibilité de manipuler à loisir son modèle pharmacocinétique dans un laboratoire virtuel, qui représenterait un support de réflexion et d'échange inter-disciplinaire pour les experts.

2.4 Bilan

Notre ambition est de proposer un modèle générique pour les simulations de systèmes complexes multi-échelles *in virtuo*. Ainsi, ce chapitre a pourvu un état de l'art des méthodes informatiques utilisées pour ces simulations.

Tout d'abord, nous avons constaté que les systèmes multi-agents semblent particulièrement adaptés à l'étude des systèmes complexes. En effet, afin de simuler un système complexe, les agents peuvent personnifier ses entités, mais aussi ses phénomènes et interactions en introduisant le paradigme SMI. Le méta-modèle RéISCOP sera la base de nos travaux. De plus, l'adoption d'un ordonnancement asynchrone chaotique des activités nous donne la possibilité d'ajuster les pas de temps de chacune d'entre elles ainsi qu'un lien de causalité entre les phénomènes.

Ensuite, une comparaison des méthodes numériques pour la simulation multi-phénomènes nous a montré que l'utilisation de schémas implicites est plus indiquée car elle permet d'augmenter le pas de résolution. La parallélisation est aujourd'hui une condition *sine qua non* pour réaliser des simulations performantes, pour peu que l'on puisse diviser les programmes en tâches indépendantes.

Enfin, nous avons choisi comme cadre applicatif la pharmacocinétique, car la cinétique biochimique et les systèmes complexes tels que les organismes vivants sont source de phénomènes multi-échelles. Ajoutons qu'aujourd'hui, aucune application ne propose au biologiste de manipuler son modèle en cours de simulation.

Nous allons maintenant détailler notre proposition dans un troisième chapitre.

3 Proposition d'un modèle générique pour les simulations multi-échelles

De nombreux problèmes relevant des systèmes complexes (e.g. physique, mécanique, biochimie), font apparaître plusieurs échelles d'espace ou de temps. Elles peuvent également être des échelles d'observation ou de description des divers phénomènes étudiés. Le traitement numérique efficace de tels problèmes nécessite une approche spécifique. Une des difficultés majeures, outre la puissance de calcul nécessaire pour la résolution numérique, est de parvenir à coupler les différentes échelles de simulation afin d'obtenir un état global du système.

C'est pourquoi nous proposons ici un modèle générique pour la simulation *in virtuo* des systèmes multi-échelles. Le contexte de l'équipe *in virtuo* et plus généralement du CERV nous incite à utiliser une approche multi-agents et plus particulièrement le paradigme multi-interactions introduit par le modèle RéISCOP [Desmeulles, 2006]. À partir de cela, nous apportons quelques modifications au modèle d'origine et nous l'étendons pour le support de multiples échelles.

Ce chapitre est alors construit de la manière suivante. Tout d'abord, nous détaillons notre conception d'une échelle isolée. Les entités, interactions et phénomènes qui la composent sont exposés dans cette première partie. Nous introduisons également un nouveau type d'agent, l'agent intégrateur, qui doit pallier les problèmes de stabilité induits par l'asynchronisme. Ensuite, nous présentons les méthodes d'ordonnements des éléments actifs au sein d'une échelle. Enfin, une deuxième partie traitera de la possibilité de simuler plusieurs échelles parallèlement et de leurs mécanismes de couplage.

3.1 Modélisation d'une échelle

3.1.1 Une hiérarchie d'entités en interaction

Comme nous l'avons vu précédemment, un système complexe est composé d'une multitude d'entités (figure 3.1). Dans une approche agent classique, elles sont chacune représentées par un agent autonome évoluant dans un environnement, grâce au cycle « perception - décision - action ». On qualifie ce type de modélisation d'« individu-centrée ». La vitesse d'exécution d'une simulation est généralement fonction du nombre de ces entités (tout dépend de leurs calculs), ce qui pose problème pour les systèmes que nous étudions.

Le paradigme multi-interactions permet de réduire le nombre d'entités actives en réifiant, c'est-à-dire en « objectifiant », les interactions du système et en les dotant d'un comportement. On constate au moins deux avantages à cette méthode. Tout d'abord, cela permet au modélisateur de se placer à un niveau de modélisation plus macroscopique tout en conservant l'intérêt d'une architecture individu-centrée et orientée agent. De plus, l'état de l'art a montré que les interactions entre entités sont le plus souvent décrites comme un système d'équations différentielles. Le modélisateur

est donc plus à même de décrire le comportement de l'interaction plutôt que ceux des entités. Ensuite, le nombre d'objets actifs dans la simulation diminue. Par exemple, au lieu de considérer deux molécules qui font chacune l'action de réagir avec l'autre, on introduit un agent **réaction** qui se charge de calculer l'interaction une seule fois et de l'appliquer sur les protagonistes. L'agent n'est donc plus l'entité mais l'interaction.

Cependant, comme nous le verrons plus tard, l'autonomie d'exécution de l'agent interaction peut compromettre la stabilité du système dans le cadre d'une simulation asynchrone et de l'utilisation de schémas d'intégration implicites. C'est pourquoi, nous nous éloignons du modèle de base en le privant sa capacité à s'activer seul, tout en gardant inchangé le concept de réification. Ainsi les primitives de perception, de décision et d'action de l'agent interaction sont conservées. Le nouveau mécanisme d'activation sera présenté par la suite.

Nous apportons également une autre modification à RéISCOP en fusionnant les notions de *Constituant* et d'*Organisation* en une seule classe *Entity*. On peut en effet considérer qu'un organe est constitué de cellules mais aussi qu'il est un constituant du corps. Les entités sont ensuite agencées en hiérarchie. Ainsi, comme le montre la figure 3.2, une entité peut contenir des entités, qui peuvent elles-mêmes contenir des entités, etc. L'ajout de cette hiérarchie entre les entités paraît de plus indispensable dans le cas de l'étude de plusieurs échelles spatiales.

Nous nous sommes cependant posé la question du sort des sous-entités lors de la disparition de leur super-entité. Là où RéISCOP suggère que la suppression de l'*Organisation* n'implique pas celle de ses *Constituants*, nous considérons qu'il appartient au modélisateur de décider de leur avenir. En effet, si aucune interaction n'est prévue pour gérer ces éléments, ils n'ont plus de raison d'être dans le système.

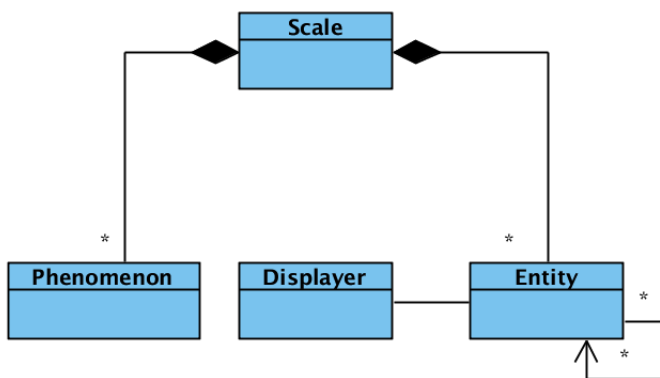


FIGURE 3.1 – Diagramme de classe centré sur la structure d'une échelle

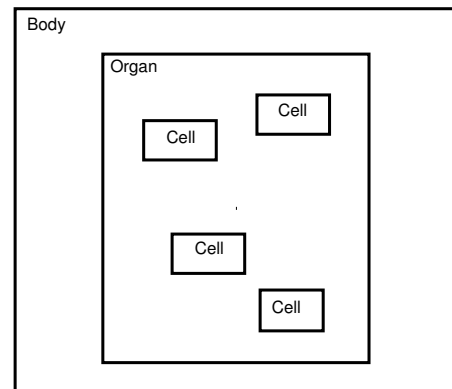


FIGURE 3.2 – Exemple de hiérarchie d'entités

Pour finir, nous avons la volonté de nous affranchir de toute dépendance à une plateforme de réalité virtuelle. RéISCOP utilise ARéVi tant pour ses mécanismes internes que pour ses possibilités de représentation des entités en 3D. Pour compenser la perte de cet outil, nous ajoutons au modèle un agent *Displayer*. En effet, les entités étant passives, elles ne peuvent pas mettre à jour leur représentation toute seule. Un agent *Displayer* par entité permet en outre de choisir sa période de rafraîchissement et ainsi de dissocier la représentation du reste des calculs.

3.1.2 Les phénomènes

Les interactions entre les entités d'une échelle vont les faire évoluer au cours de la simulation. Cette évolution peut conduire à une situation qui nécessite l'émergence de nouvelles interactions. Il faut alors ajouter à l'échelle des règles définissant les conditions d'apparition d'une nouvelle interaction.

On considère qu'une interaction est la manifestation particulière d'un phénomène. La règle d'apparition est donc réifiée à son tour et devient l'agent *Phenomenon*. Ainsi, le cycle « perception - décision - action » du phénomène

consiste à scruter l'état des entités, en déduire la nécessité de nouvelles interactions, et à les instancier si besoin. Reprenons l'exemple de la réaction bimoléculaire. Le phénomène *ReactionPhenomenon* énumère les entités présentes. Il vérifie que les deux molécules concernées par la réaction sont effectivement en concentrations suffisantes et choisit d'instancier ou non une nouvelle *ReactionInteraction*. La figure 3.3 montre l'intégration de la classe *Phenomenon* dans le modèle.

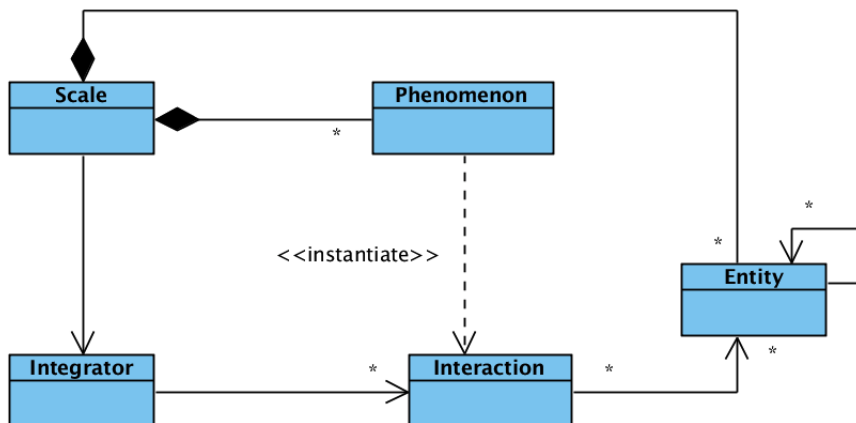


FIGURE 3.3 – Diagramme de classe centré sur l'agencement des phénomènes et interactions à l'aide de l'intégrateur

3.1.3 L'agent intégrateur

Comme nous l'avons vu dans l'état de l'art, de nombreux phénomènes sont décrits à l'aide de systèmes d'équations différentielles. Ces systèmes sont en général difficilement résolubles analytiquement. On a alors besoin de méthodes numériques pour les résoudre pas à pas et ainsi faire évoluer l'état du monde au cours de la simulation. Cependant, l'utilisation de systèmes « interaction-centrés » nous contraint à adopter des schémas d'intégration explicites. En effet, chaque interaction intègre indépendamment sa partie du calcul global sur le système. Or l'utilisation d'un schéma implicite implique que l'ensemble des autres interactions aient déjà effectué cette même action, puisque l'on considère la dérivée au point d'arrivée. Les interactions étant indépendantes, elles n'ont pas la capacité de savoir si c'est effectivement le cas. De plus, cela ne serait pas souhaitable car on perdrait ainsi l'autonomie de conception du modèle.

C'est pourquoi nous avons retiré l'autonomie d'exécution des interactions. Notre idée est d'extraire la partie intégration de chaque interaction et de la réifier en un objet actif unique au sein de l'échelle. Il sera chargé d'ordonner les calculs et de faire évoluer l'état du système. Dans notre modèle, ce rôle est rempli par l'agent **intégrateur**. En connaissant toutes les interactions en présence, il contrôle la justesse des calculs ainsi que leur application sur les entités. Nous pouvons par exemple imposer une borne sur l'erreur commise par le calcul de l'interaction.

L'ordonnement des calculs et leur application correspondent au cycle « perception - décision - action » de l'agent intégrateur. On peut distinguer deux approches différentes pour leur mise en place.

Synchrone

L'intégrateur demande à toutes les interactions de calculer leur dérivée, c'est à dire leur impact sur le système sur le pas de temps courant (perception). Ces résultats ne sont appliqués (action) qu'une fois qu'ils ont tous été collectés, suivant le schéma d'intégration choisi (décision). Ainsi l'état du monde perçu par chacune des interactions est le même.

Asynchrone

L'intégrateur demande à une interaction de calculer sa dérivée (perception). Le résultat est appliqué (action) tout de suite selon le schéma d'intégration de l'intégrateur (décision). Il passe ensuite à une autre interaction, et ainsi de suite jusqu'à les avoir toutes traitées. L'état du monde perçu par chacune des interactions est différent. Les interactions sont sélectionnées au hasard ou non selon que l'on ait choisi le mode chaotique ou pas.

Si l'on choisit d'ordonner les interactions de façon synchrone au sein de l'intégrateur, on peut se permettre d'utiliser des schémas d'intégration implicites. En effet, le contrôle exercé par l'intégrateur permet de garantir la cohérence des calculs tout en conservant l'autonomie de conception apportée par les systèmes multi-agents et le paradigme multi-interactions. Ainsi nous avons la possibilité d'augmenter le pas de temps de l'intégrateur et de converger vers une solution plus stable, au risque d'obtenir une simulation légèrement plus déterministe. Cet aspect est compensé par la dynamique du système et l'autonomie des phénomènes. Nous avons cependant conservé un mode asynchrone pour les systèmes pour lesquels l'utilisation de schémas implicites n'est pas nécessaire.

Dans les deux cas, une fois qu'une interaction a appliqué son résultat sur les entités qui la concerne, elle peut notifier à l'intégrateur que sa présence n'est plus nécessaire si les conditions à sa réalisation ne sont plus d'actualité. Ainsi nous nous assurons une économie de temps de calcul.

Nous allons maintenant détailler le fonctionnement des différents intégrateurs que nous avons implémentés à travers les schémas d'intégration décrits dans l'état de l'art. Rappelons que ces méthodes n'ont qu'un intérêt pédagogique de par leur faible précision.

3.1.4 Méthodes de résolution de systèmes d'équations différentielles

Dans les simulations *in virtuo*, on considère que c'est la superposition des interactions qui transforme l'état du monde. L'équation suivante montre comment est calculée la modification à appliquer à l'état courant pour obtenir l'état futur du système :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} f_1(t, y_1^t, \dots, y_m^t) \\ \vdots \\ f_m(t, y_1^t, \dots, y_m^t) \end{pmatrix} \Leftrightarrow Y'(t) = F(t, Y(t)) \quad (3.1)$$

où F est une fonction que l'on souhaite approximer et Y l'état du monde, c'est-à-dire celui de ses entités, et m leur nombre.

Par exemple avec le schéma d'Euler implicite, on obtient :

$$Y_{n+1} = Y_n + h_n F(t_{n+1}, Y_{n+1}) \quad (3.2)$$

Ainsi, les fonctions f_1, \dots, f_m correspondent aux fonctions de calcul des dérivées des interactions.

D'autres schémas plus précis ont également été implémentés, comme les méthodes de Runge-Kutta [Demailly, 2006]. Elles reposent sur le principe de décomposition du pas de temps. Une première estimation de la solution est calculée sur une partie du pas de temps et est utilisée pour calculer une seconde estimation, plus précise, et ainsi de suite. Dans le cas de la méthode de Runge-Kutta explicite d'ordre 4, nous avons :

$$Y_{n+1} = Y_n + \frac{h_n}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (3.3)$$

où

$$\begin{cases} k_1 = F(t_n, Y_n) \\ k_2 = F(t_n + \frac{h_n}{2}, Y_n + \frac{h}{2}k_1) \\ k_3 = F(t_n + \frac{h_n}{2}, Y_n + \frac{h}{2}k_2) \\ k_4 = F(t_n + h_n, Y_n + h_n k_3) \end{cases} \quad (3.4)$$

Son utilisation par l'intégrateur implique la nécessité pour les interactions de pouvoir créer une version locale du système sur laquelle appliquer les dérivées intermédiaires. Cette copie n'a pas besoin d'être complète puisqu'une interaction ne s'occupe que d'une partie des entités. Une gestion fine de la mémoire est indispensable car plusieurs copies sont créées par pas de temps.

L'algorithme général de l'intégrateur est le suivant :

Algorithme 1

Entrées : x_0 une valeur initiale, ϵ la précision désirée, P_0 le nombre maximal d'itérations, f un schéma d'intégration

Sorties : Une valeur approchée x_{n+1} ou un message d'échec.

```

1:  $p \leftarrow 1$ 
2: Tant que  $p \leq P_0$  Faire
3:    $x_{n+1} \leftarrow f(x_0)$ 
4:   Si  $|x_{n+1} - x_0| \leq \epsilon$  Alors
5:     Retourner  $x_{n+1}$ 
6:   Fin si
7:    $p \leftarrow p + 1$ 
8:    $x_0 \leftarrow x_{n+1}$ 
9: Fin Tant que
10: Afficher La méthode a échoué après  $P_0$  itérations.

```

Nous voyons ici que nous avons la possibilité de définir la borne sur l'erreur que l'on juge acceptable pour garantir la stabilité de la simulation ainsi que le nombre maximal d'itérations à effectuer. Nous n'avons pas encore défini de méthode de choix optimale pour ces critères. En effet, s'ils sont mal adaptés, ils risquent de causer le blocage complet de la simulation. Une piste serait de développer une méthode de mise à jour dynamique de ces valeurs en cours de simulation. Par exemple, on pourrait s'autoriser un ϵ plus important si l'on constate que le nombre d'itérations nécessaire pour obtenir une solution acceptable est bien en dessous du nombre maximal que l'on a donné. Ou au contraire, on pourrait augmenter ce nombre maximal si l'on constate qu'il n'est plus assez élevé pour suffisamment diminuer l'erreur.

Nous n'avons jusque là présenté que des méthodes explicites pour lesquelles le calcul de F est immédiat mais peu précis. L'état de l'art a montré que pour obtenir une meilleure stabilité avec un pas de temps plus important, l'utilisation de schémas implicites était incontournable. Cependant, en introduisant Y_{n+1} des deux côtés de l'équation, on se ramène à une résolution d'un système non linéaire à chaque itération, ce qui a un coût non négligeable en temps de calcul. La méthode de Newton détaillée ci-après permet la résolution de ce type de système de manière efficace.

Méthode de Newton

La méthode de Newton [Dedieu, 2006] est une méthode itérative pour la détermination approchée des zéros d'une fonction dérivable φ . Le zéro de la tangente à la courbe et l'ancienne valeur approchée donnent la nouvelle approximation. Ceci est illustré par la figure 3.4. Cette méthode permet d'obtenir, en général, une meilleure stabilité.

On cherche donc à résoudre une équation du type $\varphi(X) = 0$.

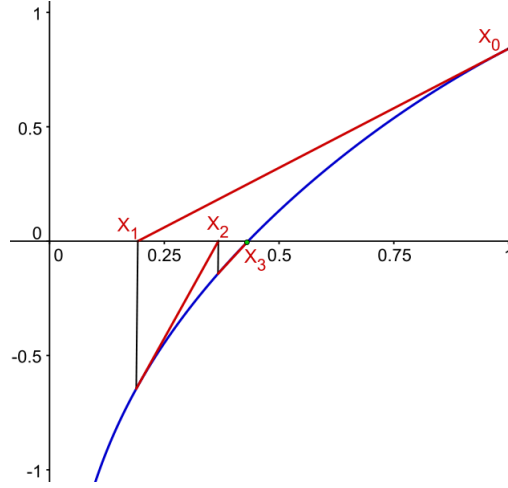


FIGURE 3.4 – Approximation du zéro d'une fonction par la méthode de Newton

Si l'on reprend le schéma d'Euler implicite donné par l'équation 3.2, on obtient

$$Y_{n+1} - Y_n - h_n F(t_{n+1}, X) = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \varphi(Y_{n+1}) = 0 \quad (3.5)$$

et ainsi

$$\varphi(X) = X - Y_n - h_n F(t_{n+1}, X) \quad (3.6)$$

où $X = Y_{n+1}$ est la racine.

On pose

$$X_0 = Y_n \quad (3.7)$$

et pour $p \geq 0$:

$$X_{p+1} = X_p - (J_\varphi(X_p))^{-1} \varphi(X_p) \quad (3.8)$$

où $J_\varphi(X_p)$ est la matrice jacobienne associée à $\varphi(X)$ à l'instant p que l'on doit inverser à chaque pas de temps. Cette matrice est composée de la façon suivante

$$J_\varphi(X) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \varphi_1}{\partial x_1}(X) & \dots & \frac{\partial \varphi_1}{\partial x_m}(X) \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial \varphi_m}{\partial x_1}(X) & \dots & \frac{\partial \varphi_m}{\partial x_m}(X) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - h_n \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(t_{n+1}, X) & -h_n \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(t_{n+1}, X) & \dots & -h_n \frac{\partial f_1}{\partial x_m}(t_{n+1}, X) \\ -h_n \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(t_{n+1}, X) & 1 - h_n \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(t_{n+1}, X) & \dots & -h_n \frac{\partial f_2}{\partial x_m}(t_{n+1}, X) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -h_n \frac{\partial f_m}{\partial x_1}(t_{n+1}, X) & -h_n \frac{\partial f_m}{\partial x_2}(t_{n+1}, X) & \dots & 1 - h_n \frac{\partial f_m}{\partial x_m}(t_{n+1}, X) \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

dans laquelle on approxime les dérivées partielles en utilisant

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t_{n+1}, x_1^p, \dots, x_m^p) \approx \frac{f_i(t_{n+1}, x_1^p, \dots, x_j^p + k, \dots, x_m^p) - f_i(t_{n+1}, X_p)}{k} \quad (3.10)$$

De même que pour les méthodes du point fixe, on stoppe la récurrence quand

$$\|X_{p+1} - X_p\| \leq \epsilon \quad (3.11)$$

où ϵ est la borne sur l'erreur.

On a alors

$$Y_{n+1} = X_{p+1} \quad (3.12)$$

Nous avons vu que dans une simulation, les objets actifs peuvent être de trois types : les agents *Displayer*, les agents *Phenomenon* et l'agent *Integrator*. Tout comme les interactions sont manipulées par l'intégrateur, nous avons besoin pour ces objets d'un ordonnanceur qui aura pour rôle de faire avancer le temps de la simulation.

3.1.5 Ordonnanceurs

Dans les articles présentant les applications orientées agents pour la biologie [Parisey et al., 2007], la question de l'ordonnement des activités des agents est le plus souvent éludée car on considère que le modèle numérique est strictement équivalent au modèle théorique. L'ordonnement est alors perçu comme un détail d'implémentation. Or le choix de la méthode d'ordonnement constitue une hypothèse forte de la modélisation. En effet, nous étudions des systèmes dynamiques dont la simulation est indissociable de la gestion du temps. Nous avons déjà discuté de la notion de cycle de simulation et de l'intérêt de l'asynchronisme. Cependant, deux temps, et autant de modes d'ordonnement, doivent être distingués pour éclaircir le discours.

Temps réel

Tout d'abord, le temps réel ou temps physique correspond à celui que nous subissons, celui de notre montre. Le mode d'exécution temps réel signifie que l'on maîtrise la durée d'exécution des cycles de simulation. Il devient alors possible de faire correspondre le temps réel et le temps simulé. Évidemment cette correspondance sera toujours imparfaite puisqu'il s'agit de faire correspondre un temps discret (virtuel) avec un temps continu (réel). Dans ce mode d'ordonnement, le temps simulé est fonction du temps réel. Cette fonction peut être l'identité, mais elle peut également être toute autre. Ainsi pour permettre l'expérience d'un phénomène trop rapide dans le cas réel, il est possible de décréter qu'une seconde de temps virtuel correspond à plusieurs secondes de temps réel. À l'inverse, pour expérimenter une dynamique extrêmement lente, il est possible d'accélérer. Dans tous les cas, pour prétendre pratiquer des expériences de réalité virtuelle, nous aspirons à respecter la contrainte du temps réel. Cela signifie également que la latence entre la réalisation d'une action par l'utilisateur et sa prise en compte dans le monde virtuel par les modèles autonomes qui le composent soit « acceptable ».

Temps virtuel

Le temps simulé ou temps virtuel correspond au temps de la simulation informatique, celui que « perçoivent » les objets actifs, et qui s'écoule dans l'univers virtuel. La quantité de calculs à réaliser par unité de temps virtuel varie au cours de l'évolution du système simulé. L'application de la contrainte temps réel implique que cette quantité doit être bornée pour assurer le lien entre le temps virtuel et réel. Dans ce cas, l'application doit nécessairement se trouver dans l'une ou l'autre des situations suivantes :

- la quantité de calculs est inférieure à la limite : l'ordonnanceur se met en attente pour que le temps réel rattrape le temps virtuel.
- la quantité de calculs est supérieure à la limite : l'ordonnanceur remet à plus tard certains appels d'activités pour que le temps virtuel rattrape le temps réel.

La première situation peut être considérée comme une perte de temps. La seconde introduit une perte de précision au niveau de la simulation. Parfois, c'est plus l'aspect expérimentation que celui de l'expérience qui peut être souhaité. Donc, dans un souci de concilier la validité des calculs et l'optimisation du temps de calcul, l'utilisateur peut être amené à utiliser le mode temps virtuel. Le mode d'exécution temps virtuel signifie que l'on ne cherche plus à lier le temps réel et le temps virtuel. Chaque cycle de simulation est effectué complètement le plus rapidement possible. Ce mode d'exécution constitue une infidélité à la réalité virtuelle mais constitue souvent un bon outil de mise au point et de validation.

Les *RealTimeScheduler* et *VirtualTimeScheduler* ont été implémentés et leur implantation dans le modèle est représenté sur la figure 3.5.

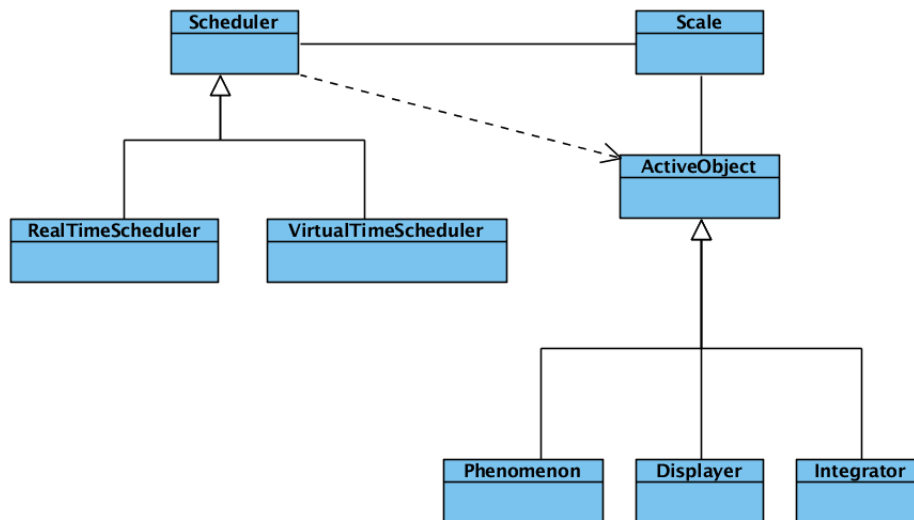


FIGURE 3.5 – Diagramme de classes centré sur l'ordonnanceur

3.2 Vers un modèle multi-échelles

Nous avons détaillé précédemment la structure d'une échelle de simulation isolée. Sa particularité est qu'elle est indépendante de tout autre modèle ou mécanisme de simulation. Cette architecture a été pensée de façon à pouvoir simuler plusieurs échelles parallèlement sur des processeurs / cœurs différents en tant que tâches autonomes. Cette section présente les mécanismes sous-jacents de ce modèle multi-échelles.

3.2.1 Le système central

La gestion des échelles est basée sur un objet *System* unique qui les centralise. Ainsi, le concepteur de l'application demande la création d'une nouvelle échelle au *System*, qui a finalement un rôle de serveur, qui se charge de créer un nouveau *thread* qui l'accueillera, grâce à la bibliothèque libre POSIX Thread. Cette action peut être réalisée en cours de simulation. La figure 3.6 montre la répartition des tâches par le *System* sur les différents processeurs / cœurs.

Pour finir, le *System* possède des primitives de contrôle des échelles qui sont à sa charge. Il peut par exemple les mettre en pause, les relancer ou les supprimer. La fin de la simulation se traduit d'ailleurs par cette étape.

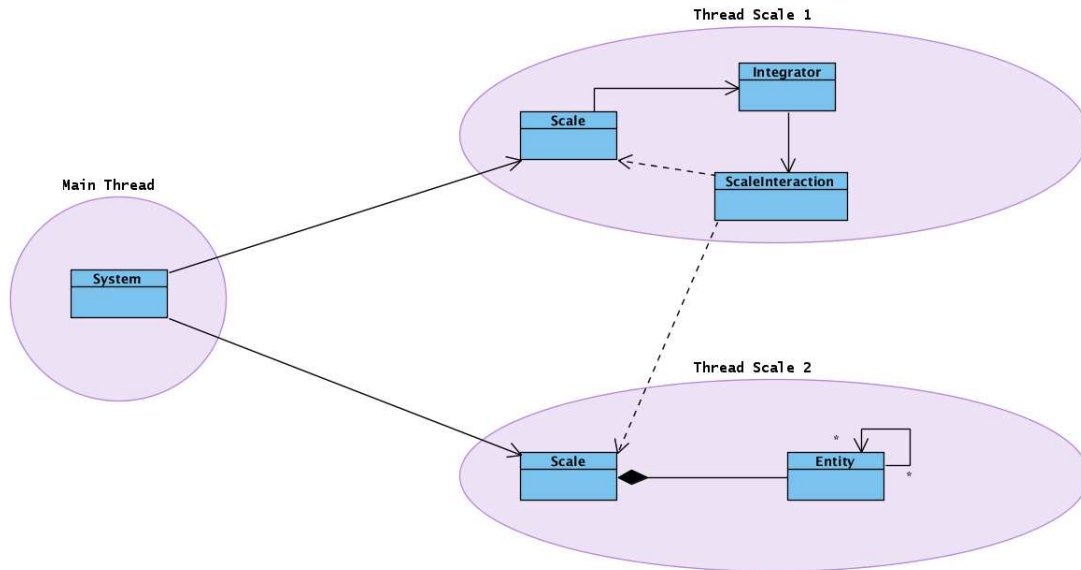


FIGURE 3.6 – Schéma de répartition des threads

3.2.2 Cohérence des données

L'intérêt d'une application multi-thread est que l'espace mémoire du processus est partagé. Ainsi, toutes les tâches peuvent manipuler librement les données déclarées comme globales. Cependant, il faut pouvoir garantir la cohérence de ces données. Pour ne pas se retrouver avec des situations de conflit entre les tâches, l'utilisation de sémaphores d'exclusion mutuelle est indispensable. Avant de procéder à un traitement sur une ressource, typiquement une entité, un objet actif devra d'abord en verrouiller l'accès, effectuer son traitement et la libérer. Il est important de bien identifier les sections critiques, même au sein d'une échelle car l'intérêt de notre modèle est de pouvoir faire communiquer plusieurs échelles.

3.2.3 Des interactions entre les échelles

Dans notre modèle, nous avons défini que les seules modifications effectuées sur les entités sont faites par les interactions. Puisque le but d'une communication inter-échelles est généralement d'apporter des modifications sur ces mêmes entités, on peut considérer que ce lien consiste en une interaction. Par conséquent, nous avons choisi de dériver la classe *Interaction* en une *ScaleInteraction* qui sera de préférence portée par l'échelle qui contient les entités à modifier, et plus particulièrement par son intégrateur. La lecture de l'état des entités de la deuxième échelle doit être protégée car des traitements parallèles peuvent vouloir les manipuler à tout moment. La figure 3.7 montre l'intégration de la *ScaleInteraction* dans notre modèle. Le *thread* principal contient le *System*. Deux *Scales* sont réparties chacune dans un *thread*. La première *Scale* porte la *ScaleInteraction* qui lui permet de communiquer avec la seconde et de lui demander l'état de ses *Entities*.

3.3 Bilan

Dans ce chapitre, nous avons proposé un modèle générique pour les simulations multi-échelles qui se base sur une approche multi-agents et sur le paradigme multi-interactions. Il semble en corrélation avec la définition d'un système complexe qu'on a pu donner dans l'état de l'art, à savoir un système composé d'entités en interactions. Les

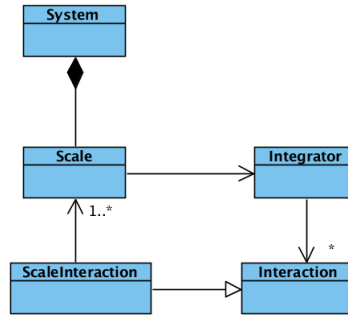


FIGURE 3.7 – Diagramme de classe du modèle multi-échelles

phénomènes viennent compléter cette description en tant qu’agents générateurs d’interactions.

Nous avons ensuite introduit un nouveau type d’agent autonome, l’agent intégrateur, chargé d’ordonner les calculs des interactions. Il permet également, par son mode synchrone, l’utilisation de schémas d’intégration implicites tout en garantissant la cohérence des calculs et la stabilité du système, ainsi que la conservation de l’autonomie de conception apportée par les SMA. Le déterminisme induit par la synchronicité de l’intégrateur est compensé par l’ordonnement asynchrone du reste des objets actifs de l’échelle.

Enfin, notre modèle rend possible la simulation de plusieurs échelles en parallèle, grâce à des *threads* indépendants centralisés par le *System*. Dans un souci de cohérence de notre modèle, la communication entre les échelles se fait par une interaction particulière, la *ScaleInteraction*. Le modélisateur de l’application devra spécifier le comportement de cette interaction et notamment verrouiller l’accès aux données qu’il souhaite manipuler, car celles-ci peuvent être modifiées parallèlement. Le modèle complet est illustré par la figure 3.8.

Nous allons à présent décrire l’utilisation de ce modèle à travers une application de pharmacocinétique virtuelle.

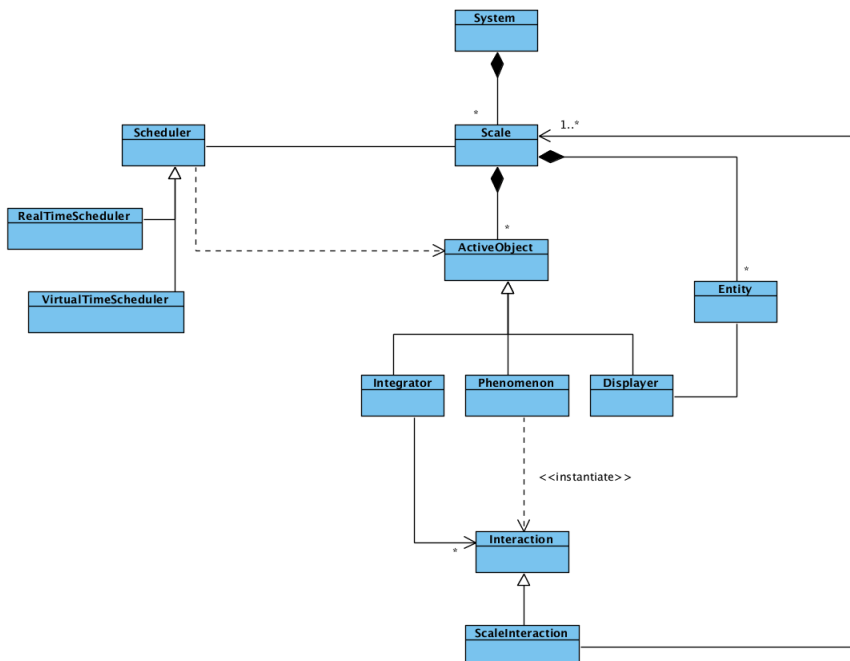


FIGURE 3.8 – Diagramme de classe complet du modèle multi-échelles

4 Application à la pharmacocinétique virtuelle

4.1 Contexte

La développement d'un nouveau médicament pour une utilisation en santé humaine ou animale est un processus très long qui nécessite de nombreuses étapes. Après avoir découvert une nouvelle molécule, l'avoir breveté, avoir étudié son effet *in vitro*, le laboratoire pharmaceutique entame la dernière étape avant sa commercialisation : les études cliniques. Ces études sont divisées en plusieurs phases qui visent à déterminer l'effet du médicament sur l'organisme cible. Elles requièrent la participation de sujets volontaires à qui on inocule la substance active afin d'identifier la pharmacocinétique ADME de la molécule :

- **A** : la vitesse de passage dans le sang à partir d'une solution orale,
- **D** : la vitesse de distribution et de répartition dans les différents tissus à partir du compartiment plasmatique,
- **M** : la vitesse de métabolisation (transformation biologique par le foie et d'autres organes),
- **E** : la vitesse d'élimination de la molécule par l'organisme, aussi appelée clairance.

On vise également à établir la relation entre la dose et l'effet du médicament.

Toutes ces pratiques peuvent prendre beaucoup de temps, d'argent, et ne sont pas sans danger pour le patient. Partant de ce constat, les biologistes portent un intérêt grandissant à la simulation numérique des modèles pharmacocinétiques.

Parmi les logiciels disponibles on peut citer les logiciels mathématiques Mathematica ou Matlab, qui possèdent des outils orientés pharmacocinétique [Jacomet, 2006]. Mais ces outils, pour puissants qu'ils soient, nécessitent une connaissance approfondie de la programmation et des mathématiques que n'a pas le thématique. De plus, comme nous l'avons indiqué dans l'état de l'art, les méthodes *in silico* le privent de manipuler son modèle. La démarche *in virtuo* permet de dépasser les classiques simulations *in silico*, réalisées par les numériciens, pour impliquer les thématiques dans la construction et la manipulation des modèles.

C'est pourquoi nous proposons d'appliquer notre modèle de simulation multi-échelles à la pharmacocinétique virtuelle. D'autre part, nous avons vu que la cinétique biochimique regorgeait de phénomènes multi-échelles qu'il serait intéressant de modéliser.

Nous nous sommes intéressés à une famille de médicaments en particulier : les antivitamines K. Ces derniers sont prescrits en cas de troubles de la coagulation sanguine, ou hémostasie. Ces travaux font suite à ceux développés dans [Kerdélo, 2006].

4.2 L'hémostase

4.2.1 Introduction

L'hémostase est la réaction de défense de l'organisme contre une hémorragie en activité ou imminente [Jobin, 1999]. Elle est composée de plusieurs étapes.

Vasoconstriction

La vasoconstriction est une réponse immédiate à la lésion d'un vaisseau sanguin. Cela correspond à une contraction du vaisseau sanguin. Le diamètre du vaisseau diminue et la circulation sanguine est ralentie.

Hémostase primaire

Les plaquettes se lient au collagène des parois vasculaires exposées pour former un amas qu'on appelle le clou plaquettaire.

Hémostase secondaire

L'hémostase secondaire correspond à la coagulation proprement dite. Elle est initiée par le contact d'une protéine plasmatique, le facteur XII, avec les tissus. La coagulation implique une cascade complexe de facteurs de coagulation (figure 4.1), ce qui débouche au bout du compte en la transformation du fibrinogène en fibrine, ce qui crée un caillot. Ce processus dure 3 à 6 minutes après rupture du vaisseau.

Fibrinolyse

La fibrinolyse clôt la coagulation sanguine en dissolvant le caillot afin d'empêcher une thrombose, c'est-à-dire la formation d'un plus gros caillot entravant la circulation sanguine.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'hémostase secondaire, puisque c'est elle qui est affectée par le traitement par AVK¹.

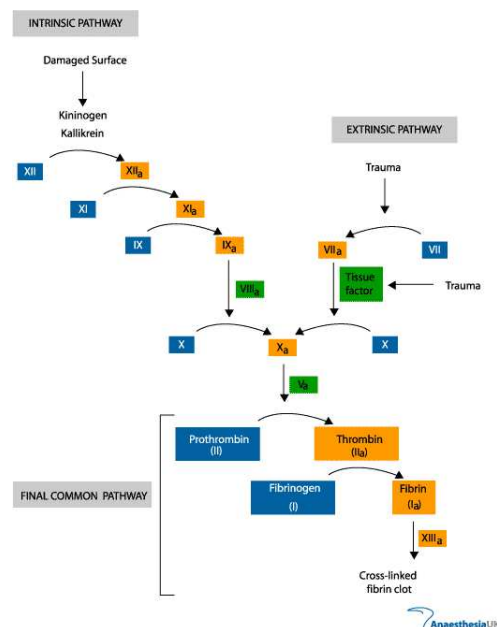


FIGURE 4.1 – Cascade de la coagulation sanguine (source www.frca.co.uk)

1. Antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K

4.2.2 Troubles de l'hémostase

La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions, présentée par figure 4.1, entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques, qui circulent dans le sang sous leur forme inactive. C'est un phénomène localisé au site de la brèche vasculaire car cette cascade de réaction, malgré son auto-amplification, est limitée et régulée par différents inhibiteurs physiologiques. L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, un déséquilibre ayant pour conséquence un risque hémorragique (déficit en facteurs) ou thrombotique (excès de facteurs activés ou déficit en inhibiteurs).

Thrombose

La thrombose veineuse désigne la formation d'un caillot de sang au sein d'une veine, entravant la circulation sanguine. Elle est causée par un déséquilibre des phénomènes de la coagulation, notamment par une augmentation des concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation.

Rôle de la vitamine K

La vitamine K², a été mise en évidence pour son implication dans les troubles hémorragiques par le biochimiste danois Carl Peter Henrik Dam en 1920. Présente naturellement dans l'organisme, elle intervient dans la synthèse, de quatre de ces protéines : les facteurs II, VII, IX et X. Le schéma de la figure 4.2 illustre son fonctionnement. Le foie produit les facteurs sous une forme incomplète. Leur maturation est assurée par la vitamine K qui leur permettent de fixer le calcium, indispensable à leur future activation. Après cette étape, qu'on appelle la γ -carboxylation, la vitamine K est désactivée. Elle entre alors dans une phase de recyclage durant laquelle un enzyme, le VKOR³, régénère la vitamine K.

Traitements

Les AVK ont une structure chimique proche de celle de la vitamine K, ce qui leur confère un mode d'action commun. Ils entrent en compétition dans le cycle de régénération par le VKOR. Les AVK inhibent l'enzyme et ainsi bloquent le cycle de la vitamine K et la γ -carboxylation. De cette façon, la concentration des facteurs de coagulation, dits vitamine K dépendants, dans le plasma diminue [Moyer, 2009].

4.2.3 Variabilité individuelle de l'effet dose-réponse

La pharmacocinétique permet de déterminer les doses de médicament à administrer aux patients afin d'obtenir une réponse correcte de l'organisme. Si la dose est trop faible, le médicament n'agira pas suffisamment. Si au contraire elle est trop importante, le médicament risque de devenir toxique pour le patient. Cette dose doit donc être finement ajustée.

Cependant, les études cliniques n'utilisent que des résultats statistiques sur des populations. Si elles font intervenir des critères ethniques dans leurs analyses, elles ne tiennent en revanche pas compte de la variabilité individuelle des organismes. En effet, des facteurs génétiques peuvent faire varier la réponse du corps à une molécule. Dans cette situation, il faut pouvoir adapter la dose à administrer pour chaque patient. On retrouve ce problème dans le cas des antivitamines K. Le début d'un traitement se traduit par une phase d'essais, la période d'initiation, qui permet de tester la réaction de l'organisme à une dose que l'on fait varier jusqu'à atteindre un effet optimum.

2. Koagulation vitamin

3. Vitamine K époxyde réductase

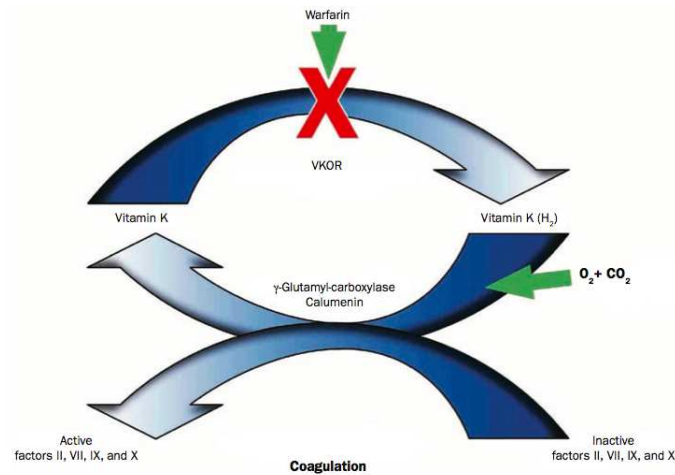


FIGURE 4.2 – Cycle de γ -carboxylation de la vitamine K et influence de la warfarine, un type d'AVK

En février 2004, deux équipes ont publié dans le même numéro de *Nature* l'identification du gène codant l'enzyme VKORC1, sous-unité du VKOR [Rost et al., 2004] [Li et al., 2004]. La découverte récente de polymorphismes au sein de ce gène permet d'expliquer 30 à 40% de la variabilité individuelle de la réponse aux AVK. En effet, l'inhibition irréversible de l'enzyme VKORC1 par les AVK bloque la régénération de la vitamine K, résultant ainsi en la synthèse de facteurs procoagulants non fonctionnels, ce qui conduit à des risques hémorragiques [Siguret, 2007].

Avec un génotypage de chaque patient, la dose d'AVK pourrait être déterminée *a priori*, ce qui éviterait les surdosages dangereux de la période d'initiation. Le traitement nécessiterait tout de même un suivi étroit du patient et une surveillance accrue de son INR⁴, un test de coagulation que nous détaillerons par la suite.

Dans la section suivante, nous présentons un outil de simulation qui permet d'étudier ces variabilités *in virtuo*, sans risque pour le patient.

4.2.4 Vers une simulation *in virtuo* de la pharmacocinétique des AVK

Dans le chapitre précédent, nous avons proposé modèle générique pour les simulations multi-échelles. Nous suggérons à présent d'appliquer ce modèle pour l'étude *in virtuo* de la pharmacocinétique des AVK. Ainsi, le médecin pourra déterminer *a priori* la posologie, c'est-à-dire la dose et la fréquence d'administration du médicament pour chaque patient, sans les exposer aux risques hémorragiques de la période d'initiation.

Pour cela, il nous faut commencer par dériver notre modèle pour la modélisation de systèmes biologiques et implémenter les phénomènes qui les composent. De ce fait, nous pourrions construire un premier modèle de distribution médicamenteuse au sein de l'organisme.

Ensuite, le suivi d'un patient traité par AVK se fait à l'aide de tests sanguins réguliers. Nous simulerons ces tests *in virtuo* en reproduisant la cascade complexe de la coagulation.

Enfin, nous montrerons comment les simulations multi-échelles peuvent permettre d'obtenir un modèle plus pertinent des systèmes biologiques, particulièrement dans les cas où le manque de données physiologiques fait échouer les approches classiques.

4. International Normalized Ratio

4.3 Dérivation du modèle pour la biologie

Comme nous l'avons vu précédemment, un système complexe est composé d'entités et de phénomènes. Pour l'étude des systèmes biologiques, les entités et phénomènes à modéliser sont de nature chimique. Les principaux phénomènes sont, du moins dans notre cas d'étude, les réactions, la diffusion, la synthèse et l'élimination. Ces derniers correspondent aux phénomènes de la pharmacocinétique d'une molécule, si l'on considère une analogie entre synthèse et absorption.

La simulation principale de notre application se situant à un niveau macroscopique, c'est à cette échelle que nous décrirons les phénomènes implémentés.

4.3.1 L'entité chimique

Ce que nous appelons une *ChemicalEntity* dans notre modèle doit être vu au sens large du terme. En effet, il peut s'agir aussi bien d'un corps humain que d'un atome. Elle possède plusieurs attributs.

Tout d'abord, elle a un volume. Dans ce volume, nous avons vu que l'on pouvait introduire des sous-entités, qui sont présentes en une certaine quantité. On parle alors de concentration volumique.

La concentration d'une sous-entité d'une *ChemicalEntity* est exprimée par la loi élémentaire de chimie :

$$C_{subEntity} = \frac{n_{subEntity}}{V_{superEntity}} \quad (4.1)$$

avec

- $C_{subEntity}$ la concentration de l'entité contenue dans l'entité contenant en $mol \cdot L^{-1}$,
- $n_{subEntity}$ la quantité de matière de l'entité contenue en mol ,
- $V_{superEntity}$ le volume de l'entité contenant en L .

Ainsi, si l'on raisonne en terme de concentrations, une sous-*ChemicalEntity* n'est présente qu'une seule fois à l'intérieur de sa super-*ChemicalEntity*, avec une certaine quantité.

Ensuite, une entité chimique est caractérisée par une série de constantes qui interviennent dans ses interactions internes ou externes avec les autres entités. Nous pouvons citer les constantes de diffusion, de réaction ou encore la demi-vie⁵.

4.3.2 Réactions

4.3.2.1 Éléments théoriques

Les éléments théoriques présentés ici proviennent de [Kerdélo, 2006]. Le lecteur intéressé pourra y trouver des explications plus détaillées.

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

5. La demi-vie est le temps mis par une substance pour perdre la moitié de son activité pharmacologique, c'est-à-dire le temps pour lequel la concentration initiale a diminué de moitié.

Prenons pour exemple la réaction donnée par l'équation (4.2).



Dans cet exemple, A et B sont les réactifs et C et D les produits. Les quantités n_a , n_b , n_c et n_d sont les coefficients stœchiométriques de la réaction associés respectivement aux espèces A , B , C et D ; la stœchiométrie définissant les proportions suivant lesquelles les réactifs se combinent et les produits se forment.

On distingue plusieurs types de cinétique possibles pour une réaction.

Cinétique de premier ordre

On dit qu'une réaction possède une cinétique de premier ordre si sa loi de vitesse est de la forme

$$v = k \times [C] \tag{4.3}$$

où k s'exprime en s^{-1} . La figure 4.3 énumère quelques schémas réactionnels de premier ordre.

Cinétique de second ordre

Une réaction présente une cinétique de second ordre si sa loi de vitesse est de la forme

$$v = k \cdot [A] \cdot [B] \tag{4.4}$$

où k s'exprime en $M^{-1} \cdot s^{-1}$. La figure 4.4 donne quelques schémas réactionnels de second ordre.

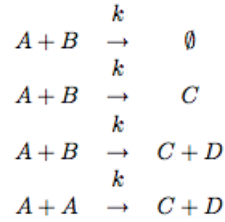
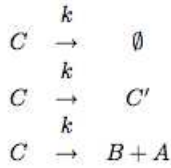
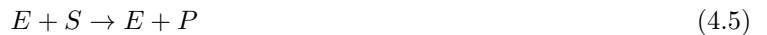


FIGURE 4.3 – Schémas réactionnels de premier ordre

FIGURE 4.4 – Schémas réactionnels de second ordre

Cinétique enzymatique

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



où E est l'enzyme, S est le substrat et P est le produit.

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

La vitesse de réaction diffère d'une cinétique de second ordre classique [Brown, 1902]. Ce résultat s'explique si l'on admet l'existence de la formation d'un complexe enzyme - substrat précédant la transformation du substrat en produit : une réaction enzymatique serait ainsi composée de deux réactions élémentaires, la première formant le complexe $E \cdot S$, la seconde décomposant le complexe $E \cdot S$ en enzyme « régénérée » et en produit, soit



où :

- k_+ est la constante cinétique de second ordre, en $M^{-1} \cdot s^{-1}$, caractérisant l'association entre l'enzyme et le substrat ;
- k_- est la constante cinétique de premier ordre, en s^{-1} , spécifiant la dissociation du complexe $E \cdot S$;
- k_{cat} est la constante cinétique de premier ordre, en s^{-1} , qui qualifie la libération du produit par le complexe $E \cdot S$.

Michaelis et Menten proposent en 1913 [Michaelis and Menten, 1913] une expression générale de la vitesse d'une réaction enzymatique, basée sur l'hypothèse d'équilibre rapide, donné par l'équation 4.7

$$v = \frac{k_{cat} \times [E] \times [S]}{K_M + [S]} \quad (4.7)$$

où

$$K_M = \frac{k_- + k_{cat}}{k_+} \quad (4.8)$$

K_M est généralement appelée « constante de Michaelis » et a pour unité le M .

4.3.2.2 Implémentation

Nous avons expliqué que pour qu'une réaction se produise, il faut que les réactifs soient en concentration suffisante. C'est ce que vérifie le phénomène *ReactionPhenomenon*. Une réaction est décrite par la liste des réactifs, produits et catalyseurs ainsi que leurs coefficients stœchiométriques. On considère un compartiment qui fait office de réacteur chimique. On insère dans ce réacteur un *ReactionPhenomenon* par type de réaction. Si les conditions requises sont respectées, le phénomène instancie l'interaction associée.

La *ReactionInteraction* va calculer les cinétiques biochimiques v décrites dans par les équations précédentes. La vitesse v sera intégrée sur le pas de temps courant par l'agent intégrateur. Typiquement, dans le cas de l'utilisation d'un schéma d'Euler explicite et pour une réaction



les modification sur les concentrations seront les suivantes :

$$\begin{cases} [A]_{n+1} = [A]_n - h_n v \\ [B]_{n+1} = [B]_n - h_n v \\ [C]_{n+1} = [C]_n + h_n v \end{cases} \quad (4.10)$$

4.3.3 Diffusion

4.3.3.1 Éléments théoriques

Le principe de la diffusion est sensiblement le même que celui des réactions chimiques, à l'exception près qu'il fait intervenir la dimension spatiale. A l'échelle macroscopique la théorie de la diffusion se décrit par les lois de Fick [Fick, 1855].

Première loi de Fick

La première loi de Fick indique qu'un gradient de concentration d'une substance dissoute dans une solution induit un flux de matière proportionnel mais de sens opposé à celui du gradient, le flux étant la quantité de matière qui se déplace par unité de surface et par unité de temps. La constante de proportionnalité est donnée par le coefficient de diffusion de la substance. L'expression de la première loi de Fick, pour la dimension 1, est donnée par l'équation aux dérivées partielles

$$J_x(x, t) = -D \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \quad (4.11)$$

où :

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

Seconde loi de Fick

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

$$\frac{C(t + \delta t) - C(t)}{\delta t} = - \frac{J_x(x + \delta x) - J_x(x)}{\delta x} \quad (4.12)$$

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

$$\partial C(x, t) = -\partial J_x(x, t) \quad (4.13)$$

En insérant l'équation (4.11) dans la précédente, nous obtenons

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}(x, t) \quad (4.14)$$

qui est l'équation de diffusion.

Appliquée à la diffusion membranaire et approximée linéairement, on obtient la loi suivante

$$\frac{\partial C}{\partial t}(x, t) = \frac{D \cdot S \cdot \Delta C}{L} \quad (4.15)$$

avec

- D le coefficient de diffusion de l'espèce chimique dans le milieu donné en $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$,
- S la surface d'échange en m^2 ,
- ΔC le gradient de concentration entre les deux milieux en mol ,
- L l'épaisseur de la membrane en m .

4.3.3.2 Implémentation

Le phénomène de diffusion représente le transfert de concentration d'une molécule entre deux milieux. Par conséquent, le *DiffusionPhenomenon* prend en compte deux compartiments. A chaque pas de temps, il scrute les concentrations des espèces présentes au sein de ceux-ci. S'il constate un déséquilibre pour une substance, il instancie

une *DiffusionInteraction* qui devra calculer la quantité de matière à déplacer d'un compartiment à l'autre. Cette interaction se terminera lorsque les concentrations seront égales de part et d'autre. En effet, ce cas annule l'équation 4.15.

Si l'on considère deux compartiments A et B et la diffusion de C entre eux, les variations de concentrations seront les suivantes (pour Euler explicite) :

$$\begin{cases} [C]_A^{n+1} = [C]_A^n - h_n d \\ [C]_B^{n+1} = [C]_B^n + h_n d \end{cases} \quad (4.16)$$

où

$$d = \frac{D \cdot S \cdot ([C]_A^n - [C]_B^n)}{L} \quad (4.17)$$

4.3.4 Synthèse et élimination

4.3.4.1 Éléments théoriques

En biologie, la synthèse est la formation de matière organique propre à un organisme vivant, à partir de nombreux constituants. A l'échelle macroscopique, cela se traduit par une augmentation de la concentration de l'espèce chimique formée par une loi de vitesse semblable à une cinétique de premier ordre :

$$v = k \cdot [A] \quad (4.18)$$

où k est une constante de vitesse de synthétisation et A est l'entité synthétisée.

Nous retrouvons le même fonctionnement pour l'élimination avec une constante k que l'on peut déduire à partir du temps de demi-vie de la molécule.

Nous considérons également que pour un système à l'équilibre, si la concentration reste à peu près la même au sein de l'organisme au cours du temps, on a une égalité des constantes de vitesse.

4.3.4.2 Implémentation

Des phénomènes *SynthesisPhenomenon* et *EliminationPhenomenon* sont présents dans chaque compartiment. Si la constante $k_{synthesis}$ (respectivement $k_{elimination}$) est non nulle, l'interaction correspondante est instanciée.

Pour un compartiment A qui contient une espèce B , les taux de synthèse et d'élimination sont

$$\begin{cases} s = k_{synthesis} \cdot [B]_A \\ e = k_{elimination} \cdot [B]_A \end{cases} \quad (4.19)$$

En les intégrant par Euler explicite, on obtient

$$[B]_A^{n+1} = [B]_A^n + h_n s - h_n e \quad (4.20)$$

4.3.5 Bilan

Nous avons dérivé notre modèle multi-échelles pour pouvoir l'appliquer à la modélisation de systèmes biologiques.

Ces systèmes sont composés d'entités chimiques organisées en hiérarchie. Les contenants pourront être appelés des compartiments, en analogie avec les modèles physiologiques pour la pharmacocinétique. Ceci est justifié par le fait qu'on considère les entités comme homogènes spatialement.

Les principaux phénomènes du vivant et de la pharmacocinétique ont été modélisés. Différents types de réaction, la diffusion, la synthèse et l'élimination vont nous permettre de décrire la dynamique du système simulé.

Nous allons à présent mettre en application ces nouveaux éléments pour modéliser l'effet et la distribution des antivitamines K dans le corps humain.

4.4 Distribution et effets des AVK

4.4.1 Modélisation

Après avoir exposé tous les mécanismes entrant en jeu dans la simulation d'un système biologique, nous allons maintenant décrire notre modélisation du corps humain, ou tout du moins des parties qui sont affectées par un traitement à base d'AVK.

Nous avons vu que la prise de ce type de médicament est orale. Le comprimé ingéré se retrouve dans le système digestif où il est absorbé par les vaisseaux de la paroi intestinale et atteint la circulation sanguine. Dans le sang, il va se fixer à 90% avec une protéine plasmatique, l'albumine. Cette réaction a pour effet de désactiver son action pharmacologique. Les 10% restants seront véhiculés dans tout le corps et une partie parviendra au foie. Cet organe est le théâtre de la majorité des réactions qui conduisent à la synthétisation des facteurs de coagulation. Le médicament va alors perturber le cycle de régénération de la vitamine K, entraînant une réduction de la concentration plasmatique de ces facteurs.

Les modèles physiologiques de pharmacocinétiques sont à base de compartiments représentant les organes ou tissus partageant les mêmes propriétés physiologiques. Nous avons identifié trois types d'entités chimiques à introduire dans notre modèle : le système digestif, le plasma et le foie. Si le plasma peut être considéré comme homogène, cette échelle de description n'est pas assez fine pour les organes. En effet, entre les différentes cellules qui les composent, on trouve l'espace de Disse (figure 4.5) [Marieb, 2005]. Il est un lieu d'échange entre les vaisseaux sanguins et les cellules. La diffusion en son sein y est plus lente que celle vers les cellules. De plus, aucune réaction ne s'y produit. C'est pourquoi, nous nous rapprochons de la réalité anatomique en décomposant le compartiment principal en sous-compartiments.

Les phénomènes sont ensuite répartis comme ceci :

Dans le système digestif

L'absorption du médicament se fait par l'ajout de la dose d'AVK d'un comprimé répartie entre les différentes entités « externes » du système digestif. Nous avons un phénomène de diffusion par couple de sous-entités avec des coefficients différents pour les couples « Disse-Disse » et les couples « Disse-Compartiment ». La vitamine K est synthétisée dans chacun des compartiments.

Dans le plasma

Le plasma sert de relai entre le système digestif et le foie. Il transmet la vitamine K synthétisé et l'AVK actif tandis qu'il reçoit les facteurs de coagulation en provenance du foie. Il abrite une seule réaction : la liaison de l'albumine avec l'AVK.

Dans le foie

Les diffusions sont gérées de la même façon que dans le système digestif. La synthèse des facteurs inactifs, leur activation par la vitamine K et la régénération de cette dernière par le VKOR prennent place dans chacun des compartiments.

4.4.2 Résultats

La figure 4.6 montre une représentation 3D du modèle décrit ci-avant. Les compartiments sont représentés par des cubes entre lesquels on a placé des plaques d'espace de Disse. Le plasma est représenté par un cylindre. Cette vue très dépouillée n'a qu'un intérêt de « validation visuelle » du bon fonctionnement des phénomènes. En effet, les couleurs et le remplissage des compartiments et du plasma illustrent leurs concentrations en AVK. Ainsi on peut suivre la diffusion du médicament à travers le système.

Cette première application nous renseigne sur le bon fonctionnement du modèle. On note effectivement une diminution de la concentration plasmatique des facteurs de coagulation. Cependant, par manque de données biologiques, nous n'avons pas encore pu ajuster les constantes cinétiques à leur valeur réelle. Aussi, nos résultats sont pour le moment non validés. Nous avons comme perspective une modélisation multi-modèles qui permettraient de déterminer les inconnues du système et une confrontation de nouveaux résultats avec des examens cliniques réels.

C'est dans cette idée que nous avons reproduit le test du temps de Quick *in virtuo*.

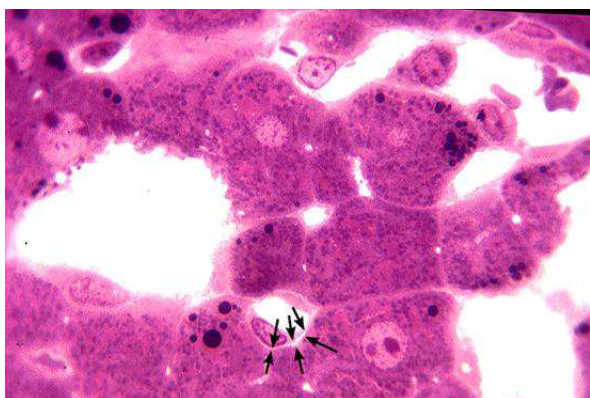


FIGURE 4.5 – Espaces de disse entre les cellules du foie

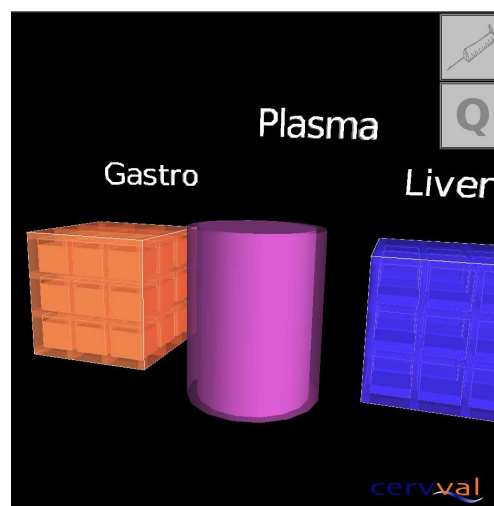


FIGURE 4.6 – Visualisation 3D de la distribution d'AVK

4.5 Temps de Quick et INR *in virtuo*

4.5.1 Principe

Le test du temps de Quick [Poller, 2000] est l'un des tests les plus utilisés dans le domaine du diagnostic en hémostase. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation plasmatique et permet le dépistage d'une éventuelle anomalie des facteurs I, II, V, VII et X.

Pour cela, on prélève du sang au patient en utilisant utilisant du citraté de sodium qui neutralise le calcium. De cette façon, on empêche une éventuelle activation de la coagulation. L'échantillon est centrifugé pour éliminer les diverses cellules sanguines et ainsi obtenir du plasma. Le plasma est ensuite placé dans un tube à essai où la coagulation

est activée par l'ajout de calcium et de thromboplastine, essentiellement constituée de facteur tissulaire. Le temps de formation du caillot est alors mesuré. Il est en général de l'ordre de 12 secondes pour une personne saine. Le temps de Quick est donc le temps nécessaire à la formation d'un caillot dans un plasma où la coagulation a été activée par du calcium et de la thromboplastine.

Les anomalies détectées via ce protocole se traduisent par un allongement du temps de Quick ; le test révèle donc une diminution de la concentration ou une baisse de l'activité des facteurs I, II, V, VII ou X. Du fait de sa grande sensibilité vis-à-vis des facteurs II, VII et X, les facteurs vitamine K-dépendants, le test du temps de Quick est particulièrement adapté au suivi et à la surveillance des traitements par AVK.

Toutefois le diagnostic ne s'exprime pas sur la valeur du temps de Quick. En effet, du fait de la grande diversité des automates de mesures et des réactifs, un même patient n'aura pas le même temps de coagulation d'un laboratoire à l'autre. Plusieurs méthodes ont donc été développées afin d'homogénéiser les résultats.

Dans un effort de standardisation des résultats, le suivi et la surveillance des traitements AVK s'expriment en « International Normalized Ratio » (INR) dont l'expression est donnée par l'équation

$$INR = \left(\frac{\text{temps malade}}{\text{temps témoin}} \right)^{ISI} \quad (4.21)$$

Le « temps malade » est le temps de Quick du patient. Le temps témoin est la moyenne des temps de Quick d'un ensemble de plasmas sains. Il est propre à chaque laboratoire et est mesuré à chaque changement de lot de thromboplastine sur un minimum de 20 adultes en bonne santé. Chaque lot de thromboplastine doit aussi être calibré par rapport à une norme internationale de haute sensibilité. L'« International Sensivity Index » (ISI) reflète cette calibration du lot de thromboplastine par rapport à la thromboplastine dite de référence où l'ISI a été choisi arbitrairement égal à un. L'intérêt de l'ISI est d'homogénéiser les résultats d'un laboratoire à l'autre.

L'efficacité biologique d'un traitement par AVK se traduit par un INR de 2 à 3 pour une anticoagulation d'intensité moyenne et un INR de 3 à 4.5 pour une anticoagulation d'intensité élevée.

Dans la section suivante, nous présentons un modèle numérique pour la simulation du temps du Quick.

4.5.2 Modèle numérique

La figure 4.7 illustre le schéma réactionnel du notre modèle du temps de Quick, tel qu'il est présenté dans [Kerdélo, 2006].

Dans les conditions expérimentales classiques, seul un déficit de la concentration ou une baisse de l'activité des facteurs I, II, V, VII ou X implique une variation du temps de Quick. Ainsi seules ces protéines et leurs interactions sont prises en compte dans le modèle.

La thromboplastine ainsi que le calcium sont ajoutés en excès dans le tube. Dans ces conditions, il est possible de faire les approximations suivantes :

- les concentrations en thromboplastine et en calcium ne sont plus des quantités limitantes à la cinétique des réactions, il n'est donc pas nécessaire de les inclure dans le modèle
- la concentration en facteur tissulaire n'est plus une quantité limitante à la formation des complexes FT-VII et FT-VIIa, les facteurs VII et VIIa peuvent donc être supposés tous fixés au facteur tissulaire dès l'initiation du phénomène.

Les réactions du système sont représentées par des schémas réactionnels classiques (enzymatique, premier ordre, second ordre) pour lesquels les constantes cinétiques ont été mesurées dans des conditions expérimentales similaires.

Les valeurs des concentrations initiales pour le patient témoin et des constantes cinétiques sont données par la figure 4.8.

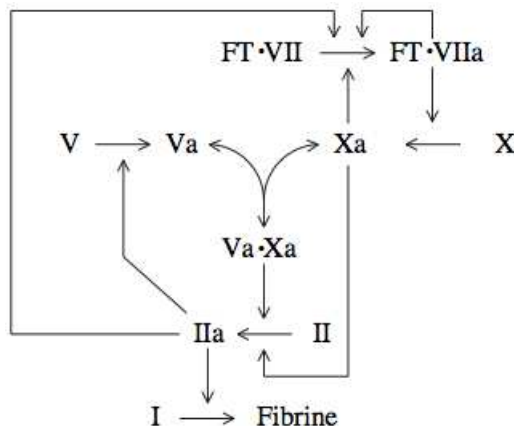


FIGURE 4.7 – Schéma réactionnel du modèle de temps de Quick

Qui plus est, on suppose le caillot formé quand la concentration de facteur Ia (ou fibrine) dépasse 0.1 mg/ml soit $\approx 0.3 \mu M$. Le temps de Quick obtenu *in virtuo* est alors le temps que met le plasma virtuel à générer $\approx 0.3 \mu M$ de fibrine.

4.5.3 Résultats

Le test du temps de Quick représente une seconde échelle dans notre simulation. En effet, de l'absorption du comprimé d'AVK à son effet dans le foie il s'écoulera plusieurs heures qu'il ne serait pas raisonnable de simuler à la même échelle de temps. Ainsi en cours de simulation, l'utilisateur peut prélever un échantillon de sang pour réaliser le test en parallèle, avec un résultat presque immédiat. Cette opération est mise en œuvre par une *ScaleInteraction* qui instancie à la volée une nouvelle échelle de simulation à laquelle elle transmet les concentrations de facteurs procoagulants lues dans le plasma.

L'ordre de grandeur théorique du temps de Quick pour un patient sain est connu : environ 12 secondes. De plus, le modèle décrit dans la section précédente a donné des résultats très satisfaisants [Abgrall et al., 2004].

Ainsi, ce modèle est un bon support pour évaluer les méthodes d'intégrations de l'agent intégrateur. Nous pouvons classer nos méthodes en deux catégories : les méthodes explicites et les méthodes implicites. Ensuite, elles diffèrent de par leur précision.

En premier lieu, nous comparons l'influence du pas de temps de l'intégrateur sur le résultat du test du temps de Quick. Comme le montre la figure 4.9, on peut déjà constater que l'introduction de l'agent intégrateur ne perturbe pas le schéma réactionnel puisqu'on obtient des résultats quasi-identiques à ceux de [Kerdélo, 2006]. Ensuite, on note que l'augmentation du pas de temps pour une méthode d'intégration par Euler explicite induit une augmentation de l'erreur sur le temps de Quick.

Dans un second temps, nous nous sommes penchés sur l'apport de la méthode implicite par rapport à l'explicite. Nous pouvons voir sur la figure 4.10 que le schéma d'Euler implicite donne de meilleurs résultats que celui d'Euler explicite. En effet, l'erreur globale e_n (cf section 2.2.1) est moins importante dans le premier cas. Par ailleurs, on remarque que le temps de Quick calculé par la méthode implicite a tendance à être supérieur à la normale quand le pas de temps augmente, alors qu'il est inférieur quand on utilise la méthode explicite.

Enfin, dans le cas de l'utilisation d'un schéma implicite, l'incidence de l'approche synchrone par rapport à

Espèce	Concentration initiale (μM)
I	8.8
Ia	0.0
II	1.4
IIa	0.0
V	0.02
Va	0.0
FT·VII	0.01
FT·VIIa	0.0001
X	0.17
Xa	0.0
Va·Xa	0.0

n°	Réaction
1	$\text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
2	$\text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{X} \rightarrow \text{FT}\cdot\text{VIIa} + \text{Xa}$
3	$\text{Xa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{Xa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
4	$\text{Xa} + \text{II} \rightarrow \text{Xa} + \text{IIa}$
5	$\text{IIa} + \text{FT}\cdot\text{VII} \rightarrow \text{IIa} + \text{FT}\cdot\text{VIIa}$
6	$\text{IIa} + \text{V} \rightarrow \text{IIa} + \text{Va}$
7	$\text{Xa} + \text{Va} \rightarrow \text{Va}\cdot\text{Xa}$
8	$\text{Va}\cdot\text{Xa} \rightarrow \text{Xa} + \text{Va}$
9	$\text{Va}\cdot\text{Xa} + \text{II} \rightarrow \text{Va}\cdot\text{Xa} + \text{IIa}$
10	$\text{IIa} + \text{I} \rightarrow \text{IIa} + \text{Ia}$

n°	$k_{\text{cat}}(\text{s}^{-1})$	$K_{\text{M}}(\mu\text{M})$	$k_{\text{on}}(\mu\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$	$k_{\text{off}}(\text{s}^{-1})$
1	1.4	3.2	×	×
2	32.0	0.34	×	×
3	15.2	1.2	×	×
4	0.0023	0.3	×	×
5	0.061	2.7	×	×
6	0.23	0.0717	×	×
7	×	×	1000.0	×
8	×	×	×	1.0
9	22.4	1.06	×	×
10	84.0	7.2	×	×

FIGURE 4.8 – Valeurs de référence et réactions du modèle du temps de Quick

l'asynchrone est perceptible mais pas flagrante (figure 4.11). Cela s'explique par le fait que le système étudié n'est pas un problème raide et que nos phénomènes sont additifs.

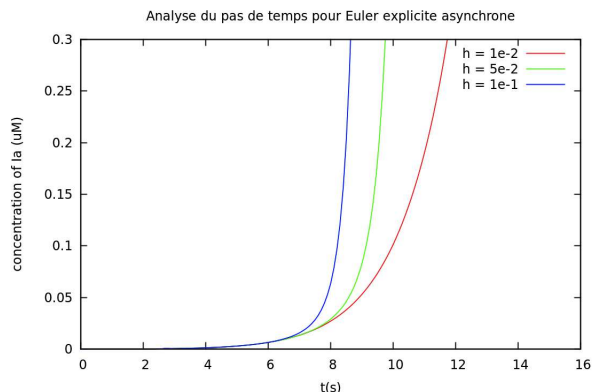


FIGURE 4.9 – Impact du pas de temps sur le schéma d'intégration d'Euler explicite

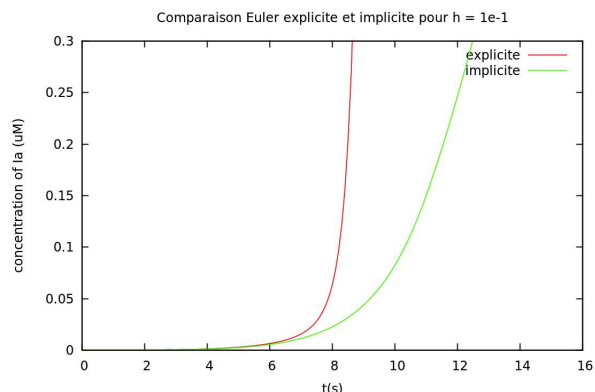


FIGURE 4.10 – Comparaison des schémas d'Euler explicite et implicite pour un pas de temps donné

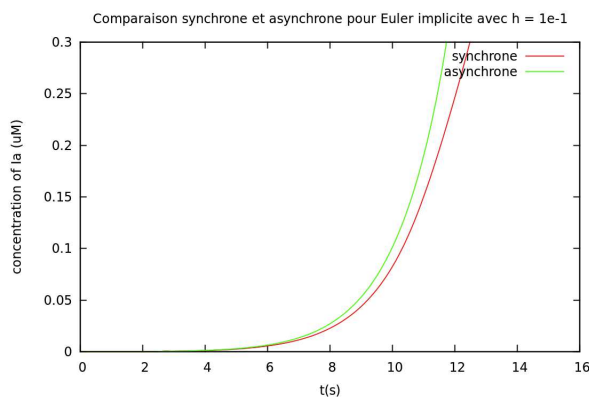


FIGURE 4.11 – Impact de l'ordonnancement synchrone ou asynchrone sur le schéma d'intégration d'Euler implicite

4.6 D'autres échelles de simulation

Nous nous sommes jusqu'à présent placés au niveau macroscopique. Sans avoir eu le temps de les implémenter, nous avons déjà réfléchi aux différentes échelles de simulation sur lesquelles nous pourrions éprouver notre modèle.

Afin d'identifier les différentes constantes cinétiques qui entrent en jeu dans les phénomènes de réaction, de diffusion, de synthèse et d'élimination, il serait intéressant de descendre à un niveau de description microscopique. Nous pourrions par exemple déterminer le temps que met une espèce pour se diffuser entre deux compartiments, en étudiant la migration de populations de molécules par des méthodes stochastiques. Cette simulation, effectuée en parallèle de celle de l'échelle macroscopique, pourrait ainsi transmettre à cette dernière un coefficient de diffusion affiné qui augmenterait la pertinence des résultats. Le même genre d'expérimentations est envisageable pour les autres phénomènes.

4.7 Bilan

Ce chapitre nous a permis de présenter une application de notre modèle générique sur un problème concret : la pharmacocinétique virtuelle.

Nous nous sommes intéressés aux antivitamines K qui soignent les troubles de l'hémostase. Cette famille de médicaments nécessite un ajustement individuel de la dose à administrer car des facteurs génétiques peuvent affecter son métabolisme.

Pour parvenir à modéliser des systèmes biologiques, nous avons du dériver notre modèle de base afin de prendre en compte les particularités des entités et phénomènes qui les composent. Ainsi, nous avons été amené à implémenter différents types de réactions biochimiques, la diffusion, la synthèse et l'élimination de molécules.

A l'aide de ces outils, nous avons modélisé la distribution et l'effet des AVK au sein du corps humain. Des premiers résultats attestent de la pertinence de notre modèle mais aucune confrontation avec des données réelles n'a encore eu lieu. Dans cette perspective, nous avons reproduit le test du temps de Quick, proposé par [Kerdélo, 2006], dans une seconde échelle temporelle de simulation. En partant des mêmes valeurs de référence, nous avons pu valider les performances de l'agent intégrateur introduit dans le chapitre 2.

Enfin, nous avons énoncé l'idée de simuler les phénomènes déjà implémentés avec une approche microscopique qui permettrait de déterminer les constantes cinétiques qui nous font défaut, à l'aide de méthodes stochastiques.

5 Conclusion et perspectives

Dans ce rapport, nous avons cherché à modéliser des systèmes complexes *in virtuo* à l'aide de systèmes multi-agents asynchrones.

Après avoir exploré les technologies impliquées dans ce processus, telles que le modèle RéISCOP et le paradigme multi-interactions, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux simulations multi-échelles. En effet, les phénomènes qui composent un système complexes peuvent être de natures variées et s'exercer à des échelles de temps et d'espace très différentes. Une simulation multi-échelles peut aussi avoir pour motivation le couplage de modèles de descriptions plus ou moins précises, dans un souci d'efficacité ou par manque de connaissance. Ce couplage, pour être profitable, se doit alors d'être parallélisé.

De nombreux phénomènes sont décrits à l'aide de systèmes d'équations différentielles. Ce sont elles qui traduisent la dynamique du système. Cependant, il est souvent difficile de les résoudre analytiquement. L'avancée de la simulation repose alors sur des méthodes numériques de résolution d'équations différentielles, entraînant des questions sur leurs performances et leur stabilité. L'utilisation de schémas d'intégration implicite paraît indispensable pour concurrencer des approches plus classiques de simulation, mais elle pose problème dans le cadre de simulations multi-agents asynchrones.

Pour répondre à ces problématiques, nous avons proposé un modèle générique pour les simulations multi-échelles. Il est centré sur la notion d'entités en interactions. Ces interactions, totalement autonomes dans RéISCOP, sont ici resynchronisées par un agent intégrateur. Nous assurons ainsi la stabilité des schémas implicites dans le cas d'un ordonnancement asynchrone des phénomènes.

Les échelles ainsi modélisées sont réparties en tâches indépendantes qui peuvent être simulées en parallèle, en utilisant les multiples coeurs ou processeurs des ordinateurs modernes. Bien qu'autonomes, ces échelles peuvent communiquer grâce à l'extension du concept d'interaction.

Pour démontrer la pertinence de notre modèle, nous l'avons appliqué à la pharmacocinétique, une discipline de la pharmacologie qui consiste à étudier le devenir d'un médicament au sein de l'organisme. Après avoir dérivé le modèle générique pour l'adapter aux systèmes biologiques, nous avons pu mettre en œuvre une première étude de la distribution médicamenteuse des antivitamines K. Nous avons constaté le bon fonctionnement général du modèle à travers cette simulation. En revanche, nous n'avons pas validé les résultats obtenus par manque de données biologiques. Nous avons comme perspective de pallier ce problème par des simulations multi-modèles interactives, dans lesquelles on décrirait les phénomènes à une échelle microscopique avec des méthodes stochastiques. Ceci permettrait de déterminer en parallèle les coefficients cinétiques inconnus.

Par la suite, le test du temps de Quick *in virtuo* nous a permis de confirmer qu'à travers l'agent intégrateur, on pouvait utiliser des schémas de résolution implicites pour les interactions. Ces résultats ne sont qu'expérimentaux et demandent à être complétés par une validation mathématique, ou, à défaut, par une étude expérimentale sur des problèmes posés par des phénomènes non linéaires.

Bibliographie

- [Abgrall et al., 2004] Abgrall, J.-F., Ballet, P., Kerdélo, S., Nicolas, M., Rodin, V., and Tisseau, J. (2004). *L'hématologiste et la coagulation virtuelle*. Margaux Orange.
- [Ascher and Petzold, 1998] Ascher, U. and Petzold, L. (1998). *Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations*. Siam.
- [Béal et al., 2008] Béal, P.-A., Le Gal, C., and Tisseau, J. (2008). Approche multi-phénomènes appliquée à la simulation des systèmes mécaniques. In *Actes du séminaire du LISyC*.
- [Bernard, 1865] Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Garnier-Flammarion.
- [Bonvallot and Dor, 2002] Bonvallot, N. and Dor, F. (2002). *Les valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration*. InVS.
- [Brown, 1902] Brown, A. J. (1902). Enzyme action. *Journal of the chemical society, transactions*.
- [Culler et al., 1998] Culler, D., Singh, J. P., and Gupta, A. (1998). *Parallel Computer Architecture : A Hardware/-Software Approach*. Morgan Kaufmann.
- [Dedieu, 2006] Dedieu, J. P. (2006). *Points fixes, zéros et méthode de Newton*. Springer.
- [Demailly, 2006] Demailly, J.-P. (2006). *Analyse numérique et équations différentielles*. EDP Sciences.
- [Demazeau, 1995] Demazeau, Y. (1995). From interactions to collective behaviour in agent-based systems. In *Proceedings of the First European conference on cognitive science*.
- [Desmeulles, 2006] Desmeulles, G. (2006). *Réifications des interactions pour l'expérimentation in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles*. PhD thesis, ENIB.
- [Desmeulles et al., 2009] Desmeulles, G., Bonneaud, S., Redou, P., Rodin, V., and Tisseau, J. (2009). In virtuo experiments based on the multi-interaction system framework : the réiscop meta-model. *CMES, Computer Modeling in Engineering and Sciences*.
- [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*. PhD thesis, Université de Paris 6.
- [Ferber, 1995] Ferber, J. (1995). *Les systèmes multi-agents, vers une intelligence collective*. InterEditions.
- [Fick, 1855] Fick, A. (1855). Ueber diffusion. *Annalen der physik und chemie*.
- [Guibert, 2009] Guibert, D. (2009). *Analyse de méthodes de résolution parallèles d'EDO/EDA raides*. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon 1.
- [Hairer et al., 1993] Hairer, E., Norsett, S., and Wanner, G. (1993). *Solving Ordinary Differential Equations I, Nonstiff Problems*. Springer.
- [Harrouet, 2000] Harrouet, F. (2000). *oRis : s'immerger par le langage pour le prototypage d'univers virtuels à base d'entités autonomes*. PhD thesis, ENIB.
- [Jacomet, 1989] Jacomet, Y. (1989). *Pharmacocinétique, Tome 1, Cours*. Ellipses.
- [Jacomet, 2006] Jacomet, Y. (2006). *Pharmacocinétique avec Mathematica*. Springer.
- [Jobin, 1999] Jobin, F. (1999). *L'hémostase*. Les Presses de l'Université de Laval.
- [Kerdélo, 2006] Kerdélo, S. (2006). *Méthodes informatiques pour l'expérimentation in virtuo de la cinétique biochimique. Application à la coagulation du sang*. PhD thesis, ENIB.
- [Le Bris, 2005] Le Bris, C. (2005). *Systèmes multi-échelles. Modélisation et simulation*. Springer.
- [Le Moigne, 1993] Le Moigne, J.-L. (1993). *La modélisation des systèmes complexes*. Dunod.

- [Leblanc et al., 1990] Leblanc, P.-P., Aiache, J.-M., and Besner, J.-G. (1990). *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, Deuxième édition*. Vigot Les Presses de l'Université de Montréal.
- [Li et al., 2004] Li, T., Chang, C., Jin, D., Khvorova, A., and Stafford, D. (2004). Identification of the gene for vitamin k epoxyde reductase. *Nature*.
- [Marieb, 2005] Marieb, E. N. (2005). *Anatomie et physiologie humaines*. Pearson Education.
- [Michaelis and Menten, 1913] Michaelis, L. and Menten, M. L. (1913). Die kinetik der invertinwirkung. *Biochemische zeitschrift*.
- [Moyer, 2009] Moyer, T. (2009). Warfarin sensitivity genotyping : a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clinic Proceedings*.
- [Parisey et al., 2007] Parisey, N., Beurton-Aimar, M., and Mazat, J. (2007). Mitochondrial oxydoreduction simulation using multi-agent system. *Publication interne*.
- [Poller, 2000] Poller, L. (2000). *Laboratory techniques in thrombosis - a manual*. Kluwer Academic Publishers.
- [Redou et al., 2007] Redou, P., Desmeulles, G., Abgrall, J.-f., Rodin, V., and Tisseau, J. (2007). Formal validation of asynchronous interaction-agents algorithms for reaction-diffusion problems. In *PADS'07, 21st International Workshop on Principles of Advanced and Distributed Simulation*.
- [Redou et al., 2005] Redou, P., Kerdélo, S., Le Gal, C., Querrec, G., Rodin, V., Abgrall, J.-F., and Tisseau, J. (2005). Reaction-agents : first mathematical validation of a multi-agent system for dynamical biochemical kinetics. *Lecture Notes in Computer Science*.
- [Reignier et al., 1998] Reignier, P., Harrouet, F., Morvan, S., Tisseau, J., and Duval, T. (1998). ARéVi : A virtual reality multiagent platform.
- [Rost et al., 2004] Rost, S., Fregin, A., Ivaskевичius, V., Conzelmann, E., Hortnagel, K., and Pelz, H. (2004). Mutations in *vkorc1* cause warfarin resistance an multiple coagulation factor type 2. *Nature*.
- [Roux, 2009] Roux, M. (2009). *Biologie : l'ère numérique*. CNRS Editions.
- [Shinton, 1998] Shinton, N. K. (1998). *CRC Desk Reference for hematology*. CRC Press.
- [Sieburg, 1990] Sieburg, H. (1990). Physiological studies in silico. *Sciences of Complexity*.
- [Siguret, 2007] Siguret, V. (2007). Antivitamines k et pharmacogénétique : vers une meilleure compréhension de la variabilité individuelle de l'effet dose-réponse. *Pathologie Biologie*.
- [Thomas et al., 1996] Thomas, R. S., Yang, R. S., Morgan, D. G., Moorman, M. P., Kermani, H. R., Sloane, R. A., O'Connor, R. W., Adkins, B., Gargas, M. L., and Andersen, M. E. (1996). Pbpk modeling/monte carlo simulation of methylene chloride kinetic changes in mice in relation to age and acute, subchronic, and chronic inhalation exposure. *Environmental Health Perspectives*.
- [Tisseau, 2001] Tisseau, J. (2001). *Réalité virtuelle : autonomie in virtuo*. Habilitation à Diriger des Recherches, Université de Rennes 1.
- [Tisseau and Harrouët, 2006] Tisseau, J. and Harrouët, F. (2006). *Autonomie des entités virtuelles*, volume 2 of *Le Traité de la Réalité Virtuelle*. Presses de l'Ecole des Mines de Paris, 2^e edition.
- [Wooldridge and Jennings, 1994] Wooldridge, M. and Jennings, N. (1994). Intelligent agents : Theory and practice. *Knowledge Engineering Review*.