

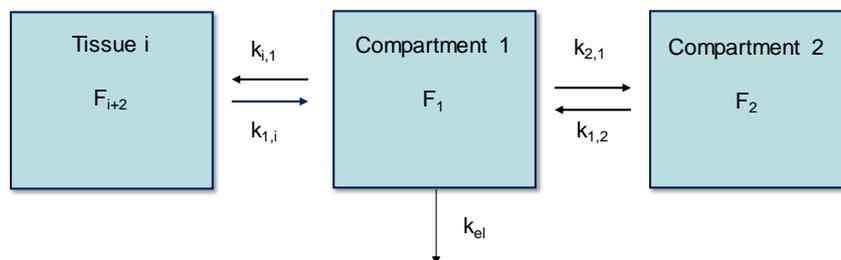


Kinetics

Le terme "**cinétique**" réfère à de très vastes domaines de la vie commune comme de la science. Ici, on ne considérera pas le déplacement d'objets matériels dans l'espace, qui relève de la mécanique, ni le mélange des solides, liquides ou gaz relevant des lois de diffusion et d'entropie, mais l'évolution de systèmes plus simples composés d'atomes ou de molécules se transformant dans le temps par des réactions de désintégration, de réaction chimique ou enzymatique ou de complexation moléculaire ou bien encore du devenir des composants chimiques et biologiques des êtres vivants. Si cet assemblage peut sembler hétéroclite, il est en fait assez naturel car ces évolutions cinétiques peuvent être décrites par des **systèmes d'équations différentielles ordinaires**, dans lesquelles les fonctions inconnues ne dépendent que d'une seule variable, le temps, par opposition aux équations aux dérivées partielles, qui font intervenir plusieurs variables indépendantes dont le temps et des variables d'espace et demandent d'autres outils d'étude.

Plus particulièrement, on s'intéresse ici à une approche de la modélisation cinétique de ces systèmes par l'introduction de **compartiments**, c'est-à-dire d'espaces contenant chacun un composant distribué dans le compartiment de façon homogène et instantanée et échangeant entre eux ces composants en fonction de leur densité (concentration) dans les compartiments.

Ces **modèles mathématiques à compartiments multiples** ne considèrent donc qu'un seul paramètre par compartiment, tel que la quantité d'un composé ou sa concentration dans un compartiment dont le volume est supposé être constant au fil du temps.

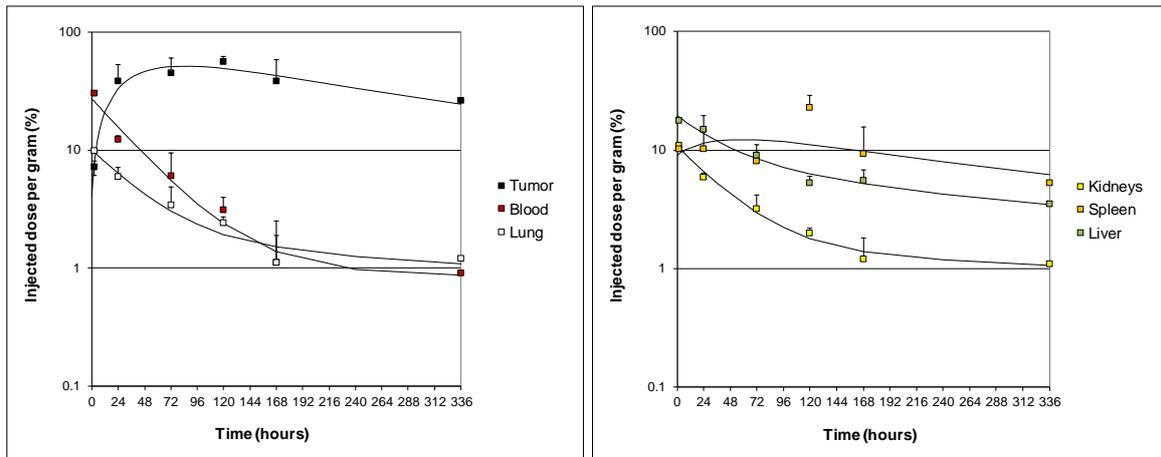


Bien que l'approche compartimentale ait d'abord été développée pour étudier la pharmacocinétique des médicaments et des traceursⁱ, cette façon de traiter des systèmes cinétiques est commode et puissante. Il s'agit en effet d'éviter d'avoir à développer des solutions analytiques, parfois complexes, d'équations différentielles. On décrira simplement le système en posant ces équations et on laissera le logiciel les résoudre, de façon numérique, en utilisant des méthodes calcul éprouvées. On dépasse alors aisément l'étape de simulation des cinétiques pour passer à l'estimation des paramètres permettant de trouver le meilleur accord entre simulation et données expérimentales.

Dans cette deuxième étape, la question de l'identifiabilité des paramètres est laissée aux théoriciensⁱⁱ au profit d'une approche pragmatique permise par la flexibilité du logiciel. Le modèle peut être modifié très rapidement et il est très facile de tester si l'ajustement des paramètres converge correctement ou pas. En effet, grâce à la puissance de calcul des ordinateurs dont nous disposons tous actuellement, les deux étapes, simulation et ajustement, sont exécutées par le programme en quelques secondes.

Ce logiciel est largement inspiré de WinSAAMⁱⁱⁱ et de ses prédécesseurs SAAM et ConSAAM, avec lesquels l'auteur s'est familiarisé au Laboratory of Mathematical Biology du NCI, à Bethesda, MD, dans les années 1984 et 1985 grâce à John Jacquez, Dave Covell et John Weinstein. Qu'ils en soient

remerciés. WinSAAM est encore aujourd'hui une des plates-formes les plus puissantes pour ce type de calculs, mais reste un peu difficile d'accès à cause de son interface toujours influencée par les bonnes vieilles cartes perforées. C'est pour rendre plus abordable ces approches de modélisation compartimentale que l'auteur a entrepris de créer le logiciel "Kinetics" qui permet de traiter les mêmes questions dans un environnement des **feuilles de calcul Excel**, familier aux expérimentateurs, qu'ils soient physiciens, chimistes, biologistes ou pharmacologues. Les outils de programmation ne sont plus le Fortran, mais le Visual Basic secondé par une Dynamic Link Library écrite en Pascal. Développé sans accès aux sources de SAAM, ce logiciel est libre pour l'utilisation et la distribution aux seules conditions qu'elles soient effectuées sans but lucratif, que le GIP Arronax soit remercié pour l'usage du logiciel dans toute communication ou publication de résultats obtenus grâce à lui et que les bénéficiaires éventuels du transfert de ce logiciel s'engagent également à respecter les conditions précédentes. Tous les fichiers nécessaires à l'utilisation de "Kinetics" sont dans le fichier compressé ci-dessous. Les sources peuvent être obtenues par demande expresse à barbet@arronax-nantes.fr.



Ce logiciel n'est en fait qu'un des logiciels d'une série qui permettent simulations et ajustement de paramètres d'équilibres multiples, de titration et de spéciation ("Interactions"), d'ajustement d'exponentielles ("Exponentials", "Pharmacokinetics") et d'études de cinétiques de populations, ("Population kinetics") fonctionnant tous à partir d'une feuille de calcul Excel et disponibles sur le site Arronax-Nantes.



ⁱ Jacquez JA, Compartmental Analysis in Biology and Medicine, 2nd ed., The University of Michigan Press, 1985.
ⁱⁱ Jacquez JA. Identifiability and parameter estimation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1991, 15:55S-59S.
ⁱⁱⁱ Novotny JA, Greif P, Boston RC. WinSAAM: application and explanation of use. Adv Exp Med Biol. 2003, 537:343-51