

N° d'Enregistrement : UNB/DSM/PM/98/05/01

UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES

---

THÈSE DE DOCTORAT

---

Présentée par  
**HOUNSOUNOU Octave Kodjo**  
Maître ès - Sciences Physiques  
Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHYSIQUE THÉORIQUE  
(Spécialité : SCIENCES DES MATERIAUX)

***DYNAMIQUE STOCHASTIQUE  
NON - LINEAIRE***

Application à la dynamique des molécules de  
déoxy-hémoglobine S couplées de manière aléatoire.

Soutenue, le 23 Novembre 1998 devant la commission d'examen:

Président	O. AJAYI	Professeur, Université de Lagos
Examineurs	A. WAGUE T. AMINOU C. GNANVO L. OLATUNJI	Professeur, Université de Dakar Professeur, Université Nationale du Bénin Professeur, Université Nationale du Bénin Professeur, Université Nationale du Bénin

## AVANT PROPOS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Physique Théorique de la Faculté des Sciences et Techniques à l'Université Nationale du Bénin, sous la direction du Professeur **OLATUNJI L.O.**

Je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir fait bénéficier de son expérience en Physique Mathématique, et n'avoir jamais ménagé ses efforts pour mener à bien ce travail.

J'exprime ma plus profonde gratitude à Monsieur **AJAYI, O.**, Professeur de Mathématiques Appliquées à l' Université de Lagos, pour l'intérêt qu'il a toujours à mes activités de recherche, et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury de thèse.

Monsieur **WAGUE, A.**, Professeur de Physique Théorique à l'Université de Dakar, m'a fait un grand honneur en acceptant de participer au jury. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude

Monsieur **GNANVO, C.**, Professeur de Mathématiques et Informatique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Nationale du Bénin, m'a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je lui adresse mes remerciements respectueux.

Toute ma reconnaissance va à Monsieur **AMINOUE, T.**, Professeur de Chimie Macromoléculaire à la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Nationale du Bénin, de s'être intéressé à cette thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Enfin, à tous ceux qui m'ont apporté leur soutien moral, et leur aide constante, j'exprime ma plus profonde gratitude.

# **SOMMAIRE**

## **PREMIERE PARTIE**

### ***MODELE DETERMINISTE***

#### **I – INTRODUCTION**

#### **II – LES EQUATIONS DE LA DYNAMIQUE DE POLYMERISATION**

**1 – Les hypothèses de base**

**2 – Modélisation de l'écoulement**

**3 – Equation dynamique générale**

**4 - Solution de l'équation dynamique en régime stationnaire**

#### **III – VALIDITE DU MODELE DYNAMIQUE NON LINEAIRE**

**1 - Comparaison avec les résultats des travaux antérieurs [35-37]**

**2 - Comparaison avec les modèles déterministes en Biologie Mathématique**

**3 – Ajustements aux données expérimentales**

#### **IV - ANALYSE DE L'EQUATION D'EVOLUTION**

**1 -Description de l'équation d'évolution en utilisant les paramètres du modèle**

**2 – Description de l'équation d'évolution dans l'espace des phases**

---

# DEUXIEME PARTIE

## *MODELE STOCHASTIQUE*

### I – INTRODUCTION

### II – IMPORTANCE ET FONDEMENTS THEORIQUES D'UN MODELE STOCHASTIQUE

- 1 - Importance d'un modèle stochastique
- 2 – Equation différentielle stochastique.
- 3 – Equation de Fokker- Planck.
- 4 – Transformation de l'équation de Fokker-Planck en une équation de type Shrödinger.

### III – APPLICATION DU MODELE STOCHASTIQUE

- 1 – Etude des différents régimes de la cinétique de croissance.
  - a) Régime de Malthus.
  - b) Régime de Gompertz.
  - c) Régime de type Verhulst généralisé dépendant du comportement précis de la fonction de freinage.
- 2 – Analyse de la dynamique de croissance dans la zone de nucléation – Calcul des temps de nucléation pour les différents régimes de croissance.

### IV – CONCLUSION

### V – BIBLIOGRAPHIE

***PREMIERE PARTIE***

# **PREMIERE PARTIE**

## **MODELE DETERMINISTE**

### **I - INTRODUCTION**

Les électrophorèses ont montré que chez l'homme, au cours de la vie, plusieurs hémoglobines se succèdent, et il en existe plusieurs simultanément [1-3]. Toutes ces molécules sont tétramériques et sont constituées de deux chaînes de type  $\alpha$ , et de deux chaînes non  $\alpha$  dont la nature définit l'hémoglobine. On a :

- L'hémoglobine fœtale (HbF) de structure  $\alpha_2 \gamma_2$  est synthétisée dès les stades précoces de la gestation.
- L'hémoglobine adulte (HbA) de structure  $\alpha_2 \beta_2$  se forme dès la vie fœtale, l'HbA représente 95% de la totalité des hémoglobines, et outre les traces d'HbF  $< 1\%$ , il existe un constituant mineur (HbA<sub>2</sub>) de structure  $\alpha_2 \delta_2$  exprimé à au moins 2,5 %.

Les hémoglobines anormales constituent l'un des chapitres importants de la pathologie de l'hémoglobine. Cette pathologie se caractérise essentiellement par la présence d'une anomalie structurale de la molécule.

L'hémoglobine S (HbS) est la première connue et la plus répandue des hémoglobinopathies. Elle doit son nom au fait qu'elle est présente dans la DREPANOCYTOSE, "Sickle Cell Anemia" des auteurs Anglo-saxons.

Toutes les fonctions hémoglobiniques indispensables à la vie d'un individu se trouvent profondément perturbées par une simple anomalie structurelle (GLU A<sub>3</sub> (6) β → Val) [2].

Ce mutant appelé HbS peut être associé à plusieurs autres hémoglobines; cette association atténue la sévérité de la maladie, que nous pouvons classer par ordre de gravité décroissant suivant le schéma ci-après :

S/A S/D S/C S/Thal .....etc

Cette mutation constatée n'entraîne aucune perturbation importante des structures tertiaires et quaternaires du tétramère comparée à celle de l'HbA. Elle est par contre responsable d'une rupture d'équilibre des interactions intramoléculaires et de l'amorçage de la cristallisation de l'HbS.

Au sujet de cette pathologie de l'HbA, un nombre impressionnant de données se sont accumulées en ce qui concerne d'une part, les propriétés moléculaires et cellulaires de l'HbS, et d'autre part, la cinétique de polymérisation, et les propriétés rhéologiques du gel de déoxy-HbS [1-20]. Cependant, les mécanismes de polymérisation de la molécule, cause déterminante de cette pathologie, restent obscurs à nos jours.

Plusieurs facteurs peuvent initier la polymérisation de l'HbS, il s'agit de la température, de la concentration hémoglobinique, du degré d'oxydation, du pH et de l'activité ionique; cette phase initiatrice est dite de nucléation, phase au cours de laquelle quelques molécules d'HbS s'agglutinent et forment une super cellule, noyau d'amorçage de la polymérisation qui dès cet instant devient autocatalytique, et au fur et à mesure que s'accroissent les fibres, elles s'associent sous forme de réseaux cristallins.

Ce processus de cristallisation manifestement affecte la viscosité de la solution intraérythrocytaire. Cette dernière devient peu soluble dans les conditions suivantes:

- Aux fortes concentrations d'HbS, telles qu'il existe dans l'érythrocyte (330 g/l , soit 270 millions de molécules dans chaque hématie). Une concentration minimale de gélification (M.G.C.) est connue de nos jours.
- A un faible état d'oxygénation de l'HbS, car à concentration égale, la déoxy-HbS est considérablement moins soluble que l'oxy-HbS .
- L'élévation de la température n'en demeure pas moins un des facteurs prépondérants de cette diminution de solubilité de la déoxy-HbS .
- Le pH et les activités ioniques non physiologiques sont des facteurs qui influent considérablement le phénomène de polymérisation et par conséquent sont également à l'origine du changement de la solubilité du milieu intraérythrocytaire.

Cette insolubilité de l'HbS à basse tension d'O<sub>2</sub> qui parfois aboutit à sa gélification, constitue le phénomène initial de la maladie drépanocytaire, responsable à son tour de la falciformation des hématies. Mais l'hyperviscosité sanguine, dont les modifications cellulaires sont le déterminant majeur constitue un mécanisme plus global expliquant la symptomatologie de la maladie, d'où la définition de la drépanocytose comme une "maladie rhéologique"

[ 1, 2 ].

Outre que ces cellules fragilisées sont sensibles à l'hémolyse, elles auto-entretiennent les troubles qui leur ont donné naissance. Hyperconcentrées, déformées, hyperagrégées, elles augmentent l'hyperviscosité du sang et la stase elle-même est un facteur aggravant l'hypoxie et l'acidose. Il s'agit là des causes déclenchantes de la falciformation, le cercle vicieux de la maladie est complet et fermé, elle sera déclenchée par n'importe laquelle des causes signalées

[ 2 ].



## II - LES EQUATIONS DE LA DYNAMIQUE DE POLYMERISATION DE LA DEOXY-HEMOGLOBINE S

Les courbes expérimentales de l'absorbance  $A(t)$  mesurée en turbidité sur des solutions de déoxy-hémoglobine S à diverses concentrations, mais en tampon phosphate donné et à pH fixé, ont toutes l'allure d'une sigmoïde schématisée sur la figure 1 [11]. Pour rechercher la forme analytique de la fonction  $A(t)$  nous élaborons un modèle dynamique basé sur les hypothèses physiques suivantes:

### 1) - Les hypothèses de base

- **Hypothèse  $H_1$**  : D'après Bauer [21], soit  $\sigma$  la contrainte totale agissant sur une molécule de déoxy-HbS au cours du processus de polymérisation. Nous pouvons, jusque-là, décomposer  $\sigma$  en trois termes, le premier est la contrainte élastique  $\sigma_{\text{élast}}$ , qui dépend de la déformation  $Q(t)$ ; le second, est la contrainte de viscosité  $\sigma_{\text{visc}}$ , qui dépend de la vitesse de déformation  $\dot{Q}(t)$ ; et le troisième est la contrainte d'inertie  $\sigma_{\text{inert}}$ , qui dépend de la dérivée seconde  $\ddot{Q}(t)$  de la déformation.

Maintenant, nous progressons dans la formulation du modèle théorique en considérant la condition d'équilibre des contraintes agissant à chaque instant sur la molécule au cours du processus d'agrégation; Cette condition définie par  $\sigma = 0$ , conduit directement à l'équation d'évolution de la déformation  $Q(t)$  soit :

$$\rho \ddot{Q}(t) + \eta(\dot{\gamma}) \dot{Q}(t) + G(\dot{\gamma}) Q(t) = 0 \quad (1)$$

Comme nous le savons, la déformation  $Q(t)$  est une grandeur rhéologique sans dimension.

En conséquence, les constantes positives dans l'équation (1) ont les définitions et les dimensions suivantes [21] :

- $\rho$  est le coefficient d'inertie
- $\eta(\dot{\gamma})$  est le coefficient de viscosité
- $G(\dot{\gamma})$  est le coefficient d'élasticité

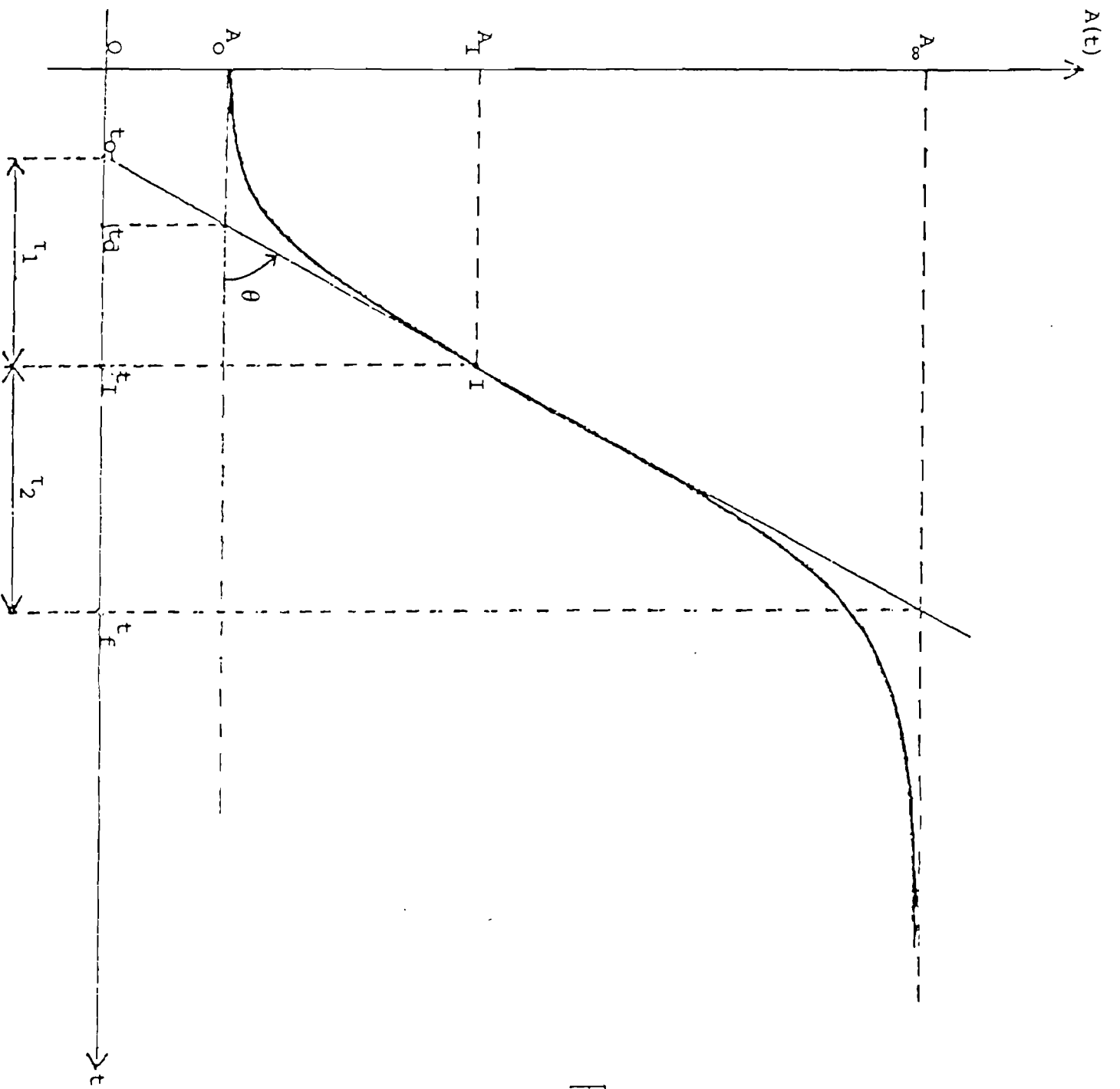


FIG. 1

D'une manière précise, si  $M$ ,  $L$ ,  $T$  sont respectivement les unités de masse, de longueur, et du temps, la contrainte  $\sigma$  varie comme  $ML^{-1}T^{-2}$  : En conséquence le coefficient d'inertie  $\rho$  varie comme  $ML^{-1}$  (masse par unité de longueur), le coefficient de viscosité comme  $ML^{-1}T^{-1}$ , et le coefficient d'élasticité comme  $ML^{-1}T^{-2}$ .

En conséquence, utilisant  $Q(t)$  comme variable dynamique, la vitesse instantanée de la réaction d'agrégation est parfaitement définie comme égale à la vitesse de déformation  $\dot{Q}(t)$ .

Dans ce travail, d'après Smoluchowski [22] et Jeffery [23], nous avons introduit les dépendances fonctionnelles  $\eta = \eta(\dot{\gamma})$  et  $G = G(\dot{\gamma})$  pour tenir compte de l'effet du milieu résistant (milieu fluide) soumis au cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$ .

Introduisons maintenant les grandeurs suivantes :

$$A(\dot{\gamma}) = \frac{\eta(\dot{\gamma})}{\rho} \quad ; \quad \omega_0^2(\dot{\gamma}) = \frac{G(\dot{\gamma})}{\rho} \quad (2)$$

L'équation (1) prend alors la forme standard suivante [22] :

$$\ddot{Q}(t) + A(\dot{\gamma})\dot{Q}(t) + \omega_0^2(\dot{\gamma})Q(t) = 0 \quad (3)$$

- **Hypothèse H<sub>2</sub>:**

La variation de l'absorbance mesurée en turbidité au cours du processus de polymérisation

rend strictement compte des déformations  $Q(t)$  des molécules de déoxy - HbS

Nous écrivons, d'après Wallace et al [25] que l'absorbance  $A(t)$ , est proportionnelle à  $Q(t)$  :

$$A(t) = \kappa Q(t) \quad (4)$$

où  $\kappa$  est une constante positive.

Il est intéressant de noter, que l'équation (4) est auto-cohérente car l'absorbance est également une grandeur sans dimension. En effet, la loi de Beer -Lambert [26] donne :

$$A(t) = \log \left[ \frac{I(t)}{I_0} \right] \quad (5)$$

où  $I_0$  est l'intensité de la lumière à l'instant  $t = 0$  à l'entrée du milieu absorbant, tandis que  $I(t)$  est l'intensité à l'instant  $t$  dans le milieu, à une distance  $x(t)$  de l'entrée.

- **Hypothèse H<sub>3</sub>** - Nous formulons cette hypothèse en écrivant d'après Quemada [27] de la manière suivante.

La dépendance fonctionnelle des coefficients rhéologiques  $A(\dot{\gamma})$  et  $G(\dot{\gamma})$  avec le cisaillement constant  $\dot{\gamma}$  reste valable à chaque instant pour un cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$  dépendant du temps.

Nous allons maintenant progresser dans la modélisation mathématique en utilisant les lois phénoménologiques bien connues pour les coefficients  $A(\dot{\gamma})$  et  $G(\dot{\gamma})$  avec un cisaillement constant  $\dot{\gamma}$

a) - Ecrivons  $A(\dot{\gamma})$  sous la forme :  $A(\dot{\gamma}) = K(\dot{\gamma}) - W(\dot{\gamma})$  avec les définitions suivantes :

$K(\dot{\gamma})$  est la fréquence de collisions des molécules en translation dans un fluide sous l'action conjuguée du mouvement Brownien et du cisaillement simple  $\dot{\gamma}$ . On a d'après l'équation obtenue par Smoluckowski : [22]

$$K(\dot{\gamma}) = \mu + k_c \dot{\gamma} \quad (6)$$

où  $\mu$  représente la contribution du mouvement Brownien à la fréquence de collision.

Nous utilisons pour  $W(\dot{\gamma})$  l'équation obtenue par Jeffery [23] pour la vitesse de dégradation d'un polymère sous l'effet des forces exercées par l'écoulement, donc du taux de cisaillement  $\dot{\gamma}$  sur la surface de ce polymère :

$$W(\dot{\gamma}) = k_d \dot{\gamma} \quad (7)$$

A notre connaissance, aucune forme fonctionnelle exacte pour  $G(\dot{\gamma})$  n'existe dans la littérature [27]. Nous reviendrons sur cette question dans les paragraphes suivants. Pour

l'instant sans restreindre la généralité du problème nous allons, pour simplifier les calculs, supposer que:

$$G(\dot{\gamma}) = G = C^{te} \quad ; \quad \omega_0^2(\dot{\gamma}) = \omega_0^2 = C^{te} \quad (8)$$

A ce stade de la modélisation, il est important d'utiliser les hypothèses adéquates formulées par Murata et Secomb [28]. En effet, en plus de la dimension des polymères, les paramètres  $K(\dot{\gamma})$ ,  $W(\dot{\gamma})$  et  $\Lambda(\dot{\gamma})$  dépendent en général de plusieurs autres facteurs tels que la forme, la charge des particules, la viscosité du fluide suspendant et la force ionique du milieu intramoléculaire. Dans la suite, tous ces paramètres seront considérés comme des constantes du modèle dynamique; l'objectif principal étant de tenir compte des effets dus au cisaillement  $\dot{\gamma}$  [29].

En combinant les équations (6,7,8) avec l'équation (3), on obtient l'équation dynamique donnant les accélérations subies par les molécules soit :

$$\ddot{Q}(t) + (\mu - s\dot{\gamma})\dot{Q}(t) + \omega_0^2 Q(t) = 0 \quad (9)$$

où  $s$  est une constante positive définie comme suit :

$$s = k_d - k_c \quad (10)$$

Maintenant, en tenant compte du coefficient d'inertie  $\rho$ , on obtient l'équation des contraintes agissant sur les molécules du système soit :

$$\rho \ddot{Q}(t) + (\eta - q\dot{\gamma})\dot{Q}(t) + G Q(t) = 0 \quad (11)$$

avec les définitions suivantes découlant de l'équation (2):

$$\eta = \rho\mu \quad ; \quad q = \rho s \quad ; \quad G = \rho\omega_0^2$$

En conséquence, l'équation (11) indique que  $\eta$  et  $G$  sont pour l'instant, deux coefficients rhéologiques indépendants du cisaillement  $\dot{\gamma}$  et  $q$  une densité linéique de masse comme  $\rho$ .

## 2) - Modélisation de l'écoulement $\dot{\gamma}(t)$ et équation d'évolution non-linéaire pour la variable dynamique $Q(t)$

D'après l'hypothèse  $\mathbf{H}_3$ , l'équation ( 11 ) reste valable à chaque instant pour un cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$  dépendant du temps.

In vivo, l'écoulement sanguin est naturellement pulsé, du moins dans la circulation artérielle, c'est-à-dire résultant de la superposition d'un écoulement permanent et d'un écoulement oscillant. Mais la complexité théorique des taux de cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$  sinusoïdaux a conduit à rechercher d'autres écoulements variables au cours du temps, comme la succession de créneaux ou les cycles triangulaires couramment appelés cycles d'hystérèses [29].

D'après l'équation ( 11) une fonction arbitraire du temps  $\dot{\gamma}(t)$  induit directement un comportement non linéaire pour la fonction  $Q(t)$ . Cependant la difficulté essentielle pour obtenir une solution de l'équation ( 11 ) réside dans le fait que nous ne connaissons pas la forme fonctionnelle exacte de  $\dot{\gamma}(t)$  . D'une manière précise, le cisaillement dépendant du temps  $\dot{\gamma}(t)$  n'est pas une donnée expérimentale: en général, elle est inconnue [29].

En conséquence, le problème fondamental qui reste à résoudre tient essentiellement dans la corrélation qu'il faut établir entre  $\dot{\gamma}(t)$  inconnue et la variable dynamique  $Q(t)$  de manière à obtenir une équation d'évolution de cette variable quel que soit le cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$ .

Pour cela, le moyen mathématiquement très simple, consiste à faire dépendre le cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$  de la coordonnée  $Q(t)$  et de la vitesse  $\dot{Q}(t)$  .

Ainsi, en admettant l'hypothèse  $\mathbf{H}_1$ , nous écrivons que le taux de cisaillement  $\dot{\gamma}(t)$  est égal au *taux de croissance* (ou *accroissement relatif*) de la variable dynamique  $Q(t)$  , soit :

$$\dot{\gamma}(t) = \frac{\dot{Q}(t)}{Q(t)} \quad (12)$$

Comme nous allons le voir, les résultats obtenus dans ce travail pour l'expression analytique de  $\dot{\gamma}(t)$ , attestent clairement la validité de l'équation (12).

De plus, il est intéressant de noter que l'équation (12) peut être directement obtenue, pour le cas particulier d'un écoulement laminaire unidirectionnel, en utilisant la relation donnant la dérivée par rapport au temps d'un vecteur élémentaire que l'on suit dans son mouvement [30]

En substituant (12) dans (11), on obtient une équation non-linéaire du second ordre pour  $Q(t)$  soit:

$$\rho \ddot{Q}(t) + \eta \dot{Q}(t) - q \frac{\dot{Q}^2(t)}{Q(t)} + G Q(t) = 0 \quad (13)$$

Considérons maintenant pour simplifier l'écriture, une fonction  $f(t)$  également définie par l'équation (12) soit :

$$f(t) = \frac{\dot{Q}(t)}{Q(t)} \quad (14)$$

En considérant l'équation (13), nous avons trouvé qu'il est très utile d'écrire la nouvelle contrainte d'inertie, résultant de la modélisation du cisaillement sous la forme suivante :

$$q \frac{\dot{Q}^2}{Q} = qf\dot{Q} \quad (15)$$

L'équation (15) indique que la fonction  $f(t)$  possède une interprétation physique évidente : c'est la fréquence d'agrégation qui régit la dynamique moléculaire. De plus, la nouvelle contrainte d'inertie associée à cette fonction est non dissipative d'énergie.

### 3-) Généralisation de l'équation d'évolution par l'introduction d'un paramètre de structure $\lambda(t, \xi)$

Jusqu'ici, nous avons considéré  $\eta$  et  $G$  comme des constantes indépendantes du cisaillement  $\dot{\gamma}$ . Cependant, comme nous l'avons déjà souligné, nous allons à nouveau prendre en compte la variation de ces coefficients rhéologiques en fonction d'un cisaillement  $\dot{\gamma}$  constant. Mais pour garder au modèle son caractère général, nous introduirons un paramètre de structure  $\lambda = \lambda(t, \xi)$  qui est régi par une équation cinétique d'évolution [27].

La variable  $\xi$  indépendante du temps représente ici les facteurs de contrôle des coefficients rhéologiques  $\eta(\lambda)$  et  $G(\lambda)$ .

A titre d'exemples, la variable  $\xi$  peut représenter la fraction volumique  $\phi$ , l'hématocrite  $H$  la température  $T$  et de toute évidence un cisaillement constant  $\dot{\gamma}$ .

En conséquence, l'équation (13) se généralise sous la forme suivante :

$$\rho \ddot{Q}(t) + \eta(\lambda) \dot{Q}(t) - q \frac{\dot{Q}^2(t)}{Q(t)} + G(\lambda) Q(t) = 0 \quad (16)$$

Notons que pour compléter notre modèle dynamique non linéaire nous devons en principe préciser le *sous - modèle* donnant l'équation cinétique d'évolution du paramètre de structure  $\lambda(t, \xi)$ .

Cependant, comme nous allons le voir, notre modèle est *auto-cohérent* et *l'équation d'évolution de  $\lambda$  ne nécessite aucune recherche particulière.*

## 4) - Solution de l'équation dynamique

### 4-1) - Régime stationnaire

Supposons que l'équation d'évolution de la variable de structure  $\lambda = \lambda(t, \xi)$  soit formellement de la forme :



$$\frac{d\lambda}{dt} = F(\lambda) \quad (17)$$

où  $F(\lambda)$  est une fonction continue de la variable  $\lambda$ . Le régime stationnaire est défini par

$$\frac{d\lambda}{dt} = 0 \quad (18)$$

ce qui donne la valeur d'équilibre  $\lambda = \lambda_{eq}(\xi)$

Dans ces conditions, les coefficients rhéologiques prennent leurs valeurs stationnaires  $\eta(\xi)$  et  $G(\xi)$ , c'est-à-dire des grandeurs ne dépendant cette fois que du facteur de contrôle  $\xi$ .

En conséquence, l'équation(16) donne pour la variable  $Q(t)$  :

$$\rho \ddot{Q} + \eta(\xi) \dot{Q} - q \frac{\dot{Q}^2}{Q} + G(\xi)Q = 0 \quad (19)$$

En faisant le changement de variable :

$$f = \frac{\dot{Q}}{Q} \quad (20)$$

on transforme l'équation dynamique ( 19 ) en une équation différentielle de type Riccati [32] soit :

$$\dot{f} = -\left[ (1-s)f^2 + \mu(\xi)f + \omega_0^2(\xi) \right] \quad (21)$$

En utilisant les conditions aux limites respectant la dynamique du système, on obtient : voir [ANNEXES A et B ], l'expression donnant la variation de la fonction  $f(t)$  sous la forme:

$$f(t) = \frac{(\alpha l / \nu) \exp(-\alpha t)}{1 + l \exp(-\alpha t)} \quad (22)$$

où  $(\alpha, l, \nu)$  sont des paramètres de couplage des constantes dynamiques  $\mu$  et  $\omega_0^2$  avec les définitions suivantes :

$$p = s - 1 \quad (23)$$

$$\alpha = \mu\delta \quad ; \quad \delta = \left[ 1 + \frac{4p\omega_0^2}{\mu^2} \right]^{1/2} \quad (24)$$

$$\nu = \frac{2p\delta}{1 + \delta} \quad ; \quad l = \frac{f_0}{\alpha/\nu - f_0} \quad (25)$$

Finalement, en utilisant les équations (20) et (22) on obtient l'expression donnant la variation de la fonction  $Q(t)$  en fonction du temps sous la forme:

$$Q(t) = Q_\infty [1 + l \exp(-\alpha t)]^{-1/\nu} \quad (26)$$

En conséquence, d'après l'hypothèse  $H_2$ , la variation en fonction du temps de l'absorbance mesurée en turbidité s'écrit :

$$A(t) = A_\infty [1 + l \exp(-\alpha t)]^{-1/\nu} \quad (27)$$

ce qui donne une nouvelle expression du paramètre  $l$  directement accessible à l'expérience soit:

$$l = \left( \frac{A_\infty}{A_0} \right)^\nu - 1 \quad (28)$$

où  $A_0$  et  $A_\infty$  sont respectivement les valeurs de l'absorbance  $A(t)$  pour  $t = 0$  et  $t = \infty$ . On observe immédiatement que les expressions (26) et (27) obtenues pour les fonctions  $Q(t)$  et  $A(t)$  vérifient bien le changement de variable (20). Cependant, il est utile d'obtenir les équations d'évolution de ces deux variables dynamiques prenant en compte directement les paramètres de couplage (24) et (25)

Pour cela, en partant de l'expression (26) de  $Q(t)$ , on obtient après de simples manipulations algébriques, les nouvelles équations d'évolution suivantes:

a) Pour la variable dynamique  $Q(t)$

\* Une équation différentielle déterministe du premier ordre

$$\frac{\dot{Q}}{Q} = \frac{\alpha}{\nu} \left[ 1 - \left( \frac{Q}{Q_{\infty}} \right)^{\nu} \right] \quad (29)$$

\* Une équation différentielle non-linéaire du second ordre:

$$\ddot{Q} = -\alpha \dot{Q} + (\nu + 1) \frac{Q^2}{Q} \quad (30)$$

b) Pour la fréquence d'agrégation  $f(t)$

\* Une équation différentielle de type Riccati :

$$\dot{f} = \nu f^2 - \alpha f \quad (31)$$

Finalement, en tenant compte de l'hypothèse  $H_2$  à savoir  $A(t) = \kappa Q(t)$ , nous obtenons pour la variable  $A(t)$  des équations similaires aux équations (29) et (30); et en particulier l'équation différentielle déterministe suivante :

$$\frac{\dot{A}}{A} = \frac{\alpha}{\nu} \left[ 1 - \left( \frac{A}{A_{\infty}} \right)^{\nu} \right] \quad (32)$$

#### 4-2) - Régime non stationnaire

Les résultats relatifs aux conditions non stationnaires sortent du cadre de ce mémoire.

### III – VALIDITE DU MODELE DETERMINISTE

#### 1 - Comparaison avec les modèles déterministes utilisés en Biologie Mathématique

De nombreuses études théoriques ont été effectuées sur les phénomènes coopératifs dans les systèmes écologiques naturels [31-34].

En particulier, dans la dynamique des populations, des équations différentielles déterministes de formes très variées ont été utilisées pour décrire la courbe logistique bien connue, qui est la principale caractéristique de ces phénomènes coopératifs. Dans un article récent, Hallam [33] a effectué une bonne revue bibliographique sur la question.

D'une manière générale on note que les équations décrivant la dynamique de croissance d'une variable modélisée  $Q(t)$  sont formulées de telle manière que le taux de croissance s'écrit:

$$\frac{\dot{Q}}{Q} = kW\left(\frac{Q}{\theta}\right) \quad (33)$$

où  $(\dot{Q}/Q)$  est la fréquence réelle de croissance et  $W(Q/\theta)$ , une fonction de freinage arbitraire, car pour un système fermé le taux de croissance doit diminuer de sorte que :

$$W(Q/\theta) \rightarrow 0 \quad \text{pour} \quad Q \rightarrow \theta$$

Les deux paramètres  $k$  et  $\theta$  sont définis comme des grandeurs strictement positives et sont désignés fréquence de croissance intrinsèque et capacité de charge respectivement.  $\theta$  est donc une valeur asymptotique pour la variable  $Q$ .

La première fonction de freinage utilisée est celle de Verhulst [31] pour le modèle logistique classique soit:

$$W\left(\frac{Q}{\theta}\right) = \left(1 - \frac{Q}{\theta}\right) \quad (34)$$

Il existe aujourd'hui plusieurs autres fonctions de freinage [31-34]. Les exemples simples sont construits en prenant  $k > 0$  et en choisissant le terme de densité  $W(Q/\theta)$  comme une fonction du rapport  $(Q/\theta)$  par analogie au modèle logistique classique.

Une famille couramment utilisée est celle conduisant à l'équation différentielle déterministe généralisée de type Verhulst:

$$\frac{\dot{Q}}{Q} = k \left[ 1 - \left( \frac{Q}{\theta} \right)^{1/n} \right] \quad (35)$$

où  $n$  est un paramètre positif ( $n=1$  correspond au modèle de Verhulst).

Il est très intéressant de remarquer que l'équation ( 35 ) est formellement identique à notre équation ( 29 ) pour la fréquence d'agrégation.

La validité de notre modèle mathématique pour décrire un phénomène coopératif tel que l'agrégation des molécules de déoxy-HbS est donc clairement attestée.

En identifiant les paramètres des deux équations d'évolution ( 29 ) et ( 35 ) nous obtenons les correspondances utiles suivantes:

$$k = \frac{\alpha}{\nu} \quad ; \quad \theta = Q_{\infty} \quad ; \quad 1/n = \nu = \frac{2p\delta}{1+\delta} \quad (36)$$

Les paramètres ( $k, n, \theta$ ) du modèle écologique ont chacun une signification biologique précise. Le paramètre  $n$  représente le nombre de sites actifs sur chaque élément du système [33].

Comme nous allons le voir, l'ajustement aux données expérimentales donne la valeur  $\nu=0,5$ , soit  $n = 2$ ; ce qui indique que pour l'agrégation, les molécules de déoxy-HbS ont deux sites.

Ce résultat est également en excellent accord avec les données structurales.

## 2 - Comparaison avec les résultats des travaux antérieurs de Dejardin et Olatunji [ 35 ]

A cette étape de la discussion, il apparaît d'ores et déjà la nécessité de souligner les insuffisances des travaux antérieurs de Dejardin et Olatunji [35]

En effet, supposons contre toute évidence que le système ne possède aucune propriété élastique, c'est-à-dire que  $\mathbf{G} = \mathbf{0}$ . On obtient:

$$\delta = 1 \quad ; \quad \alpha = \mu \quad ; \quad \nu = p \quad ; \quad l = m = \left( \frac{A_\infty}{A_0} \right)^p - 1 \quad (37)$$

L'équation ( 30 ) se réduit donc, à la suivante pour la variable  $A(t)$ :

$$\ddot{A} = -\mu\dot{A} + (p+1)\frac{A^2}{A} \quad (38)$$

qui admet la solution :

$$A(t) = A_\infty \left[ 1 + m \exp(-\mu t) \right]^{1/p} \quad (39)$$

On obtient également une équation différentielle déterministe généralisée de type Verhulst ( 29 ) sous la forme :

$$\frac{\dot{A}}{A} = \frac{\mu}{p} \left[ 1 - \left( \frac{A}{A_\infty} \right)^p \right] \quad (40)$$

Ces équations ont été obtenues dans les travaux antérieurs de Dejardin et Olatunji [35] par une autre approche théorique.

On comprend maintenant pourquoi les résultats de ces travaux n'ont pas permis d'obtenir une description correcte des propriétés rhéologiques du gel de déoxy-HbS. Les insuffisances du modèle représenté par les équations ( 38 ) et ( 40 ) ont été étudiées par Olatunji [36].

En effet malgré les similarités mathématiques, les équations ( 30 ) et ( 38 ) ne décrivent pas les mêmes réalités physiques.

En effet malgré les similarités mathématiques, les équations (30) et (38) ne décrivent pas les mêmes réalités physiques.

Par exemple en comparant les équations (30) et (38) on observe que notre modèle dynamique non-linéaire introduit d'ores et déjà un *coefficient de visco-élasticité stationnaire*.

$$\alpha = \alpha(\eta, G) \quad (41)$$

En conséquence, dans le cas de la cinétique de polymérisation de la déoxy-HbS, l'hypothèse  $G=0$  ne correspond à aucune réalité physico-chimique en ce qui concerne les propriétés rhéologiques du gel de déoxy-HbS.

De toute évidence, de nombreux résultats expérimentaux [12,16] indiquent clairement que le polymère possède des propriétés élastiques. En effet, les molécules agrégées constituent une structure en réseau déformable et possédant une élasticité correspondant à l'adaptation progressive du réseau d'hématies aux conditions de l'écoulement à savoir, allongement voire rupture de celui-ci de façon réversible [27].

Mieux, ces expériences montrent que le milieu a des comportements visco-élastique et élasto-thixotrope. En particulier, Gabriel et al [15] ont établi que la variation du module élastique  $G$  en fonction de la concentration initiale  $[HbS]$  de la déoxy-HbS suit une loi empirique de type:

$$G = a[HbS]^n \quad (42)$$

avec

$$n \geq 18 \quad \text{pour} \quad [HbS] > 180g/l \quad (43)$$

mais avec une valeur de  $n$  nettement inférieure pour des concentrations très faibles.

Ainsi donc, il apparaît clairement que notre nouvelle approche théorique présente l'avantage de donner à chaque paramètre du modèle une signification physique précise.

De plus, comme nous allons le voir, le modèle mathématique présenté dans cette étude nous permettra d'une part, de décrire correctement toutes les caractéristiques des courbes cinétiques, et d'autre part de procéder à une étude précise des propriétés rhéologiques du gel de déoxy - HbS.

### 3 - Ajustements aux données expérimentales

L'ajustement aux données expérimentales utilisant une méthode de régression séquentielle à partir de la relation (25) linéarisée, nous permet de déterminer les valeurs numériques des paramètres  $\alpha$ ,  $l$  et  $\nu$  figure (2).

Les grandeurs  $\alpha$ ,  $l$  et  $\nu$  inalement conservées sont celles qui conduisent au maximum du coefficient de corrélation  $r$ . Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux I et II.

Comme on peut l'observer sur ce tableau, la très proche valeur de l'unité pour le coefficient de corrélation  $r$  indique un excellent accord entre le modèle théorique et l'expérience.

#### **TABLEAU I**

*Détermination des paramètres  $\alpha$ ,  $l$  et  $\nu$  à partir de la relation (25) linéarisée. Les valeurs expérimentales utilisées sont tirées de Poyart et al [11].*

Concentration Déoxy-HbS (g/l)	$\alpha$	$l$	$\nu$	Coefficient de Corrélation $r$
1,35	0,2747	11,1585	0,58	0,9756
1,64	0,5083	9,1230	0,55	0,9856
2,06	0,9855	6,1985	0,50	0,9906

#### **TABLEAU II**

*Détermination des paramètres  $\alpha$ ,  $l$  et  $\nu$  à partir de la relation (25) linéarisée. Les valeurs expérimentales utilisées sont tirées de Hofrichter et al [10].*

Concentration Déoxy-HbS (g/l)	$\alpha$	$l$	$\nu$	Coefficient de Corrélation $r$
233	0,02168	2,4372	0,50	0,9129
236	0,005417	17,6872	0,50	0,9223



## IV- ANALYSE DE L'EQUATION D'EVOLUTION

### *1 - Description de l'équation d'évolution en utilisant les paramètres du modèle dynamique*

L'étude mathématique de la fonction  $A(t)$  (27) montre qu'il existe un point d'inflexion en  $t = t_I$ , soit:

$$t_I = \frac{1}{\alpha} \ln(1/\nu) \quad (44)$$

ce qui permet de considérer que le processus global d'évolution se déroule en deux phases complémentaires intervenant l'une à la suite de l'autre:

\* une première phase de croissance  $0 \leq t \leq t_I$  caractérisée par une constante de temps  $\tau_1$ , phase au cours de laquelle le nombre de polymères résultants de l'agrégation des molécules de la déoxy-HbS croît rapidement jusqu'à un maximum en  $t = t_I$ ,

\* une deuxième phase de décroissance  $t_I \leq t \leq \infty$  caractérisée par une constante de temps  $\tau_2$  phase au cours de laquelle on observe un alignement des polymères. Cette phase est toujours plus longue que la première.

Ces deux constantes de temps sont liées à la constante de temps globale  $\tau = 1/\alpha$  par la relation suivante:

$$\tau_1 + \tau_2 = \tau(1 + \nu)^{(1+1/\nu)} \quad (45)$$

Les grandeurs  $\tau_1$  et  $\tau_2$ , expérimentalement mesurables sur la courbe  $A(t)$  permettent de donner de nouvelles expressions de la vitesse maximale d'agrégation (pente maximale de la variation d'absorbance), soit:

$$\nu = \frac{A_\infty}{\tau_1 + \tau_2} = \frac{A_\infty}{t_f - t_0} \quad (46)$$

Nous déterminerons également d'une manière précise la pente maximale de la variation d'absorbance (vitesse d'agrégation de la déoxy-HbS), soit:

$$\nu = \alpha A_\infty (1 + \nu)^{-(1+1/\nu)} \quad (47)$$

Il convient d'ajouter à ces relations, celle utilisée par Poyart [11]:

$$v = \frac{A_{\infty} - A_0}{t_f - t_d} \quad (48)$$

Notons que la précision sur la mesure de  $v$  sera la meilleure pour l'intervalle de temps le plus grand, soit, pour  $\Delta t = t_f - t_0$ , tel que :

$$t_f - t_0 = (t_d - t_0) \frac{A_{\infty}}{A_0} \quad (49)$$

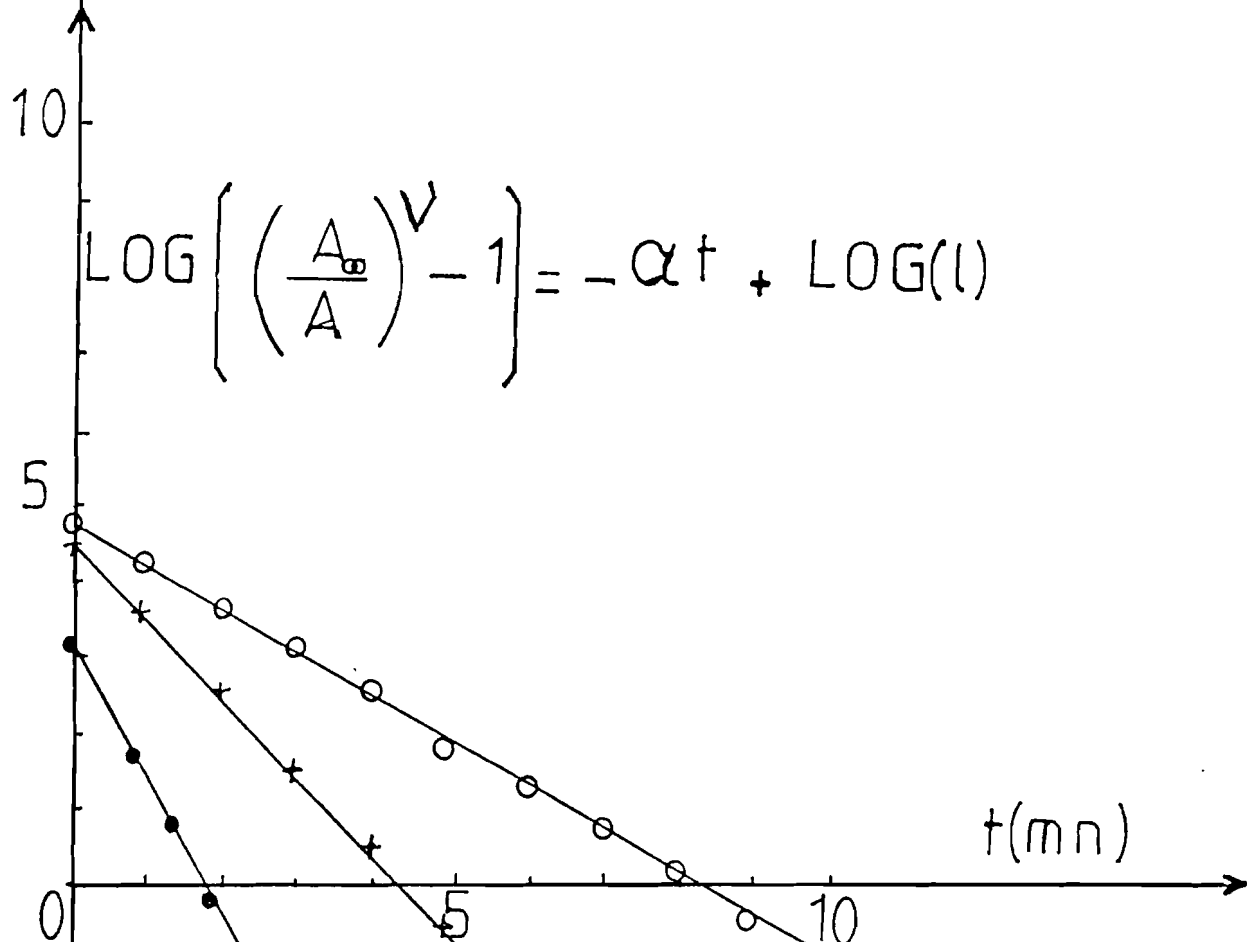
Les constantes de temps  $\tau_1$  et  $\tau_2$  apparaissent sur la figure ( 1 ) pour un pH de 7,23 et un tampon phosphate de 1,75 M, elles varient de la même manière que  $\tau$  avec la concentration en déoxy-HbS .

Le tableau III montre le bon accord existant entre les valeurs expérimentales et celles calculées de  $\tau_1$  et  $\tau_2$  pour les trois concentrations en déoxy-HbS.

**TABLEAU III**

Concentration Déoxy-HbS (g/l)	$\tau_{1\text{calc}}$ (mn)	$\tau_{1\text{exp}}$ (mn)	$\tau_{2\text{calc}}$ (mn)	$\tau_{2\text{exp}}$ (mn)	$A_1/A_{\infty}$
1,35	5 mn 48 s	5 mn 20 s	6 mn 15 s	6 mn	0,455
1,64	3 mn 04 s	3 mn	3 mn 42 s	3 mn 20 s	0,451
2,06	1 mn 30 s	1 mn 30 s	1 mn 54 s	2 mn	0,445

Fig.2



[HbS] g/l

○	1.35
+	1.64
●	2.06

## 2 - Analyse de l'équation d'évolution dans l'espace des phases

Pour simplifier l'écriture, considérons la variable réduite  $x(t) = A(t)/A_\alpha$  ; la vitesse d'agrégation  $v(t)$  sera notée  $y(t)$ . En conséquence, le plan  $(x, y)$  est le plan des phases du système dynamique. L'équation différentielle déterministe (27) s'écrit donc:

$$y = \left(\frac{\alpha}{v}\right)x \left[ 1 - \left(\frac{x}{x_\infty}\right)^v \right] \quad (50)$$

Le point d'inflexion  $t_I$  (44) correspond au maximum de  $y(t)$ . En convenant de définir la pente maximale de variation de l'absorbance par l'équation de la tangente au point  $I$ , l'intersection de cette droite avec  $x = x_0$  et  $x = x_\infty$  se fait respectivement au temps  $t_d$  ( temps de retard à l'agrégation) et au temps  $t_f$  voir figure (1). La zone de durée  $t_f$  est la zone de nucléation préalable à la polymérisation, l'intervalle  $(t_d - t_f)$  est la zone de croissance des polymères. Au delà de  $t_f$ , il s'agit d'une zone de fin d'alignement des polymères, c'est la zone nématique stable

Un premier point qui mérite d'être souligné est la non nullité de la vitesse à l'instant  $t = 0$  ; vitesse initiale de nucléation. .

Ici, afin de préciser cette remarque, nous avons choisi d'exploiter *les propriétés de l'équation de Lagrange* dont la forme générale est la suivante: [37,38]

$$y = x f\left(\frac{dy}{dx}\right) + g\left(\frac{dy}{dx}\right) \quad (51)$$

L'équation d'évolution de l'absorbance (50) se présente alors comme une équation de Lagrange particulière. En effet, en dérivant (50) par rapport à  $x$ , on obtient:

$$\frac{dy}{dx} = \left(\frac{y}{x}\right)(1+v) - \alpha \quad (52)$$

soit finalement

$$y = \frac{x}{(1+v)} \left[ \frac{dy}{dx} + \alpha \right] \quad (53)$$

On obtient donc comme indiqué, une équation de Lagrange particulière avec:

$$f\left(\frac{dy}{dx}\right) = \frac{1}{(1+\nu)}\left[\frac{dy}{dx} + \alpha\right] ; \quad g\left(\frac{dy}{dx}\right) = 0 \quad (54)$$

En écrivant alors l'équation (53) sous une forme équivalente en tenant compte de (50) on obtient:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{\alpha}{\nu} \left[ 1 - (1+\nu) \left( \frac{x}{x_\infty} \right)^\nu \right] \quad (55)$$

Si  $tg\beta_0$  et  $tg\beta_\infty$  sont les pentes à la courbe  $y = y(x)$ , pour  $x = 0$  et  $x = \infty$  respectivement, on obtient d'après (55) les relations utiles suivantes :

$$tg\beta_0 = \left[ \frac{dy}{dx} \right]_{x=0} = \frac{\alpha}{\nu} \quad (56)$$

:

$$tg\beta_\infty = - \left[ \frac{dy}{dx} \right]_{x=x_\infty} = -\alpha \quad (57)$$

En conséquence, la détermination par méthode graphique de  $tg\beta_0$  et de  $tg\beta_\infty$  constitue donc une nouvelle approche pour obtenir les valeurs des paramètres  $\alpha$  et  $\nu$ .

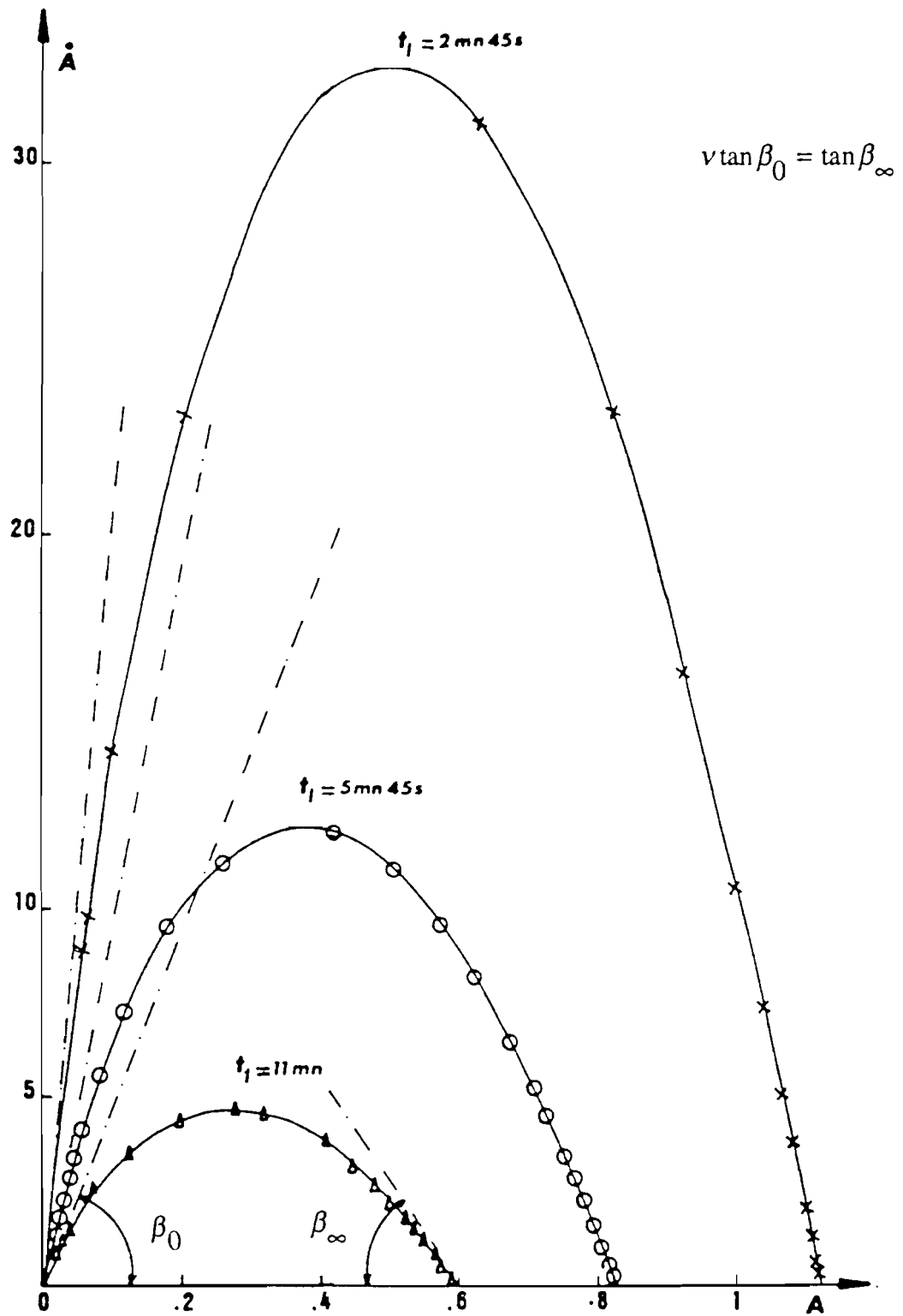


Fig. 3

***DEUXIEME PARTIE***

## DEUXIEME PARTIE

### **MODELE STOCHASTIQUE**

#### **I – INTRODUCTION**

Pour mieux situer le centre d'intérêt de la seconde partie de notre travail, notons qu'un second point dans les résultats du modèle déterministe mérite d'être souligné. Il s'agit de la zone de nucléation. En effet, des travaux très récents tentent d'expliquer la croissance brutale et rapide des polymères en introduisant le *mécanisme d'une double nucléation*, l'une homogène qui assure le démarrage de l'agrégation de la déoxy-HbS ; et l'autre hétérogène qui est responsable de la poursuite de la polymérisation [18].

\* Nous avons ajusté les courbes de vitesse de croissance  $y(t)$  dans leur première partie  $0 \leq t \leq t_d$ , et nous avons obtenu une loi exponentielle croissante notée  $v(t)$ , soit :

$$v(t) = v_0 e^{st} \quad (58)$$

où  $v_0$  est la vitesse initiale,  $T = \frac{1}{s}$  est alors une *constante de temps de nucléation*.

- Hofriechter [19], en résolvant les équations cinétiques déterministes pour le mécanisme de double nucléation, a démontré que si une nucléation homogène a lieu à l'instant  $t = 0$ , la concentration de monomères incorporés dans le polymère évolue suivant une loi de type :

$$\Delta_0(t) = \frac{1}{2} A_0 e^{Bt} \quad (59)$$



pour des temps assez longs que  $B^{-1}$  (c'est-à-dire pour  $Bt > 1$ ) mais suffisamment courts pour que la concentration initiale de monomères ne soit pas réduite.

Si la vitesse de formation des noyaux est  $\zeta_0$  dans le volume  $V$ , la valeur moyenne macroscopique  $\Delta(t)$  est obtenue par le produit de convolution :

$$\Delta(t) = \int_0^t \zeta_0 A_0 (t - \tau) d\tau \quad (60)$$

soit :

$$\Delta(t) = \frac{\zeta_0 A_0}{2B} e^{Bt} \quad Bt > 1 \quad (61)$$

Pour une mesure quantitative du temps de retard sur les courbes de croissance, un temps caractéristique  $t_{01}$  a été choisi tel que :

$$\Delta(t_{01}) = \frac{\Delta_\infty}{10} \quad (62)$$

où  $\Delta_\infty$  est la valeur limite pour  $t = \infty$ .

a) Si  $\zeta_0$  est très supérieur à  $B$ , plusieurs noyaux sont formés avant

que  $\Delta(t)$  soit égale à  $\frac{\Delta_\infty}{10}$ . Dans ce cas, *l'expérience est complètement reproductible*, la

valeur unique de  $t_{01}$  est donnée par la solution de l'équation :

$$\frac{\zeta_0 A_0}{2B} e^{Bt_{01}} = \frac{\Delta_\infty}{10} \quad (63)$$

soit :

$$t_{01} = B^{-1} \ln \left( \frac{\Delta_\infty B}{5A_0 \zeta_0} \right) \quad (64)$$

b) Si au contraire,  $\zeta_0$  est très petit par rapport à  $B$ , seuls quelques

noyaux sont formés avant que  $\Delta(t)$  soit égale à  $\frac{\Delta_{\infty}}{10}$ . Dans ce cas, la courbe de croissance dépend à la fois du nombre actuel de noyaux formés et du temps de leur formation. *Le processus est alors stochastique* et le temps  $t_{01}$  devient alors *une variable aléatoire*.

En utilisant une simulation simple de type Monte-Carlo, de la cinétique de polymérisation, Hofrichter [19] a obtenu la vitesse  $\zeta_0$  à partir de la fonction de distribution du temps  $t_{01}$ .

\* Szabo [20] a élaboré un modèle analytique reproduisant d'une manière très satisfaisante les résultats des travaux numériques de Hofrichter [19].

Ce modèle analytique est basé, d'une part sur la théorie stochastique des réactions chimiques [39] et d'autre part, sur la théorie du temps de premier passage [40].

Soulignons que cette approche théorique est remarquable et constitue en soi, une addition significative aux exemples très limités où un contact peut être fait avec succès entre la théorie stochastique des réactions chimiques et l'expérience.

Dans ce travail nous avons élaboré un modèle stochastique pour la cinétique de croissance des molécules de déoxy-HbS *couplées de manière aléatoire*.

Ce modèle plus complet est basé sur les solutions de l'équation de Fokker-Planck pour les différents régimes de croissance.

Nous obtenons des résultats plus précis d'une part pour les constantes de temps de nucléation  $T$ , et d'autre part, une définition plus précise de la zone de nucléation, soit  $0 \leq t \leq t^*$ .

Les paramètres caractéristiques  $T = T(D)$  et  $t^* = t^*(D)$  sont donnés par des expressions analytiques prenant en compte directement l'intensité des forces de fluctuations  $\sigma^2 = 2D$  où  $D$  est le coefficient de diffusion.

Dans la suite de ce travail, l'équation différentielle déterministe (32) régissant la cinétique de croissance des molécules de déoxy-HbS, sera écrite sous la forme standard en

utilisant la variable  $x = \frac{A}{A_{\infty}}$  représentant l'absorbance réduite, soit :

$$\dot{x} = kxW(x) \quad (65)$$

$$\text{avec } W(x) = 1 - x^\nu, \quad k = \frac{\alpha}{\nu} \quad (66)$$

## II – IMPORTANCE ET FONDEMENTS THEORIQUES D’UN MODELE STOCHASTIQUE

### 1 – Importance d’un modèle stochastique

Les particules colloïdales et les polymères dans un liquide sont animés de mouvements désordonnés et incessants à cause de l’agitation thermique. Telles sont les premières observations de Brown [41].

La théorie du mouvement brownien et des phénomènes plus complexes [42, 43] se fonde sur l’idée que la particule est soumise à des chocs désordonnés de la part des particules du milieu environnant.

Pour introduire l’importance d’un modèle stochastique, considérons pour raison de simplicité, le mouvement d’une petite particule de masse  $m$ , immergée dans un liquide : une force de frottement (ou d’amortissement) s’exerce sur la particule. L’expression la plus simple pour une telle force est donnée par la loi de Stokes, soit :

$$f = -\alpha v \quad (67)$$

Ainsi donc, l’équation du mouvement de la particule en l’absence de toutes autres forces additionnelles s’écrit :

$$\dot{v} + \gamma v = 0 \quad (68)$$

$$\text{avec } \gamma = \frac{\alpha}{m}$$

En conséquence, la valeur initiale  $v(0) = v_0$  décroît avec un temps de relaxation

$\tau = \frac{1}{\gamma}$  suivant la loi :

$$v(t) = v_0 e^{-\gamma t} \quad (69)$$

L'équation (69) est une *équation différentielle déterministe* c'est-à-dire que sa solution  $v(t)$  à chaque instant est complètement déterminée par sa valeur initiale.

Notons cependant que l'équation déterministe (69) est valable seulement si la masse de la particule est assez grande telle que sa vitesse due aux fluctuations thermiques soit négligeable.

Le théorème de l'équipartition de l'énergie donne :

$$\frac{1}{2} m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2} k_B T \quad (70)$$

$k_B$  étant la constante de Boltzmann,  $T$ , la température absolue. Pour des masses très petites, la vitesse thermique  $v_{th}$  s'écrit :

$$V_{th} = \sqrt{\langle v^2 \rangle} = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \quad (71)$$

De toute évidence, cette vitesse est observable et par conséquent, la vitesse d'une petite particule ne peut être correctement décrite par l'équation déterministe (69).

On doit donc modifier l'équation déterministe de manière qu'elle donne la valeur correcte de l'énergie thermique.

## 2 – Fondements théoriques d'un modèle stochastique

La modification consiste à ajouter une force de fluctuation  $X(t)$  à la force de frottement (67). L'équation (68) s'écrit alors :

$$\dot{v} + \gamma v = \xi(t) \quad (72)$$

On introduit ainsi une force de fluctuation par unité de masse

$$\xi(t) = \frac{X(t)}{m} \text{ appelée force de Langevin ou force de bruit.}$$

Suivant des caractéristiques précises, on définit ce qu'on appelle un bruit blanc ou un bruit coloré. [43]

L'équation (72) est appelée **équation différentielle stochastique** car elle contient la force de bruit  $\xi(t)$ .

De plus, si nous supposons que la particule est également soumise à une force extérieure dérivant d'un potentiel scalaire  $V(x)$ , l'équation (72) prendra alors la forme suivante :

$$\dot{v} + \gamma v = -\frac{\partial V}{\partial x} + \xi(t) \quad (73)$$

En négligeant dans l'équation (73) la force d'inertie ( $m\dot{v} = 0$ ), on obtient une équation fondamentale appelée équation de Langevin :

$$\gamma v = -\frac{\partial V}{\partial x} + \xi(t) \quad (74)$$

La solution générale de l'équation (72) s'écrit :

$$v(t) = v_0 e^{-\gamma t} + \int_0^t e^{-\gamma(t-t_1)} \xi(t_1) dt_1 \quad (75)$$

Nous allons dans la suite obtenir une équation de Langevin non-linéaire à une dimension dont la forme générale est la suivante :

$$\dot{x} = a(x,t) + b(x,t)\xi(t) \quad (76)$$

pour  $b(x, t) = c^{te}$ , l'équation (76) est appelée équation de Langevin avec force de bruit additive. Si la fonction  $b(x, t)$  ne dépend que de  $x$  soit  $b = b(x)$ , on parle d'une équation de Langevin avec force de bruit multiplicative.

Cependant, cette distinction entre force de bruit additive ou multiplicative ne mérite aucune considération particulière, si les forces  $a$  et  $b$  ne dépendent que de la variable  $x$ .

En effet, pour  $b(x) \neq 0$ , on divise (76) par  $b(x)$ , ce qui donne :

$$\dot{y} = \left[ \frac{\dot{x}}{b(x)} \right] = \left[ \frac{a(x)}{b(x)} \right] + \xi(t) \quad (77)$$

soit :

$$\dot{y} = h(x) + \xi(t) \quad (78)$$

Ainsi, pour la variable  $y$  définie par

$$y = \varphi(x) = \int \frac{d\xi}{b(\xi)} ; \quad x = \varphi^{-1}(y) \quad (79)$$

On obtient ainsi, si l'application  $\varphi$  est bijective, une équation de Langevin avec force de bruit additive (78) où la fonction  $h(x)$  est donnée par :

$$h(x) = \frac{a\varphi^{-1}(y)}{b\varphi^{-1}(y)} \quad (80)$$

Nous allons maintenant utiliser l'équation de Langevin (78) pour obtenir des résultats utiles pour la suite de l'exposé.

Considérons donc l'action d'une force extérieure dérivant d'un potentiel harmonique

$V(x) = \frac{1}{2}k x^2$  ; le cas du mouvement brownien libre en découle si l'on pose  $k = 0$ .

L'équation du mouvement s'écrit maintenant :

$$\dot{x} + sx = \frac{\xi(t)}{\gamma} \quad (81)$$

avec  $s = \frac{k}{\gamma}$ , cette équation a pour solution :

$$x(t) = x_0 e^{-st} + \frac{e^{-st}}{\gamma} \int_0^t e^{st_1} dF(t_1) \quad (82)$$

En désignant par  $F(t)$  l'impulsion de la force stochastique, soit :

$$F(t) = \int_0^t \xi(t_1) dt_1$$

on peut écrire (82) sous la forme :

$$x(t) - x_0 e^{-st} = \frac{e^{-st}}{\gamma} \int_0^t e^{st_1} dF(t_1) \quad (83)$$

Notons à ce stade que la fonction  $F(t)$  n'a pas de dérivée et l'équation (83) n'a qu'une signification symbolique.

Cependant, l'équation (83) qui remplace (82) conserve sa symbolique. En toute rigueur, on doit considérer les intégrales qui y figurent comme des intégrales de Stijels.

Comme nous ne connaissons pas de manière précise la dépendance par rapport au temps de la variable stochastique  $\xi(t)$ , on peut admettre pour cette force une distribution gaussienne caractérisée par le moment et la fonction de corrélation suivants

:

$$\begin{aligned}
\langle \xi(t) \rangle &= 0 \\
\langle \xi(t_1) \xi(t_2) \rangle &= \sigma^2 \delta(t_1 - t_2) \\
\text{avec } \sigma^2 &= 2\gamma k_B T
\end{aligned}
\tag{84}$$

Le bruit caractérisé par (84) est appelé bruit blanc.

Ainsi donc, on obtient en l'absence de force extérieure :

$$\begin{aligned}
x - x_0 &= \frac{F(t)}{\gamma} \\
\langle (x - x_0)^2 \rangle &= \frac{\sigma^2 t}{\gamma} = 2Dt
\end{aligned}$$

de sorte que, pour le mouvement brownien libre, l'expression du coefficient de diffusion  $D$  s'écrit :

$$D = \frac{k_B T}{\gamma}
\tag{85}$$

L'équation (85) est la formule d'Einstein.

Dans le cas des particules sphériques, le coefficient de frottement  $\gamma = 6\pi R\eta$ , où  $R$  est le rayon de la particule et  $\eta$  la viscosité du milieu. On obtient alors :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi R\eta}
\tag{86}$$

Il découle de la formule (86), l'accroissement de l'intensité du mouvement brownien avec l'élévation de la température, et la diminution des dimensions des particules.



### 3 – Théorie statistique de l'évolution temporelle des processus

#### Equation de Fokker – Planck [ 42, 43 ]

##### a) Chaîne de Markov

La notion de chaîne de Markov joue un rôle essentiel dans la théorie de la cinétique statistique, ainsi que dans le cas particulier de la théorie du mouvement brownien.

Dans le cas d'une grandeur aléatoire  $x$ , on peut arriver à la notion de chaîne de Markov de la façon suivante :

Supposons que la grandeur  $x(t)$  pour  $t > t_0$  peut être représentée comme une fonction de  $x_0$  et de  $\lambda = \lambda(t_0, t)$ , soit :

$$x = \varphi(x_0, \lambda)$$

$\lambda$  étant une grandeur aléatoire dont la loi de distribution  $P(t_0, t, \lambda) d\lambda$  dépendant de l'intervalle de temps  $[t_0, t]$  est supposée connue. Les valeurs de  $\lambda$  correspondant à des intervalles de temps  $[t_0, t]$  différents étant statistiquement indépendantes l'une de l'autre.

La distribution des probabilités étant donnée pour  $\lambda$ , on connaît aussi la distribution des probabilités pour  $x$  lorsque  $x_0$  est donné, c'est-à-dire la probabilité de transition  $P(t_0, x_0, ; t, x)$ .

La suite des valeurs que prend la coordonnée d'une particule brownienne constitue une chaîne de Markov.

En effet, d'après (83),  $x$  peut être écrit sous la forme :

$$x = x_0 e^{-st} + \lambda(0, t) \quad (87)$$

où

$$\lambda(0, t) = \frac{e^{-st}}{\gamma} \int_0^t \xi(t_1) dt_1 \quad (88)$$

est une grandeur aléatoire.

Comme les  $dF(t)$  correspondant à des intervalles de temps distincts sont statistiquement indépendants, les grandeurs  $\lambda$  le sont aussi pour des intervalles de temps distincts par exemple pour  $[0, t]$  et  $[t_1, t_2]$  avec  $0 < t \leq t_1 < t_2$ .

En conséquence, l'existence d'une chaîne de Markov en découle pour  $x$ . Il s'en suit que si l'on considère dans la théorie du mouvement brownien, la suite des états d'une particule comme une chaîne de Markov, on admet ipso-facto que les poussées que subit la particule sont statistiquement indépendantes.

### b) Probabilité de transition et Probabilité d'un état

La densité de probabilité  $P(t_0, x_0; t, x)$  pour une chaîne de Markov satisfait à l'équation intégrale de Smoluchowski [42], soit :

$$P(t_0, x_0; t + \tau, x) = \int P(t_0, x_0; t, x_1) P(t, x_1; t + \tau, x) dx_1 \quad (89)$$

l'intégrale étant étendue à tout le domaine de variation de la grandeur  $x$ .

En effet, la probabilité de transition de l'état  $x_0$  à l'état  $(x, x + dx)$ , au cours de l'intervalle de temps  $[t_0, t + \tau]$ , est égale à la somme des produits des probabilités de transition de  $x_0$  à un état quelconque  $(x_1, x_1 + dx_1)$ , au cours de l'intervalle de temps  $[t_0, t]$ , puis de ce dernier à l'état  $(x, x + dx)$  au cours de l'intervalle de temps  $[t, t + \tau]$ .

D'autre part, on a évidemment :

$$\int P(t_0, x_0; t, x) dx = 1 \quad (90)$$

Lorsque la probabilité de transition ne dépend que de la différence  $t - t_0$ , c'est-à-dire :

$$P(t_0, x_0; t, x) = P(x_0, t - t_0, x)$$

on dit que le processus aléatoire est *homogène dans le temps*. Ceci se réalise toujours dans les problèmes concernant les fluctuations d'un système, quand les conditions extérieures sont stationnaires, notamment dans le cas de l'équilibre thermique.

$$\text{si } \lim_{t \rightarrow \infty} P(x_0, t, x) = P(x) \quad (91)$$

qui est une limite ne dépendant pas de l'état initial du système, on dit qu'il existe une probabilité stationnaire ou (probabilité limite).

La probabilité stationnaire vérifie l'équation suivante, obtenue de (89) par passage à la limite  $t \rightarrow \infty$ .

$$P(x) + \int P(x_1) P(x_1, \tau, x) dx_1 \quad (92)$$

On peut aussi déterminer la probabilité d'un état à un instant  $t$ , connaissant, pour l'instant  $t_0$ , la probabilité de l'état initial  $P_0(x_0) dx_0$  on obtient :

$$P(x, t) = \int P_0(x_0) P(t_0, x_0; t, x) dx \quad (93)$$

En faisant certaines hypothèses concernant les probabilités de transition, on peut ramener la solution de l'équation de Smoluchowski (89) à celle d'une équation aux dérivées partielles dite **équation de Fokker – Planck**.

### c) Equation de Fokker- Planck

Supposons que le processus évolue de manière qu'il existe des limites finies suivantes :

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\langle (x_1 - x) \rangle}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int (x_1 - x) P(t, x; t + \tau, x_1) dx_1 = A(t, x) \quad (94)$$

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\langle (x_1 - x)^2 \rangle}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int (x_1 - x)^2 P(t, x; t + \tau, x_1) dx_1 = 2B(t, x) \quad (95)$$

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\langle (x_1 - x)^3 \rangle}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int (x_1 - x)^3 P(t, x; t + \tau, x_1) dx_1 = 0 \quad (96)$$

La quantité  $A(t, x)$  donne la vitesse moyenne de la variation systématique de  $x$  tandis que la quantité  $B(t, x)$  caractérise l'intensité des poussées.

On peut donc faire correspondre au problème ainsi formulé, l'équation symbolique :

$$\dot{x} = A(t, x) + \text{chocs désordonnés}$$

Pour obtenir l'équation de Fokker-Planck, multiplions (89) par une fonction  $Q(x)$  qui s'annule en même temps que sa dérivée aux limites du domaine de variation et intégrons sur tout ce domaine, par exemple de  $-\infty$  à  $+\infty$  on obtient alors :

$$\int Q(x) P(t_0, x_0; t + \tau, x) dx = \int P(t_0, x_0; t, x_1) dx_1 \int P(t, x_1; t + \tau, x) Q(x) dx \quad (97)$$

En développant  $Q(x)$  en une série de puissance de  $(x_1 - x)$ , en faisant passer le premier terme de cette série dans le premier membre et en divisant par  $\tau$ , on obtient en passant à la limite  $\tau \rightarrow 0$ , et en tenant compte des équations (94), (95) et (96) le résultat suivant :

$$\int Q(x) \frac{\partial P(t_0, x_0; t, x)}{\partial t} dx = \int P(t_0, x_0; t, x_1) [Q'(x_1) A(t, x_1) + Q''(x_1) B(t, x_1)] dx_1$$

En intégrant à droite par parties, et en remarquant qu'aux frontières  $Q = Q' = 0$ , et en changeant la notation de la variable d'intégration  $x_1$  en  $x$ , on obtient :

$$\int Q(x) \left[ \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial (AP)}{\partial x} - \frac{\partial^2 (BP)}{\partial x^2} \right] dx = 0$$

Comme cette équation doit avoir lieu pour  $Q(x)$  arbitraire, on en déduit l'équation de Fokker-Planck pour la probabilité de transition  $P(t_0, x_0; t, x)$ , soit :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial [A(t, x)P]}{\partial x} + \frac{\partial^2 [B(t, x)P]}{\partial x^2} \quad (98)$$

L'équation (98) est une équation différentielle de type parabolique de même forme que l'équation obtenue pour la conductibilité thermique.

On doit trouver sa solution vérifiant la condition de normalisation (90) et qui pour  $t = 0$ , s'annule partout sauf au point  $x_0$ , cette solution doit donc être de même type que la solution du problème de la chaleur à partir d'une source ponctuelle.

En substituant (93) dans (98), on constate que la probabilité  $P(t, x)$  de l'état  $x$  à l'instant  $t$ , correspond à une distribution initiale  $P_0(x_0)$  donnée, vérifie également l'équation de Fokker-Planck avec la condition initiale :

$$P(0, x) = P_0(x)$$

On notera encore que la densité de probabilité de transition  $P(t_0, x_0 ; t, x)$  vérifie en tant que fonction des variables  $(t_0, x_0)$ , l'équation conjuguée (ou adjointe) de l'équation de Fokker-Planck, soit :

$$-\frac{\partial P}{\partial t_0} = A(t_0, x_0) \frac{\partial P}{\partial x_0} + B(t_0, x_0) \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \quad (99)$$

## **Modèle Stochastique pour la dynamique de polymérisation des molécules de déoxy-HbS couplées de manière aléatoire.**

### **1 – Introduction**

Dans ce paragraphe, nous allons exposer les fondements théoriques du modèle stochastique utilisé pour prendre en compte explicitement les fluctuations dans la dynamique de polymérisation des molécules de déoxy-HbS dans un cisaillement simple.

Des efforts considérables ont été déployés pour l'étude des systèmes non-linéaires loin de l'équilibre [44]. Malgré le fait que ces systèmes soient plus compliqués que les systèmes en équilibre, il existe des similarités et analogies entre eux. C'est pourquoi l'étude des transitions de phase hors équilibre a fait l'objet d'attentions particulières au cours de ces dernières années. En plus des transitions familières du premier et du second ordre, les transitions de phase hors équilibre induites par les bruits blancs ou colorés ont été explorées [37]. Les systèmes présentant cette intéressante transition se retrouvent dans plusieurs domaines des sciences naturelles et au-delà.

La transition de phase dans les systèmes hors équilibre est caractérisée par une transition parmi les différentes branches des états stationnaires stables, les comportements critiques apparaissent quand le paramètre de contrôle approche une valeur critique tel que l'état stationnaire stable devient alors instable.

Au fur et à mesure que le système approche la stabilité marginale, le processus de relaxation ralentit progressivement. Ceci est une caractéristique du phénomène bien connu sous le nom de ralentissement critique dans les systèmes en équilibre. D'une manière générale, la multistabilité nécessaire pour une transition hors équilibre est le résultat de la non-linéarité dans l'équation dépendante du temps gouvernant l'évolution du système. Ce n'est donc pas sans intérêt que la non-linéarité cubique a été adaptée pour l'étude du ralentissement critique dans les systèmes hors équilibre [44].

Le modèle de Verhulst [31] qui est une simple non-linéarité quadratique a été également utilisé pour décrire de nombreux systèmes physiques, chimiques et biologiques[40].

A titre d'exemple, notons que le modèle de Verhulst a été utilisé par Eigen et Schuster [46] pour l'étude de l'auto-organisation à l'échelle moléculaire.

Nous avons déjà également signalé l'importance du modèle de Verhulst généralisé en biologie mathématique [31 – 34]. Les travaux de modélisation de la cinétique de polymérisation des molécules de déoxy-HbS dans un cisaillement simple, nous ont conduit dans la première partie de ce travail, à une équation d'évolution de type Verhulst généralisé.

## **2 - Dynamique de croissance des molécules de déoxy-HbS couplées de manière aléatoire.**

Nous savons que l'évolution d'une molécule dans un environnement fluctuant est souvent décrite par l'équation de Langevin ou l'équation de Fokker-Planck. Les travaux de Kramer [40] sur la dynamique des états de transition constituent un exemple classique, surtout en ce qui concerne ses applications aux processus cinétiques chimiques. En conséquence, il est maintenant bien établi, qu'en appliquant un bruit extérieur à un système dynamique déterministe non-linéaire, on observe des effets étranges dans l'évolution du système. De même nous savons que les transitions induites par un bruit blanc ou un bruit coloré jouent un rôle important dans de nombreux phénomènes physiques, chimiques ou biologiques. [45]

Ceci étant, en considérant les paramètres cinétiques ( $k$ ,  $\theta$ ,  $\nu$ ) comme des constantes du modèle déterministe (39), la question fondamentale est de savoir comment faire intervenir dans la dynamique de croissance, les fluctuations dues aux couplages uniquement aléatoires des molécules de déoxy-HbS.

D'une manière précise, il ne s'agit pas ici d'une dynamique de croissance dans un environnement fluctuant induit par des variations aléatoires des paramètres cinétiques. Cette dernière formulation constitue également un problème important en dynamique stochastique. [42, 43].

Dans le problème considéré dans ce travail, il est intéressant d'observer que l'équation différentielle obtenue pour décrire la dynamique de croissance des molécules de déoxy-HbS dans un cisaillement simple s'adapte parfaitement au modèle stochastique proposé par Goel et al [40, 47].

### Equation différentielle stochastique

Soit  $x(t) = \frac{N(t)}{\theta}$ , la variable dynamique réduite. Considérons d'après Goel et al

[40, 47] le phénomène de croissance de  $n$  espèces données en présence d'autres espèces non spécifiées qui affectent le processus de manière aléatoire. Ainsi, l'équation de base pour le phénomène de croissance s'écrit en généralisant le modèle de Volterra sous la forme [40, 47].

$$\dot{x}_j = k_j x_j W(x_j) + x_j \left\{ \phi_j(t) + \beta_j^{-1} \sum a_{ij} \theta_i x_i \right\} \quad (100)$$

où  $W(x_j)$  est la fonction de freinage de type Verhulst généralisé,  $\phi_j(t)$  est une fonction caractérisant les influences aléatoires non spécifiées.

Etant donné que la population de chacune des espèces ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) varie dans le temps tout en étant influencée de manière aléatoire par les autres espèces non spécifiées, la somme dans l'équation (100) doit être également considérée comme une fonction aléatoire du temps, soit  $f_j(t)$ . En conséquence, la combinaison de  $\phi_j(t)$  et de cette fonction  $f_j(t)$  est donc également une fonction aléatoire du temps, soit :

$$\phi_j(t) + f_j(t) = \xi_j(t) \quad (101)$$

Cette hypothèse implique immédiatement que les espèces en interactions sont ***couplées uniquement de manière aléatoire***.

Ainsi, seuls les termes d'indice  $j$  subsistent dans l'équation (100) résultante, ce qui permet, en supprimant l'indice  $j$ , d'écrire :

$$\dot{x} = kxW(x) + x \xi(t) \quad (102)$$

Nous obtenons donc une équation différentielle stochastique avec une force de bruit multiplicative.

Cependant au lieu d'étudier l'équation (102) avec la variable  $x$ , nous allons considérer celle obtenue en faisant, comme indiqué (80), le changement de variable  $y$ , ayant une signification plus précise, soit :



$$y = \log(x) \quad (103)$$

Ainsi, l'équation de base pour construire l'équation de Fokker-Planck est :

$$\dot{y} = kW(e^y) + \xi(t) \quad (104)$$

qui est une équation de Langevin avec une force de bruit additive.

### 3 - Equation de Fokker-Planck

Supposons que la fonction aléatoire  $\xi(t)$  vérifie les conditions d'un bruit blanc :

$$\langle \xi(t) \rangle = 0 ; \quad \langle \xi(t_1)\xi(t_2) \rangle = \sigma^2 \delta(t_1 - t_2) \quad (105)$$

Pendant un intervalle de temps  $\tau$  très court, la variation  $\Delta y$  s'écrit :

$$\Delta y = kW(e^y)\tau + \int \xi(t_1)dt_1 + o(\tau^2)$$

ce qui donne d'après (94) :

$$A = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{\langle \Delta y \rangle}{\tau} = kW(e^y) \quad (106)$$

tandis que

$$\langle (\Delta y)^2 \rangle = k^2 [W(e^y)]^2 \tau^2 + \iint \langle \xi(t_1)\xi(t_2) \rangle dt_1 dt_2 + o(\tau^2)$$

ce qui donne également d'après (95) :

$$2B = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\langle (\Delta y)^2 \rangle}{\tau} = \sigma^2 \quad (107)$$

Si nous admettons que  $\xi(t)$  est généré par un processus aléatoire gaussienne, la forme standard de l'équation de Fokker-Planck pour la densité de probabilité  $P(y, t)$  s'écrit :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial[A(t,y)P]}{\partial y} + \frac{\partial^2[B(t,y)P]}{\partial y^2}$$

soit :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial[kW(e^y)P]}{\partial y} + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 P}{\partial y^2} \quad (108)$$

#### **4 – Transformation de l'équation de Fokker-Planck en une équation de type Schrödinger [47]**

##### ***a ) Solutions stationnaires***

$$\text{Si } \frac{\partial P}{\partial t} = 0 \rightarrow -kW(e^y)P + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial P}{\partial y} = 0$$

$$\text{soit } \frac{\partial P}{P} = \frac{2k}{\sigma^2} W(e^y) dy$$

$$\text{donc } P_{st}(y) = C \exp\left[\frac{2k}{\sigma^2} \int W(e^y) dy\right] \quad (109)$$

que nous écrivons pour simplifier :

$$P_{st}(y) = C \exp(\Omega)$$

##### ***b ) solutions non stationnaires***

On obtient une forme alternative de l'équation de Fokker-Planck en posant :

$$P(y,t) = \Psi(y,t) \exp\left(\frac{\Omega}{2}\right) \quad (110)$$

ce qui donne pour  $\psi(y, t)$ , l'équation suivante :

$$\frac{2}{k} \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \frac{\sigma^2}{k} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y^2} - V_s(y) \Psi \quad (111)$$

avec la fonction  $V_s(y)$  définie comme suit :

$$V_s(y) = \frac{k}{\sigma^2} \left(W(e^y)\right)^2 + \frac{\partial(W(e^y))}{\partial y} \quad (112)$$

si maintenant nous posons :

$$\Psi(y,t) = \phi_\lambda e^{-\lambda t} \quad (113)$$

l'équation (111) s'écrit alors pour  $\phi_\lambda(y)$  :

$$\frac{d^2 \phi_\lambda}{dy^2} + \frac{k}{\sigma^2} \left[ \frac{2\lambda}{k} - V_s(y) \right] \phi_\lambda = 0 \quad (114)$$

Il est très intéressant de noter que l'équation (111) est formellement identique à l'équation de Schrödinger des états non stationnaires.

En effet, avec les correspondances suivantes :

$$\frac{\sigma^2}{k} \Leftrightarrow \frac{\hbar^2}{2m} ; \quad m = \frac{1}{2} ; \quad \frac{kt}{2} \Leftrightarrow \frac{it}{\hbar} \quad (115)$$

on obtient :

$$-i\hbar \left( \frac{\partial \Psi}{\partial t} \right) = \frac{2m}{\hbar^2} \left[ \frac{\partial^2 (\Psi)}{\partial y^2} \right] - V_s \Psi \quad (116)$$

où  $V_s(y)$  est le potentiel de Schrödinger.

La séparation des variables (113) habituellement effectuée en Mécanique Quantique conduit donc naturellement à l'équation de Schrödinger des états stationnaires.

En effet, avec les correspondances (115) l'équation (114) s'écrit :

$$\frac{d^2\phi_\lambda}{dy^2} + \frac{2m}{\hbar^2} \left[ \frac{2\lambda}{k} - V_s(y) \right] \phi_\lambda = 0 \quad (117)$$

### III – APPLICATION DU MODELE STOCHASTIQUE

#### 1- Etude des différents régimes de la cinétique de croissance

Nous allons étudier dans ce chapitre les différents régimes de la cinétique de croissance des molécules de déoxy-HbS.

##### a) Régime de Malthus

Ce régime est caractérisé par  $\theta \rightarrow \infty$ , c'est-à-dire pour  $x = \frac{N}{\theta} \rightarrow 0$ , donc  $w(x) \rightarrow 1$ .

Dans ce cas, l'équation de base (108) devient :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -k \frac{\partial P}{\partial y} + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 P}{\partial y^2} \quad (118)$$

Cette équation est donc indépendante du comportement de la fonction de freinage  $W(x)$ .

En utilisant la transformation de Fourier

$$p(\omega, t) = \left( \frac{1}{2\pi} \right)^{1/2} \int_0^\infty \exp(iy\omega) P(y, t) dy \quad (119)$$

on obtient la solution  $P(y, t)$  de (118) sous la forme :

$$P(y, t) = \left( \frac{1}{2t\pi\sigma^2} \right)^{1/2} \int_0^{\infty} P(\xi, 0) \exp \left[ -\frac{(y - \xi - kt)^2}{2t\sigma^2} \right] \quad (120)$$

Dans le cas où à l'instant  $t = 0$ , on a  $x = x_0$ , on obtient :

$$P(\xi, 0) = \delta(\xi - y_0) \quad (121)$$

d'où

$$P(y, t) = \frac{1}{(2t\pi\sigma^2)^{1/2}} \left[ \exp - (y - y_0 - kt)^2 / 2t\sigma^2 \right] \quad (122)$$

En revenant à la variable  $x$  on obtient :

$$P(x, t) = \frac{1}{(2t\pi\sigma^2)^{1/2}} \left[ \exp(\log(x/x_0) - kt)^2 / 2t\sigma^2 \right] \quad (123)$$

Ainsi, si  $\sigma \rightarrow 0$ ,  $x(t)$  évolue comme prévue suivant la trajectoire exponentielle de Malthus

$$x(t) = x_0 \exp(kt) \quad (124)$$

Les moments de la distribution  $P(x, t)$  s'écrivent :

$$\langle x \rangle = x_0 \exp\left(k + \sigma^2/2\right)t \quad (125)$$

$$\frac{\langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle}{(\langle x \rangle)^2} = -1 + \exp(\sigma^2 t) \quad (126)$$

### b) Régime de Gompertz

Ce régime est caractérisé par  $x = N/\theta \rightarrow 1$ , c'est-à-dire que la variable modélisée  $N(t)$  fluctue autour de la valeur asymptotique  $\theta$ .

Dans ce cas, posons :

$$z = k^{1/2} y / \sigma \quad (127)$$

si  $x = e^y \rightarrow 1$  alors  $y \rightarrow 0$ . Dans ce cas, on a  $W(e^y) = W(1 + h)$  avec  $h = e^y - 1 \sim y$  si  $y \rightarrow 0$ .

Le développement de  $W(1 + h)$  avec  $W(1) = 0$  donne :

$$W(e^y) = yW'(1) + \frac{y^2 W''(1)}{2} + o(y^3) \quad (128)$$

$$\frac{2k}{\sigma^2} \int W(e^y) = \left(2k / \sigma^2\right) y^2 W'(1) / 2 + o(y^3) = \left(k / \sigma^2\right) y^2 W'(1) = -\gamma z^2 \quad (129)$$

l'intégrale étant prise entre 0 et y.

$$\text{avec } \gamma = -W'(1) \quad (130)$$

La distribution d'équilibre (109) dans le régime de Gompertz s'écrit donc :

Le potentiel de Shrödinger  $V_s(y)$  défini par (112) est obtenu à partir de (128). On a :

$$\frac{\partial W(e^y)}{\partial y} = W'(1) + yW''(1) \rightarrow W'(1) \text{ si } y \rightarrow 0$$

d'autre part, en gardant le premier terme dans (128) , on a :

$$\frac{k}{\sigma^2} [W(e^y)]^2 = \frac{k}{\sigma^2} W'^2(1) = \gamma^2 z^2 \quad (132)$$

donc

$$V_s(z) = \gamma^2 z^2 \quad (133)$$

l'équation d'évolution (111) devient :

$$\frac{2}{k} \frac{\partial \psi}{\partial t} = \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} + (\gamma - \gamma^2 z^2) \psi \quad (134)$$

Ecrivons la séparation des variables, soit :

$$\psi = \phi_\lambda e^{-\lambda t} \quad (135)$$

Nous obtenons alors l'équation de  $\phi_\lambda$  sous la forme suivante :

$$\frac{d^2 \phi_\lambda}{dz^2} + \left[ 2\frac{\lambda}{k} + \gamma - \gamma^2 z^2 \right] \phi_\lambda = 0 \quad (136)$$

Posons maintenant :

$$E = \frac{2\lambda}{k} + \gamma \rightarrow \lambda = k \frac{E - \gamma}{2} \quad (137)$$

L'équation (134) devient :

$$\frac{d^2 \phi_\lambda}{d\xi^2} + (\varepsilon - \xi^2) \phi_\lambda = 0 \quad (138)$$

avec  $\phi_\lambda = \phi_\lambda(\xi)$  ;  $\xi = (z\gamma)^{1/2}$  ;  $\varepsilon = E/\gamma$

comme  $\gamma = W'(1) = \nu$ , on obtient de manière équivalente

$$\begin{aligned} \varepsilon &= E/\nu \\ \xi &= (\nu k)^{1/2} y/\sigma \end{aligned} \quad (139)$$

L'équation (138) est l'équation de Schrödinger pour l'oscillateur harmonique. C'est une équation généralisée de type hypergéométrique. [48]

Nous pouvons donc obtenir les valeurs propres de l'énergie  $E_n = \nu \varepsilon_n$  et les fonctions propres  $\phi_n(\xi)$  en utilisant la théorie unifiée des fonctions spéciales. On obtient [48] :

$$\begin{aligned} E_n &= \nu(2n+1) \\ \phi_n(\xi) &= B_n H_n(\xi) \exp(-\xi^2/2) \end{aligned} \quad (140)$$

Avec la constante de normation  $B_n$  définie par :

$$B_n = \left[ \frac{1}{2^n n \pi^{1/2}} \right]^{1/2} \quad (141)$$

$H_n(\xi)$  étant les polynômes d'Hermite définis par la formule de Rodrigues, soit :



$$H_n(\xi) = (-1)^n \exp(\xi^2) \left[ \frac{\partial}{\partial \xi} \right]^n \exp(-\xi^2) \quad (142)$$

La solution générale  $(y, t)$  est une combinaison linéaire des  $\phi_n(y)$ , ce qui s'écrit :

$$\psi(y, t) = \sum C_n \phi_n(y) \exp(-n \nu k t) \quad (143)$$

avec  $n = 0, 1, 2, \dots + \infty$ .

D'après (79), la probabilité  $P(y, t)$  s'écrit :

$$P(y, t) = \sum C_n \phi_n(y) \exp\left(\frac{\Omega}{2}\right) \exp(-n \nu k t)$$

on a :

$$\Omega = \frac{2k}{\sigma^2} \int W(e^y) dy = -\frac{\nu k y^2}{\sigma^2}$$

ce qui donne finalement pour  $P(y, t)$  la relation suivante :

$$P(y, t) = \sum C_n \phi_n(y) \exp\left(-\frac{\nu k y^2}{2\sigma^2} - n \nu k t\right) \quad (144)$$

Les coefficients  $C_n$  sont obtenues à partir de la distribution initiale  $P(y, 0)$ .

En tenant compte du changement de variable  $\xi = (\nu k)^{1/2} y/\sigma$ , on obtient :

$$C_n = \frac{(\nu k)^{1/2}}{\sigma} \int P(y, 0) \phi_n(y) \exp\left(-\frac{\nu k y^2}{2\sigma^2}\right) dy \quad (145)$$

$$\text{or } \phi_0(y) = B_0 H_0 \exp\left(-\frac{\nu k y^2}{2\sigma^2}\right)$$

$$\text{donc } C_0 = \left[ \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma\pi^{1/4}} \right] \int P(y,0)dy = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma\pi^{1/4}}$$

$$C_0 = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma\pi^{1/4}} \quad (146)$$

on a, d'après la relation (144)

$$P(y,t) = C_0\phi_0 \exp\left(\frac{-vky^2}{2\sigma^2}\right) + \sum C_n\phi_n \exp\left(\frac{-vky^2}{2\sigma^2} - nvkt\right)$$

avec  $n = 1, 2, \dots, +\infty$

soit :

$$P(y,t) = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma\pi^{1/4}} \exp\left(\frac{-vky^2}{\sigma^2}\right) + \sum C_n\phi_n \exp\left[\frac{-vky^2}{2\sigma^2} - nvkt\right] \quad (147)$$

Le premier terme de l'équation (147) représente comme il se doit la distribution stationnaire (109).

Il existe une forme alternative de la probabilité  $P(y, t)$  ne contenant pas explicitement les coefficients  $C_n$ . C'est ce que l'on obtient en remplaçant (121) dans (145).

Supposons donc que :

$$P(y,0) = \delta(y - y_0) \quad (148)$$

$$\text{avec } \xi_0 = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma} y_0$$

La probabilité initiale est donc définie par une fonction delta de Dirac. Alors à partir des équations (145) et (148) on obtient :

$$C_n = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma} \phi_n y_0 \exp \frac{-vk y_0^2}{2\sigma^2} \quad (149)$$

Ainsi, à partir de la relation (149), on a :

$$P(y, y_0, t) = \frac{(vk)^{1/2}}{\sigma} \exp \left[ \frac{vk}{2\sigma^2} (y_0^2 - y^2) \right] \times \sum \phi_n(y) \phi_n(y_0) \lambda^n \quad (150)$$

en posant

$$\lambda = \exp(-vkt) \quad (151)$$

La formule de Mehler [49] pour les polynômes d'Hermite s'écrit :

$$\sum \phi_n(y) \phi_n(y_0) \lambda^n = \left[ \pi(1 - \lambda^2) \right]^{-1/2} \exp \left[ \frac{vk}{2\sigma^2} (y^2 - y_0^2) - \frac{vk}{\sigma^2} \frac{(y - \lambda y_0)^2}{(1 - \lambda^2)} \right] \quad (152)$$

En remplaçant cette somme par son expression dans (150), on obtient :

$$P(y, y_0, t) = \left( \frac{\gamma}{\pi} \right)^{1/2} \exp \left[ -\gamma (y - \lambda y_0)^2 \right] \quad (153)$$

$$\text{avec } \gamma = \frac{vk}{\sigma^2} (1 - \lambda^2) \quad (154)$$

une distribution initiale  $P(y_0, 0)$  évolue dans le temps de la manière suivante :

$$P(y, t) = \int P(y, y_0, t) P(y_0, 0) dy_0 \quad (155)$$

On calcule aisément les moments d'ordre  $\beta$  de la variable réduite  $x = N/\theta$ , soit :

$$\langle x^\beta(t) \rangle = \exp \left[ \beta (y_0 e^{-vkt}) + \left( \beta^2 \sigma^2 / 4vkt \right) (1 - e^{-2vkt}) \right] \quad (156)$$

### c) Régime de Verhulst généralisé

Considérons maintenant le régime de Verhulst généralisé dépendant du comportement précis de la fonction de freinage  $W(x)$ .

#### Expression du potentiel $V_s(y)$

on a :

$$\begin{aligned} W(e^y) &= 1 - e^{\nu \cdot y} \\ \frac{\partial W(e^y)}{\partial y} &= -\nu e^{\nu \cdot y} \end{aligned} \quad (157)$$

ce qui donne pour  $V_s(y)$  l'expression suivante :

$$\begin{aligned} \text{soit : } V_s(y) &= \left( \frac{k}{\sigma^2} \right) (1 - e^{\nu \cdot y})^2 - \nu e^{\nu \cdot y} \\ V_s(y) &= \frac{k}{\sigma^2} \left[ e^{2\nu \cdot y} - 2e^{\nu \cdot y} \left( \frac{\nu \sigma^2}{2k} \right) \right] + \frac{k}{\sigma^2} \end{aligned} \quad (158)$$

Introduisons la nouvelle variable  $z$  définie par :

$$z = y - y^* \quad (159)$$

Le potentiel de Schrödinger (158) s'écrit alors :

$$V_s(z) = \frac{k}{\sigma^2} e^{2\nu \cdot y^*} \left[ e^{2\nu z} - 2e^{\nu z} \left( 1 + \frac{\nu \sigma^2}{2k} \right) e^{-\nu \cdot y^*} \right] + \frac{k}{\sigma^2}$$

En posant alors  $y^*$  tel que

$$e^{\nu y^*} = 1 + \frac{\nu \sigma^2}{2k} \quad (160)$$

on obtient pour  $V_s(z)$  l'expression suivante :

$$V_s(z) = A(e^{2\nu z} - 2e^{\nu z}) + \frac{k}{\sigma^2} \quad (161)$$

avec

$$A = \frac{k}{\sigma^2} \left( 1 + \frac{\nu \sigma^2}{2k} \right)^2 \quad (162)$$

L'équation pour  $\phi_\lambda(z)$  s'écrit alors :

$$\frac{d^2 \phi_\lambda}{dz^2} + \frac{k}{\sigma^2} \left[ 2 \frac{\lambda}{k} - \frac{k}{\sigma^2} - A(e^{2\nu z} - 2e^{\nu z}) \right] \phi_\lambda = 0$$

Posons maintenant :

$$E = 2 \left( \frac{\lambda}{k} \right) - \frac{k}{\sigma^2}$$

ce qui donne  $\lambda$  en fonction de  $E$ , soit :

$$\lambda = \frac{1}{2} k \left( E + \frac{k}{\sigma^2} \right) \quad (163)$$

On obtient finalement :

$$\frac{d^2\phi_\lambda}{dz^2} + \frac{k}{\sigma^2} \left[ E - A(e^{2\nu z} - 2e^{\nu z}) \right] \phi_\lambda = 0 \quad (164)$$

L'équation (164) est formellement identique à celle de Schrödinger des états stationnaires pour les molécules diatomiques dont les atomes sont en interaction dans un potentiel de Morse.

En réalité, notre variable  $z$  est remplacé par  $-z$  dans l'étude des molécules diatomiques. Cependant, du point de vue mathématique, cette différence n'a aucune importance. Il suffit de rechercher les solutions  $\phi_\lambda(z)$  de l'équation (164) telle que  $\phi_\lambda(z) \rightarrow 0$ , pour  $z \rightarrow \pm\infty$ .

Pour déterminer les valeurs propres  $E_n$  de l'énergie, et les fonctions propres  $\phi_n(z)$  de l'oscillateur de Morse, l'équation (164) sera transformée en une équation généralisée de type hypergéométrique que nous pouvons résoudre en utilisant la théorie unifiée des fonctions spéciales.[48]

Pour cela, introduisons une nouvelle variable  $\xi$  définie par :

$$\xi = s e^{\nu z} \quad (165)$$

Le potentiel  $V_s(\xi)$  s'écrit :

$$V_s(\xi) = A \left( \frac{\xi^2}{s^2} - 2 \frac{\xi}{s} \right) \quad (166)$$

Après un calcul simple mais élaboré, l'équation généralisée de type hypergéométrique recherchée s'écrit :

$$\frac{d^2\phi_\lambda}{d\xi^2} + \frac{1}{\xi} \frac{d\phi_\lambda}{d\xi} + \frac{1}{\xi^2} \left( -\gamma^2 + \varepsilon \xi - \frac{\xi^4}{4} \right) \phi_\lambda = 0 \quad (167)$$

avec les définitions suivantes :

$$\begin{aligned}\gamma^2 &= -\frac{k}{\nu^2 \sigma} E \\ \varepsilon &= \frac{(kA)^{1/2}}{\nu \sigma}\end{aligned}\tag{168}$$

d'après [48], les valeurs propres  $E_n$  de l'énergie sont définies par la relation suivante

$$\gamma^2 = \left[ \varepsilon - n + \frac{1}{2} \right]^2 = -\frac{k}{\nu^2 \sigma^2} E_n$$

Après un calcul élémentaire, on obtient :

$$E_n = 2\nu \left( 1 - \frac{n\nu\sigma^2}{2k} \right) - \frac{k}{\sigma^2}\tag{169}$$

Les valeurs  $\lambda_n$  définies par la relation (137) s'écrivent :

$$\lambda_n = n\nu k \left( 1 - \frac{n\nu\sigma^2}{2k} \right)\tag{170}$$

Notons que dans les relations (139) et (140) l'indice  $n = 0, 1, 2, \dots, N = [k/\nu\sigma^2]$  où le symbole  $[x]$  est la partie entière du nombre  $x$ , c'est-à-dire l'entier le plus petit ou égal à  $x$ .

### Fonctions propres de l'oscillateur de Morse

On a d'après [48]

$$\phi_n(\xi) = K_n e^{-\xi/2} \xi^\gamma L_n^{2\gamma}(\xi)\tag{171}$$

où les fonctions propres  $L_n^{2\gamma}(\xi)$  sont les polynômes de Laguerre et  $K_n$  la constante de normalisation définie par la condition :

---

$$\int_0^{\infty} \phi_n^2(y) dy = 1 \quad (172)$$

La solution générale de l'équation de Fokker-Planck dans le régime de Verhulst s'écrit donc pour le spectre discret :

$$P(y,t) = \sum C_n \phi_n(y) \exp\left(\frac{\Omega}{2} - \lambda_n t\right) \quad (173)$$

$$\text{avec } \frac{\Omega}{2} = \frac{k}{\sigma^2} \left[ y - \frac{1}{\nu} \exp(\nu y) \right]$$

on a d'après (139)

$$\xi = s e^{\nu z^*} \cdot e^{\nu y}$$

Par définition, nous avons également

$$s = \frac{2(\nu A)^{1/2}}{\nu \sigma} = \frac{2k}{\nu \sigma^2} \left( 1 + \frac{\nu \sigma^2}{2k} \right)$$

$$e^{\nu y^*} = 1 + \frac{\nu \sigma^2}{2k}$$

En conséquence, le passage de la variable  $y$  à la variable  $\xi$  définie par (173) s'écrit :

$$\xi = \frac{2k}{\nu \sigma^2} e^{\nu y} \quad (174)$$

$$\text{de sorte que si } \begin{array}{l} y \rightarrow +\infty ; \xi \rightarrow +\infty \\ y \rightarrow -\infty ; \xi \rightarrow 0 \end{array} \quad (175)$$

la condition de normalisation s'écrit donc avec

$$dy = \frac{d\xi}{\nu \xi}$$



$$\int_0^{\infty} \xi^{-1} \phi_n^2(\xi) \nu^{-1} d\xi = 1$$

$$\frac{K_n^2}{\nu} \int e^{-\xi} \xi^{2\gamma-1} [L_n^{2\gamma}(\xi)]^2 d\xi = 1$$

ce qui donne après intégration

$$K_n^2 = \frac{\nu}{L_n^{2\gamma}(0) \Gamma(2\gamma)} \quad (176)$$

En revenant à la variable  $y$ , on obtient :

$$\phi_n(y) = K_n \left( \frac{2k}{\nu \sigma^2} \right)^{\gamma n} \exp \left[ \nu \gamma_n y - \frac{k}{\nu \sigma^2} \exp(\nu y) \right] L_n^{2\gamma}(\xi) \quad (177)$$

Si nous exprimons  $L_n^{2\gamma}(\xi)$  à l'aide de la fonction hypergéométrique

$F(-n|1+2\gamma|\xi)$ , on obtient :

$$L_n^{2\gamma}(\xi) = \frac{(n+2\gamma)!}{n!(2\gamma)!} F(-n|1+2\gamma|\xi)$$

comme  $L_n^{2\gamma}(0) = \frac{(n+2\gamma)!}{n!(2\gamma)!}$  on écrit  $\phi_n(y)$  sous la forme :

$$\phi_n(y) = \left[ K_n L_n^{2\gamma}(0) \left( \frac{2k}{\nu \sigma^2} \right)^{\gamma n} \right] \exp \left[ \nu \gamma y - \frac{k}{\nu \sigma^2} \exp(\nu y) \right] F(-n|1+2\gamma|\xi) \quad (178)$$

Notons en passant que les coefficients  $k_n$  et  $M_n$  définis par Goel et al [47] sont reliés par la relation suivante :

$$M_n = L_n^{2\gamma}(0) K_n \quad (179)$$

$$\text{on a : } P(y, 0) = \sum C_n \phi_n(y) \exp\left(\frac{\Omega}{2}\right)$$

ce qui donne, en tenant compte du fait que les  $\phi_n$  forment une base orthonormée de fonctions propres :

$$C_n = \int P(y,0)\phi_n(y)\exp\left(\frac{-\Omega}{2}\right)dy \quad (180)$$

### Spectre discret

Calcul des valeurs moyennes  $\langle x^\beta(t) \rangle$

On a :

$$\langle x^\beta(t) \rangle = \langle \exp(\beta y) \rangle = \int \exp(\beta y)P(y,t)dy \quad (181)$$

ce qui donne d'après (173)

$$\langle x^\beta(t) \rangle = \sum \int C_n \phi_n(y)\exp\left[\beta y + \frac{\Omega}{2}\right] dy \quad (182)$$

Passons maintenant à la variable  $\xi = \left(\frac{2k}{v\sigma^2}\right)e^{vy} = qe^{vy}$

donc  $\frac{\xi}{q} = \exp(vy)$ ,  $q = \frac{2k}{v\sigma^2}$

on obtient :

$$\langle x^\beta(t) \rangle = \sum a_n e^{-\lambda n t} \int e^{-\xi} \xi^p F(-n|1+2\gamma|\xi) d\xi \quad (183)$$

Sachant que

$$L_n^{2\gamma}(\xi) = L_n^{2\gamma}(0)F(-n|1+2\gamma|\xi)$$

en posant

$$a_n = \left(\frac{1}{v}\right) C_n M_n \left(\frac{1}{q}\right)^{(\beta/v+q/2)} \quad (184)$$

$$p = \gamma_n + \left(\frac{\beta}{v}\right) + \frac{q}{2} - 1$$

Pour le calcul de l'intégrale faisant intervenir la fonction hypergéométrique  $F(-n|1+2\gamma|\xi)$  nous utilisons la formule suivante : [48]

$$\int_0^{\infty} e^{-\lambda \xi} \xi^p F(a|b|\xi) = \frac{\Gamma(p+1)}{\lambda^{p+1}} F\left[a|p+1|b\left|\frac{1}{\lambda}\right.\right] \quad (185)$$

Dans le cas présent, nous avons :

$$\lambda = 1; \quad a = -n; \quad b = 1 + 2\gamma; \quad p = \gamma_n + \frac{\beta}{\nu} + \frac{q}{2} - 1$$

On obtient donc

$$\int e^{-\xi} \xi^p F(-n|1+2\gamma|\xi) d\xi = \Gamma(p+1) F(-n|p+1||1+2\gamma|1) \quad (186)$$

ce qui permet d'écrire  $\langle x^\beta \rangle$  sous la forme :

$$\langle x^\beta \rangle = \sum A_n \exp(-\lambda_n t) \quad (187)$$

avec

$$A_n = 1/\nu C_n M_n L_n^{2\gamma}(0) (1/q)^{\beta/\nu + q/2} \Gamma(p+1) F(-n|p+1||1+2\gamma|1) \quad (188)$$

### Calcul de N = [k/vσ<sup>2</sup>]

On a :  $k = \alpha/\nu$ ,  $\sigma^2 = 2D$  (D = coefficient de diffusion) donc  $N = [\alpha/2D\nu^2]$

### TABLEAU II

Valeurs de N calculées avec D = 0,1

[HbS] g/l	$\alpha$	$\nu$	N
1,35	0,2747	0,58	4
1,64	0,5083	0,55	8
2,06	0,9855	0,50	19

**NB** : Le symbole [x] représente la partie entière du nombre x.

### Spectre continu

La contribution du spectre continu à la fonction de distribution  $P(y, t)$  est de la forme :

$$P(y, t) = \int F(E, x) \exp\left[\frac{k}{v\sigma^2}\left(y - \frac{1}{v}\right)\exp(vy)\right] \exp\left[-\frac{1}{2k}\left(E + \frac{k}{\sigma^2}\right) + \right] dE \quad (189)$$

où  $F(E, x)$  s'exprime à l'aide des fonctions hypergéométriques confluentes [47].

La caractéristique importante de cette fonction est qu'elle décroît très rapidement avec le temps, de sorte que nous ne devons pas être très loin du régime de Malthus avant qu'elle ne devienne négligeable.

Lorsque  $t \rightarrow \infty$ ,  $P(y, t)$  tend alors vers la distribution stationnaire  $P_{st}(y)$ .

### 2 – Analyse de la dynamique de croissance dans la zone de nucléation – Calcul des temps de nucléation pour les différents régimes de croissance.

Nous avons mentionné dans la première partie quelques résultats utiles du modèle déterministe et en particulier, nous avons vu qu'en convenant de définir la pente maximale de variation de l'absorbance par l'équation de la tangente au point d'inflexion I, l'intersection de cette droite avec  $x = x_0$ ,  $x = x_\infty$  et  $x = 0$ , se fait respectivement aux temps  $t_d$ ,  $t_f$  et  $t_0$ , voir figure (N°1).

La zone de durée  $t_d$  est la zone de nucléation préalable à la polymérisation, l'intervalle  $(t_f - t_d)$  rend compte de la zone de croissance des polymères. Au-delà de  $t_f$ , il s'agit d'une zone de fin d'alignement des polymères, c'est la zone nématique stable.

Dans ce chapitre, nous allons analyser la dynamique de croissance dans la zone de nucléation, et pour cela nous allons étudier dans cette zone les caractéristiques de la valeur moyenne de la vitesse d'agrégation notée  $\langle v \rangle$ , pour les trois régimes de croissance pour lesquels nous connaissons la fonction densité de probabilité  $P(y, t)$ .

---

## Calcul de $\langle v(t) \rangle$

**34** Pour obtenir  $\langle v(t) \rangle$ , nous partons de l'équation différentielle déterministe générale (34) soit :

$$\dot{x} = kxW(x) \quad ; \quad k = \frac{\alpha}{v} \quad ; \quad x = \frac{N}{\theta} \quad (190)$$

a) régime de Malthus

$$\langle v(t) \rangle = \langle \dot{x}(t) \rangle$$

on a  $W(x) = 1$

En conséquence, on a d'après (190)  $\langle v \rangle = k \langle x \rangle$

D'après le changement de variable  $x = e^y$ , on obtient :

$$\langle v(t) \rangle = k \int e^y P(y,t) dy \quad (191)$$

$$P(y,t) = \left( \frac{1}{2\pi\sigma^2 t} \right)^{1/2} \exp \left\{ -\frac{[-kt + (y - y_0)]^2}{2\sigma^2 t} \right\} \quad (192)$$

On obtient après intégration :

$$\langle V(t) \rangle = k e^{y_0} \exp \left[ \left( \frac{\sigma^2}{2} + k \right) t \right] \quad (193)$$

Si nous écrivons ce résultat sous la forme :

$$\langle v(t) \rangle = V_0 e^{st}$$

on obtient par identification :

$$V_0 = k e^{y_0} = k x_0 \quad (194)$$

$$s = \frac{\sigma^2}{2} + k$$

En introduisant les valeurs  $k = \alpha/v$  et  $\sigma^2 = 2D$ , on obtient :

$$V_0 = \frac{\alpha x_0}{v} \quad (195)$$

$$s = D + \frac{\alpha}{v}$$

La constante caractéristique de nucléation  $T = 1/s$  s'écrit :

$$T(D) = \frac{T_0}{1 + Dv/\alpha} \quad \text{avec } T_0 = T(0) = v/\alpha \quad (196)$$

On observe comme il se doit que le temps  $T(D)$  dépend de l'intensité des forces de fluctuations.

### **b) Régime de Gompertz**

On a  $W(x) = -\ln x$ , avec  $x = e^y$

En conséquence, on obtient :

$$\langle v \rangle = -k \langle y e^y \rangle \quad (197)$$

la densité de probabilité  $P(y, t)$  est donnée par l'expression analytique (153), soit :

$$P(y, t) = \left( \frac{\gamma}{\pi} \right)^{1/2} \exp \left[ -\gamma (y - \lambda y_0)^2 \right] \quad (198)$$

avec

$$\gamma = \frac{\alpha}{\sigma^2} (1 - \lambda^2) ; \lambda = \exp(-\alpha t) ; \alpha = vk \quad (199)$$

posons :  $C = (\gamma/\pi)^{1/2}$ , on a :

$$\begin{aligned}
\langle v \rangle &= -Ck \int y e^y \exp[-\gamma(y - \lambda y_0)^2] dy \\
&= -Ck \int y \exp[-\gamma y^2 + (2\gamma\lambda y_0 + 1)y - \gamma\lambda^2 y_0^2] dy
\end{aligned} \tag{200}$$

ce qui donne après intégration :

$$\langle v \rangle = -k \left[ \lambda y_0 + \frac{1}{2\gamma} \right] \exp \left[ \lambda y_0 + \frac{1}{4\gamma} \right] \tag{201}$$

si  $t = 0$ ,  $\lambda = 1$ ,  $1/\gamma = 0$ , on obtient :

$$\langle v \rangle = v_0 = k y_0 e^{y_0} = -k x_0 \ln x_0$$

Examinons maintenant le comportement de  $\langle v \rangle$  dans la zone de nucléation, c'est-à-dire pour les petites valeurs de  $t$  telles que  $0 \leq t \leq t_d$

Dans ce cas, on peut écrire les approximations suivantes :

$$\begin{aligned}
\lambda y_0 &= (e^{-\alpha t}) y_0 \approx (1 - \alpha t) y_0 \\
\frac{1}{4\gamma} &= \frac{\sigma^2}{4\alpha} [1 - e^{-2\alpha t}] \approx \sigma^2 \frac{t}{2}
\end{aligned} \tag{202}$$

**1<sup>er</sup> cas :**

En prenant  $\lambda = 1$  et  $1/\gamma$  dans le terme non exponentiel, on obtient :

$$\langle v \rangle = -k y_0 \exp \left[ y_0 - \alpha y_0 t + \frac{\sigma^2 t}{2} \right]$$

soit :

$$\langle v \rangle = -k y_0 \exp \left[ \left( \frac{\sigma^2}{2} - \alpha y_0 \right) t \right] \tag{203}$$


---

Si  $t = 0$ , on a toujours  $v_0 = -ky_0e^{y_0}$ , et si on écrit  $\langle v \rangle$  sous la forme  $v_0e^{st}$ , on obtient :

$$\begin{aligned} v_0 &= -k y_0 e^{y_0} \\ s &= \frac{\sigma^2}{2} - \alpha y_0 \end{aligned} \quad (204)$$

En introduisant la valeur  $k = \alpha/v$ , et le coefficient  $\sigma^2 = 2D$ , on obtient

$$v_0 = -\frac{\alpha}{v} y_0 e^{y_0} \quad (205)$$

$$s = D - \alpha y_0$$

On obtient pour le temps de nucléation  $T = 1/s$  la relation suivante :

$$T(D) = \frac{T_0}{1 - D/\alpha y_0} \quad (206)$$

$$\text{avec } T_0 = T(0) = -1/\alpha y_0 = -1/\alpha \ln x_0 > 0$$

Le modèle stochastique nous donne également dans le régime de Gompertz, la loi recherchée pour le temps de nucléation  $T(D)$  dépendant du coefficient de diffusion  $D$ .

### 2<sup>ème</sup> cas :

Nous ne prenons plus  $\lambda = 1$  et  $1/\gamma = 0$  dans le facteur du terme exponentiel dans la relation (201).

Nous conservons donc les développements (202) effectués à l'approximation du premier ordre en  $t$ , ce qui donne pour la vitesse moyenne la relation suivante :

$$\langle v \rangle = -ke^{y_0} \left[ y_0 - y_0 \alpha t + \sigma^2 t \right] \exp \left[ \left( \frac{\sigma^2}{2} - \alpha y_0 \right) t \right] \quad (207)$$

Ecrivons cette expression sous la forme équivalente suivante :

$$\langle v \rangle = -k y_0 e^{y_0} \left[ 1 - \alpha \left( 1 - \frac{\sigma^2}{\alpha y_0} \right) t \right] \exp \left[ \left( \frac{\sigma^2}{2} - \alpha y_0 \right) t \right] \quad (208)$$



Si  $t = 0$ , nous obtenons encore comme il se doit

$$\langle v(0) \rangle = V_0 = -k y_0 e^{y_0}$$

Nous obtenons ici une nouvelle loi pour  $\langle v \rangle$  sous la forme

$$\langle V \rangle = V_0 \varphi(t) e^{st} \quad (209)$$

avec  $\varphi(0) = 1$ .

Cette loi est intéressante, car elle permet de préciser la zone de nucléation.

En effet, la valeur moyenne  $\langle v \rangle$  est définie positive  $\forall t$ , ce qui implique immédiatement que  $\varphi(t) > 0$ , ce qui donne l'inégalité stricte

$$1 - \alpha \left( 1 - \frac{\sigma^2}{\alpha y_0} \right) t > 0 \quad (210)$$

d'où l'on tire une valeur de temps critique  $t^*$  telle que  $t < t^*$ , avec

$$t^* = \frac{1}{\alpha} \left( 1 - \frac{\sigma^2}{\alpha y_0} \right) \quad (211)$$

que nous écrivons sous la forme standard

$$t^*(D) = \frac{t_0^*}{1 - 2D/\alpha y_0} \quad (212)$$

Il est intéressant d'observer que le temps critique de nucléation  $t^*(D)$  résultant du modèle stochastique dépend également de l'intensité des forces de fluctuations.

---

Ce temps est donc à comparer aux temps  $t_0$  et  $t_d$  ( $t_0 < t_d$ ) résultant du modèle déterministe.

Les valeurs de  $t_0$  et  $t_d$  sont données par les relations exactes que nous avons obtenues :

$$t_0 = \frac{1}{\nu} \left[ \ln \left( \frac{1}{\nu} \right) - (1 + \nu) \right] \quad (213)$$

$$t_d = t_0 + \frac{(1 + \nu)^{(1+1/\nu)}}{\alpha (1 + I)^{1/\nu}} \quad (214)$$

Comme une prime à notre approche théorique, la relation (212) indique d'ores et déjà qu'il existe des valeurs du coefficient de diffusion  $D$ , pour lesquelles le temps  $t^*(D)$  est inférieur aux temps macroscopiques  $t_0$  et  $t_d$ .

La figure N° 4 représente l'évolution de  $T(D)$  pour les régimes de Malthus et de Gompertz : 1 avec approximation et 2 sans approximation.

### c) Le régime de Verhulst généralisé

Nous prenons en compte maintenant la fonction de freinage  $W(x) = 1 - x^\nu$

soit, dans l'équation déterministe :

$$\dot{x} = kxW(x)$$

on a donc, avec  $x = e^y$

$$\langle \nu \rangle = \frac{\alpha}{\nu} \left[ \langle e^y \rangle - \langle e^{\nu y} \rangle \right] \quad (215)$$

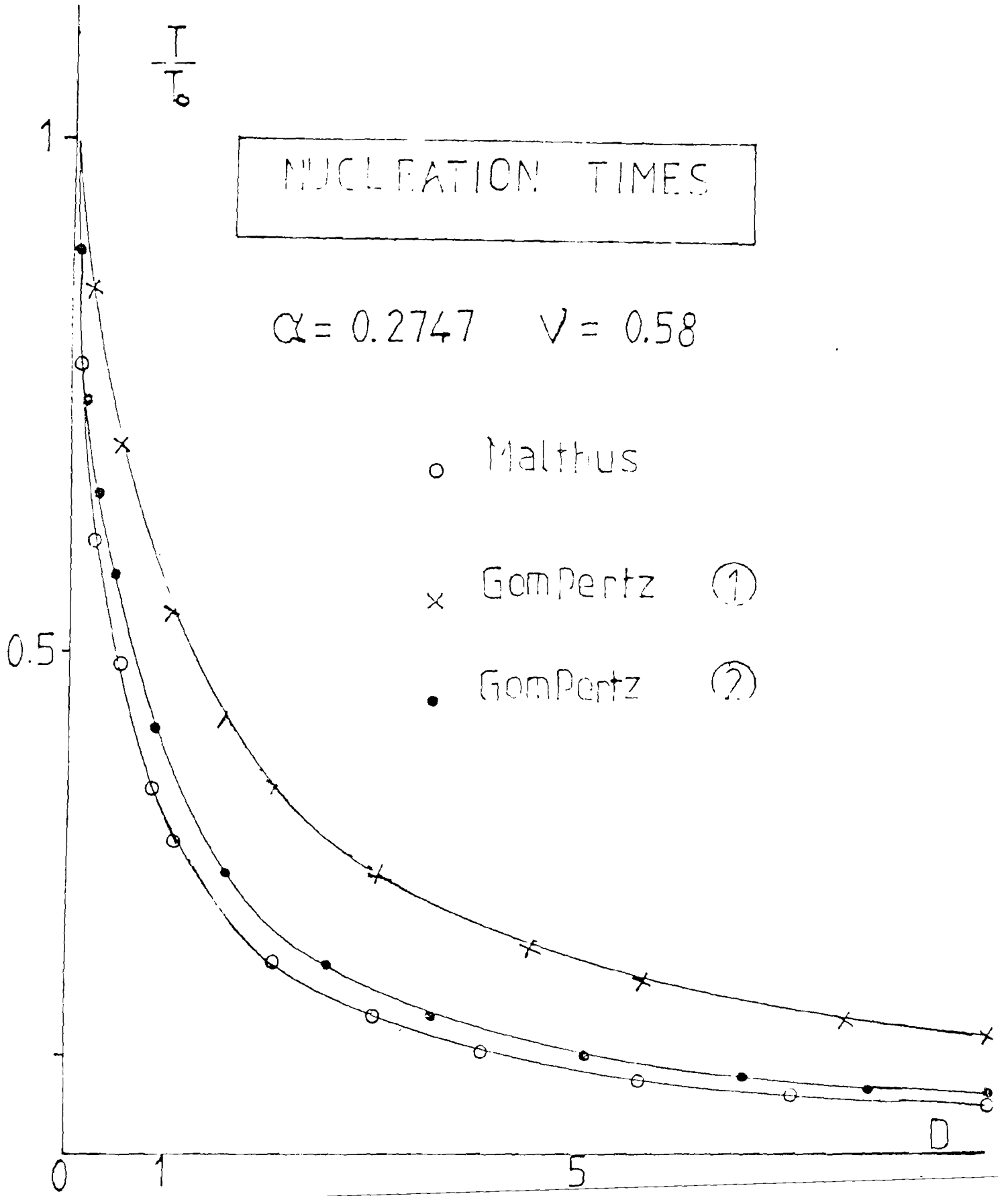
soit :

$$\langle \nu \rangle = \frac{\alpha}{\nu} (I_1 - I_2) \quad (216)$$

Les intégrales  $I_1$  et  $I_2$  sont de la forme :

$$I = \langle e^{\beta y} \rangle = \int e^{\beta y} P(y, t) dy \quad (217)$$

FIG. 4



avec  $\begin{cases} \beta = 1 \\ \beta = 1 + \nu \end{cases}$  respectivement pour I1 et I2 :

Pour le spectre discret, nous avons obtenu la fonction densité de probabilité  $P(y, t)$  sous la forme d'une série de  $N = [k/\nu\sigma^2]$  termes soit (173)

$$P(y, t) = \sum C_n \phi_n(y) \exp\left(\frac{\Omega}{2}\right) - \lambda_n t \quad (218)$$

avec les valeurs propres  $\lambda_n$  définies par (170) :

$$\lambda_n = n \nu k \left(1 - \frac{n \nu \sigma^2}{2k}\right) \quad (219)$$

On obtient pour  $\langle x^\beta(t) \rangle$  la relation suivante

$$\langle x^\beta(t) \rangle = \sum A_n e^{-\lambda_n t} \quad (220)$$

où  $A_n$  est un coefficient numérique [49]

En prenant successivement  $\beta = 1$  pour I1 et  $\beta = 1 + \nu$  pour I2, on peut écrire  $\langle v \rangle$  sous la forme :

$$\langle v \rangle = \sum \frac{\alpha}{\nu} (a_n - b_n) e^{-\lambda_n t} \quad (221)$$

pour  $n = 0$ , on a le résultat correspondant à la distribution stationnaire. Soit :

$$\langle v \rangle = \frac{\alpha}{\nu} (a_0 - b_0) = c^{te} \quad (222)$$

Pour le spectre discret, nous obtenons dans le régime de Verhulst généralisé, une vitesse moyenne résultant de  $n$  processus de relaxation, avec pour chaque processus un temps :

$$T = \frac{1}{\lambda_n} = \frac{1}{n\nu k} \left( 1 - \frac{n\nu\sigma^2}{2k} \right) \quad n \neq 0 \quad (223)$$

avec  $n = 1, 2, \dots, [2k/\nu\sigma^2] = 2N$ . Ces temps sont parfaitement définis car la série (220) ne comporte que  $N$  termes.

En gardant la plus grande valeur de  $T$  définie pour  $n = 1$ , on obtient :

$$T = \frac{1}{\lambda_1} \quad (224)$$

Ce qui donne sous la forme standard

$$T(D) = \frac{T_0}{1 - \nu^2 D/\alpha} \quad (225)$$

avec  $T_0 = T(0) = 1/\alpha$ . On observe que le temps de relaxation du système dépend également du coefficient de diffusion  $D$ .

D'après (195), on observe que  $T(D)$  est une fonction croissante du coefficient de diffusion  $D$ . Ce résultat est très important et est en excellent accord avec les résultats des récents travaux sur le temps de relaxation non-linéaire des systèmes stochastiques avec variation des coefficients cinétiques [50, 51].

Dans ces travaux, le système stochastique est guidé soit par un bruit blanc ou par un bruit coloré ; le temps de relaxation est calculé en utilisant la formule de Binder [52], soit :

$$T = \frac{\int [ \langle x^\beta(t) \rangle - \langle x^\beta(\infty) \rangle ] dt}{\langle x^\beta(0) \rangle - \langle x^\beta(\infty) \rangle} \quad (226)$$

En considérant la relation (220) donnant  $\langle x^\beta(t) \rangle$ , on obtient immédiatement :

$$\langle x^\beta(0) \rangle = \sum A_n ; \langle x^\beta(\infty) \rangle = 0 \quad , \quad n = 1, 2, \dots, N \quad (227)$$

Ce qui donne pour  $T$  la relation suivante :

$$T = \frac{\sum (1/\lambda_n) A_n}{\sum A_n} \quad (228)$$

En particulier, si comme précédemment on ne garde que le premier terme de chaque série, on retrouve le résultat (224), soit :

$$T = \frac{1}{\lambda_1} \quad (229)$$

la relation (225) indique clairement que cette fois-ci le temps de relaxation non-linéaire  $T(D)$  est une fonction croissante de l'intensité des forces de fluctuation. La valeur  $D = \alpha/v$  étant alors une valeur asymptotique.

La figure (N°5) représente l'évolution de  $T(D)$  pour trois concentrations en hémoglobine S.

De plus, si  $D \ll \alpha/v^2$ , le temps de relaxation (225) devient :

$$T(D) = T_0 \left( 1 + v^2 \frac{D}{\alpha} \right) \quad (230)$$

on obtient ainsi une fonction linéaire de  $D$ .

Les résultats obtenus pour le comportement du temps de relaxation sont en excellent accord avec les résultats par une autre approche stochastique élaborée par Johnson et al [50] et Mannella et al [51] et clairement validés expérimentalement par des simulations analogiques et digitales.

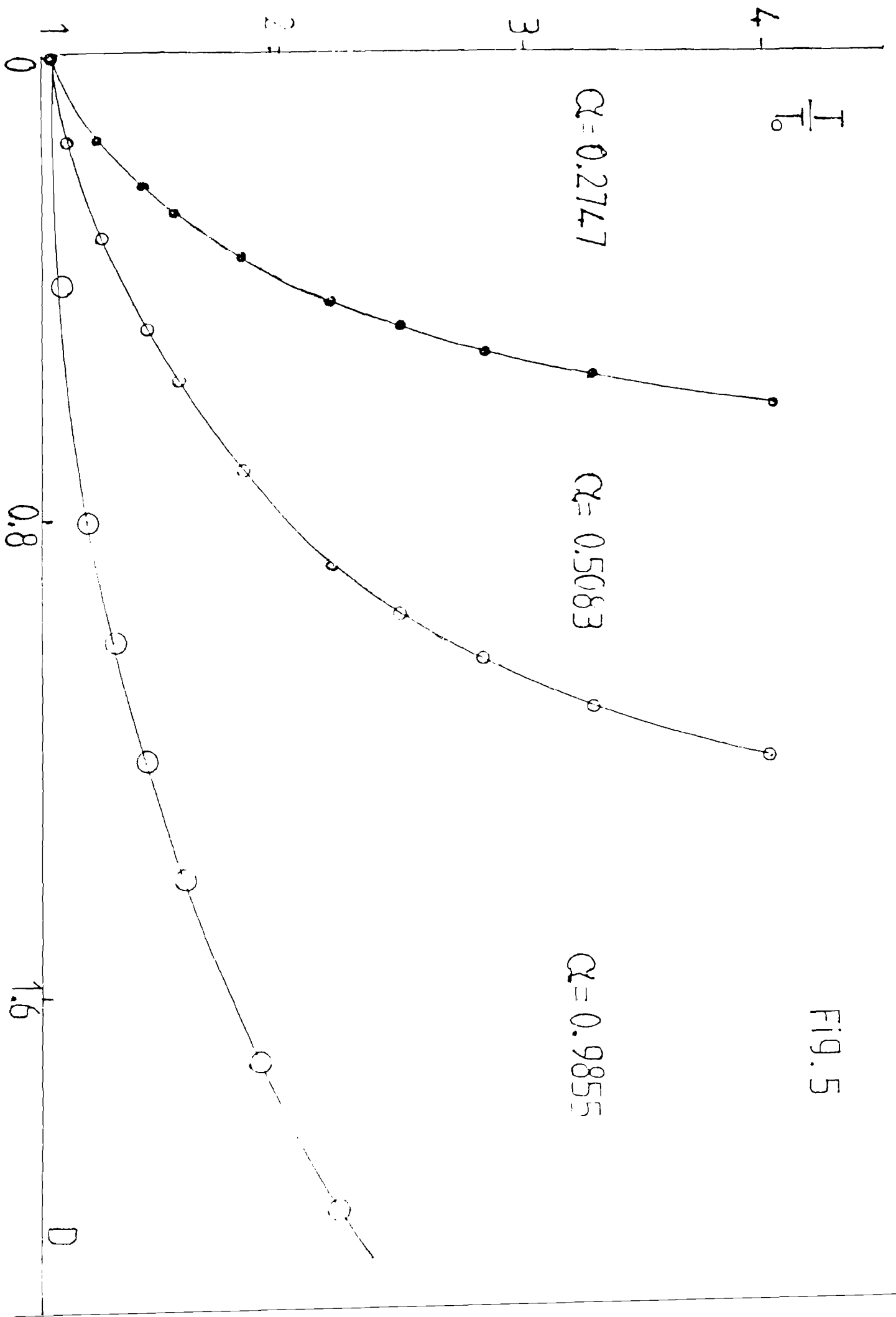


FIG. 5

## IV – CONCLUSION

La cinétique de croissance des molécules de déoxy-HbS a été étudiée par diverses techniques physiques [6-18], ce qui a permis de caractériser les traits essentiels du processus de polymérisation et les facteurs qui l'influencent.

On a défini un temps de délai  $t_d$  d'une nucléation, d'abord homogène, suivie par la croissance de fibres sans doute hétérogène, sans qu'on puisse jamais mettre en évidence des formes intermédiaires. Ceci explique pourquoi les mécanismes de polymérisation de l'hémoglobine S restent obscurs à nos jours de sorte que la transposition d'un modèle de croissance reste un sujet d'intérêt scientifique certain.

Ainsi, sans prendre explicitement en compte les mécanismes proposés, une théorie quantitative de la cinétique de croissance a été élaborée dans la première partie de ce travail.

Les résultats théoriques sont en excellent accord avec les données expérimentales concernant les caractéristiques macroscopiques essentielles du phénomène. Le modèle dynamique non-linéaire proposé est formulé de telle manière que le taux de croissance est donné par une équation différentielle déterministe formellement équivalente à l'équation d'évolution de type Verhulst généralisé [24] couramment utilisée en biologie mathématique [25-27].

Cependant, malgré le succès indéniable de ce modèle déterministe, les travaux récents de Hofrichter [17-19] et Szabo [20], ont mis en évidence la nécessité d'une prise en compte des forces de fluctuations dans cette dynamique de croissance.

Pour cela, nous avons tout d'abord effectué une analyse mathématique précise des courbes cinétiques, afin de mieux situer le centre d'intérêt de nos travaux, c'est-à-dire la zone de nucléation.

Nous avons trouvé que dans l'espace des phases  $(x, y)$ , l'équation d'évolution du système dynamique déterministe n'est rien d'autre qu'une équation de Lagrange particulière. En conséquence, nous avons établi des relations exactes (56, 57) permettant de déterminer les valeurs des paramètres cinétiques  $\alpha$  et  $\nu$ .

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons précisé très brièvement l'importance et les fondements théoriques d'un modèle stochastique. Ensuite, nous avons reporté les résultats théoriques originaux obtenus et qui sont en excellent accord avec les données expérimentales obtenus par simulation analogiques et digitales.



En effet, en ce qui concerne la dynamique stochastique non-linéaire de croissance des molécules de déoxy-HbS, il n'existe à notre connaissance, dans la littérature, aucune étude donnant une relation analytique pour le temps de nucléation  $T(D)$  en fonction de l'intensité des forces de fluctuations c'est-à-dire du coefficient de diffusion  $D$ .

Dans ce travail, ce problème important a été résolu de la manière suivante :

1°) Nous avons utilisé le modèle dynamique de Goel et al [35] basé sur une généralisation des équations de Volterra [40] pour prendre explicitement en compte les fluctuations dans la dynamique de croissance des molécules de déoxy-HbS couplées de manière aléatoire.

L'équation de Fokker-Planck obtenue pour la dynamique stochastique non-linéaire est ensuite transformée en une équation de type Schrödinger par des choix appropriés des variables et paramètres du modèle.

2°) Pour chaque régime de croissance, une solution analytique a été obtenue pour la fonction densité de probabilité  $P(x,t)$ , ce qui permet alors de calculer la valeur moyenne  $\langle v(t) \rangle$  de la vitesse d'agrégation des molécules de déoxy-HbS, et par conséquent, d'obtenir l'expression analytique donnant le temps de nucléation  $T(D)$  en fonction de l'intensité des forces de fluctuations.

La théorie statistique de l'évolution temporelle du processus dynamique ainsi élaborée nous a permis de mieux étudier les différents régimes dans la cinétique de croissance des molécules de déoxy-HbS et en particulier dans la zone de nucléation.

Les résultats obtenus se résument comme suit :

a) Dans le régime de Malthus,  $x \rightarrow 0$ , la dynamique de croissance évolue librement sans aucune interférence.

La fonction  $T(D)$  (196) est comme il se doit une fonction strictement décroissante de  $D$ .

b) Dans le régime de Gompertz pour  $x \rightarrow 1$ , le processus d'évolution de  $x(t)$  est alors analogue à celui d'une particule accélérée dans un champ (potentiel harmonique).

Le modèle stochastique nous donne une loi  $T(D)$  (206) qui est également une fonction strictement décroissante de  $D$ .

Cependant, dans le régime de Gompertz, nous obtenons un autre résultat important noté  $t^*(D)$  (212) pour le temps de nucléation qui permet cette fois-ci de préciser la zone de nucléation.

c) Dans le régime de Verhulst généralisé, la dynamique de croissance est fortement influencée par le comportement exact de la fonction de freinage  $W(x)$ . Dans ce cas, le processus d'évolution est analogue à celui d'une particule initialement dans un état d'énergie très élevée d'un potentiel de Morse, qui alors tombe dans des états de faibles énergies jusqu'à ce qu'elle atteigne l'énergie de l'état fondamental. Dans cet état fondamental, le processus fluctue autour d'une valeur moyenne dont la statistique est caractérisée par la distribution de probabilité d'équilibre (109).

$$P_{st}(y) = c^{te} \exp \left[ \left( \frac{2k}{\sigma^2} \right) \left( y - \frac{1}{\nu} \right) \exp(\nu y) \right]$$

Pour le spectre discret considéré, la fonction de distribution  $P(x,t)$  est obtenue sous la forme d'une série convergente de  $N = [k/\nu\sigma^2]$  termes.

La valeur moyenne  $\langle v(t) \rangle$  caractérise donc un processus de relaxation. Le temps de relaxation non-linéaire  $T(D)$  calculé par la formule de Binder [52] donne pour le terme principal, une fonction croissante du coefficient de diffusion  $D$  avec la valeur  $D_c = \alpha/\nu^2$  comme valeur asymptotique. De plus pour  $D \ll D_c$ , le temps de relaxation  $T(D)$  devient une fonction linéaire de  $D$ .

Ces résultats sont en excellent accord avec les résultats des récents travaux sur la relaxation des systèmes dynamiques non-linéaires guidés par un bruit blanc, Jackson et al [50] ou par un bruit coloré, Mannella et al [51].

Dans ces travaux, le temps de relaxation non-linéaire calculé par la formule de Binder, est donné par **un résultat exact mais non analytique**.

De plus, ces résultats sont validés par des simulations analogiques et digitales.

Le bien fondé de notre approche théorique ayant été testé, il est intéressant de noter que les temps de nucléation découlant de notre modèle stochastique dépendent comme il se doit de l'intensité des forces de fluctuations, c'est-à-dire du coefficient de diffusion  $D$ . En d'autres termes, nos résultats indiquent clairement qu'il existe des valeurs de  $D$  pour lesquelles les temps de nucléation stochastiques peuvent être inférieurs aux temps macroscopiques  $t_0$  et  $t_d$  couramment définis comme des caractéristiques essentielles du processus de nucléation.

La suite logique de ce travail doit être placée dans le contexte de ces types de recherches sur les interactions moléculaires prenant en compte les forces de fluctuations.

## ANNEXE A

### Solution analytique de l'équation dynamique

L'équation différentielle ordinaire de type Riccati obtenue pour la fréquence d'agrégation  $f(t)$  s'écrit:

$$\frac{df}{dt} = -[(1-s)f^2 + \mu f + \omega_0^2] \quad (\text{A1})$$

Le problème consiste donc à résoudre (A1) en utilisant les conditions aux limites convenables. Pour cela, nous observons que, partant d'un état initial où aucun polymère ne s'est formé, leur fréquence ou probabilité de formation correspondant à  $f(0) = f_0$  est donc maximale (état complètement désagrégé), et en conséquence on a une force de frottement d'intensité minimale.

Lorsque le temps s'écoule, nous admettons que le système se relaxe sous l'action du processus d'agrégation avec une constante de temps caractéristique. Au cours de ce processus, les molécules de déoxy-HbS s'agglutinent entre elles, l'espace intramoléculaire se réduit au fur et à mesure donnant lieu à une gêne stérique croissante. La fin de formation du gel de déoxy-HbS se traduit donc par  $f(\infty) = 0$  (état complètement agrégé) et en conséquence, une force de frottement d'intensité maximale. Cet état correspond de toute évidence à un état stationnaire stable.

Pour résoudre l'équation dynamique (A1) nous allons donc procéder comme suit:

#### 1) - Recherche des solutions stationnaires $\zeta_1$ et $\zeta_2$ de l'équation de Riccati

Les solutions stationnaires de l'équation (A1) sont obtenues en posant  $df/dt = 0$ , ce qui donne une équation du second degré en  $f$ :

$$[(1-s)f^2 + \mu f + \omega_0^2] = 0 \quad (\text{A2})$$

Le discriminant de l'équation ( A2 ) s'écrit:

$$\Delta = \mu^2 - 4(1-s)\omega_0^2 \quad (\text{A3})$$

Si  $\Delta \geq 0$  , on peut écrire:

$$\sqrt{\Delta} = \pm \mu \delta$$

En posant:

$$\delta = \left[ 1 - \frac{4(1-s)\omega_0^2}{\mu^2} \right]^{1/2} \geq 0 \quad (\text{A4})$$

Lorsque ces conditions sont satisfaites, les deux solutions stationnaires recherchées s'écrivent sous la forme:

$$\zeta_1 = \frac{-\mu}{2(1-s)}(1-\delta) \quad (\text{A5})$$

$$\zeta_2 = \frac{-\mu}{2(1-s)}(1+\delta) \quad (\text{A6})$$

## 2) - Recherche de la solution dynamique $f(t)$ de l'équation de Riccati

L'équation de Riccati (A1) est une équation à variables séparables.

$$\frac{df}{[(1-s)f^2 + \mu f + \omega_0^2]} = \frac{df}{Q(f)} = -dt$$

La décomposition en éléments simples de la fraction  $1/Q(f)$  donne:

$$\frac{1}{Q(f)} = \frac{A_1}{f - \zeta_1} + \frac{A_2}{f - \zeta_2}$$

avec

$$A_1 = \frac{1}{Q'(\zeta_1)} \quad ; \quad A_2 = \frac{1}{Q'(\zeta_2)}$$

on a:

$$Q'(\zeta_1) = 2(1-s)\zeta_1 + \mu = \mu\delta$$

$$Q'(\zeta_2) = 2(1-s)\zeta_2 + \mu = -\mu\delta$$

L'équation à variables séparées s'écrit donc sous la forme:

$$\left[ \frac{1}{f - \zeta_1} - \frac{1}{f - \zeta_2} \right] df = -\alpha dt \quad (\text{A7})$$

En posant  $\alpha = \mu\delta$

l'intégration de l'équation (A7) est immédiate, ce qui donne:

$$\frac{f - \zeta_1}{f - \zeta_2} = C \exp(-\alpha t) \quad (\text{A8})$$

où C est une constante arbitraire.

En utilisant la condition initiale  $f(0) = f_0$ , on obtient

$$C = \frac{f_0 - \zeta_1}{f_0 - \zeta_2} \quad (\text{A9})$$

En utilisant (A9), l'équation (A8) s'écrit:

$$\frac{f - \zeta_1}{f - \zeta_2} = \frac{f_0 - \zeta_1}{f_0 - \zeta_2} \exp(-\alpha t) \quad (\text{A10})$$

De toute évidence, les constantes  $\zeta_1$  et  $\zeta_2$  ont la dimension d'une fréquence. D'une manière précise, ce sont des grandeur strictement positives ou nulles. En conséquence, la condition de compatibilité s'écrit d'après (A5) et (A6) :  $s = p + 1$  où  $p$  est une constante réelle et positive.

On obtient:

$$\left\{ \begin{array}{l} \zeta_1 = \frac{\mu}{2p}(1 - \delta) \\ \zeta_2 = \frac{\mu}{2p}(1 + \delta) \end{array} \right. \quad (\text{A11})$$

$$(\text{A12})$$

avec

$$\delta = \left[ 1 + \frac{4p\omega_0^2}{\mu^2} \right]^{1/2} \geq 1 \quad (\text{A13})$$

Il est d'ores et déjà intéressant de noter que le paramètre  $\delta$  ainsi défini est le coefficient de visco-élasticité stationnaire

Cependant, comme  $\delta \geq 1$ , ceci implique directement une condition nécessaire et suffisante pour la solution stationnaire  $\zeta_1$  à savoir

$$\zeta_1 = 0 \quad (\text{A14})$$

En conséquence, la solution analytique  $f(t)$  vérifiant les conditions aux limites convenables est obtenue en prenant la forme réduite de l'équation (A10) soit:

$$\frac{f}{f - \zeta_2} = \frac{f_0}{f_0 - \zeta_2} \exp(-at) \quad (\text{A15})$$

En résolvant l'équation ( A15 ) par rapport à  $f(t)$  on obtient la solution dynamique sous la forme:

$$f(t) = \frac{\zeta_2 l \exp(-\alpha t)}{1 + l \exp(-\alpha t)} \quad (\text{A16})$$

où  $l$  est une constante positive définie par la relation suivante :

$$l = \frac{f_0}{\zeta_2 - f_0} > 0 \quad (\text{A17})$$

Par définition on a:

$$v = \frac{2p\delta}{1+\delta} \quad ; \quad \alpha = \mu\delta \quad (\text{A18})$$

En utilisant ces paramètres on obtient  $\zeta_2 = \alpha / v$  , ce qui permet d'écrire finalement  $f(t)$  sous la forme donnée dans le texte, soit:

$$f(t) = \frac{(\alpha l / v) \exp(-\alpha t)}{1 + l \exp(-\alpha t)} \quad (\text{A19})$$



## ANNEXE B

### Autre méthode de résolution de l'équation dynamique

#### *Méthode d'un flot dans $R^2$*

Mettons l'équation dynamique non linéaire sous la forme d'un flot dans  $R^2$  en posant:

$$x = Q \quad \text{et} \quad y = \dot{x} = \dot{Q}$$

On a le flot:

$$\begin{cases} \dot{x} = y & \text{(B1)} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \dot{y} = -\mu y + s \frac{y^2}{x} - \omega_0^2 x & \text{(B2)} \end{cases}$$

avec  $s = p+1$

Des équations (B1) et (B2), on a tire:

$$\frac{dx}{dy} = \frac{y}{s \frac{y^2}{x} - \mu y - \omega_0^2 x} \quad \text{(B3)}$$

ce que nous écrivons également sous la forme

$$\frac{dx}{dy} = \frac{xy}{sy^2 - \mu xy - \omega_0^2 x^2} \quad \text{(B4)}$$

L'expression (B4) supprime la singularité à l'origine . En passant de (B3) à (B4), on n'a rien changé mathématiquement, mais la réalité physique du problème change car (B4) peut laisser croire que

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = xy$$

ce qui est faux.

Si on prend une nouvelle variable indépendante  $\tau$  telle que

$$\tau = \int_0^t \frac{dt}{x}$$

:  
notre système devient

$$\begin{cases} \dot{x}(\tau) = xy \\ \dot{y}(\tau) = -\mu xy + sy^2 - \omega_0^2 x^2 \end{cases}$$

Utilisons la transformation  $(x, y) \rightarrow (x, f = y/x)$

On obtient:

$$\frac{df}{dx} = \frac{xdy - ydx}{x^2 dx}$$

$$\Rightarrow \frac{dx}{df} = \frac{x^2 dx}{xdy - ydx} = \frac{xdx}{dy - fdx} = \frac{xX_m(x, y)}{Y_m(x, y) - fX_m(x, y)}$$

$$\begin{cases} X_m(x, y) = x^2 X_m(1, f) \\ Y_m(x, y) = x^2 Y_m(1, f) \end{cases}$$

avec  $X_m(1, f) = f = y/x$  ; et  $Y_m(1, f) = -\mu f + s f^2 - \omega_0^2$

on peut écrire que:

$$\frac{dx}{df} = \frac{xX_m(1, f)}{Y_m(1, f) - fX_m(1, f)} = xZ(f)$$

on obtient :

$$\text{Log}[x(f)] = \int_0^f Z(u) du + cte$$

Posons:

$$I = \int_0^f Z(u) du = \int_0^f \frac{u}{[pu^2 - \eta u - G]} du = \int_0^f \frac{P(u)}{H(u)} du$$

où  $p = s - I$  est une constante réelle et positive

Mettons  $Z(f)$  sous la forme :

$$Z(f) = \frac{a_1}{(f - \zeta_1)} + \frac{a_2}{(f - \zeta_2)}$$

On a, pour les coefficients  $a_1$ , et  $a_2$  les relations suivantes:

$$a_1 = \frac{\delta - 1}{2p\delta} = \frac{1}{\xi}$$

$$a_2 = \frac{1 + \delta}{2p\delta} = \frac{1}{\nu}$$

Les solutions  $\zeta_1$  et  $\zeta_2$  ont pour expressions:

$$\zeta_1 = -\frac{\alpha}{\xi}$$

$$\zeta_2 = \frac{\alpha}{\nu}$$

Après cette décomposition en éléments simples l'intégration est immédiate; on obtient:

$$I = \text{Log} \left[ C (f - \zeta_1)^{1/\xi} (f - \zeta_2)^{1/\nu} \right]$$

Comme  $I = \text{Log} | x(f) |$ , la solution cherchée s'écrit sous la forme paramétrique suivante:

$$\begin{cases} x(f) = K \left( 1 - \frac{f}{\zeta_1} \right)^{1/\xi} \left( 1 - \frac{f}{\zeta_2} \right)^{1/\nu} \\ y(f) = fx(f) \end{cases}$$

où:

$$\nu = \frac{2p\delta}{1 + \delta} \quad ; \quad \xi = \frac{2p\delta}{\delta - 1}$$

Ces résultats montrent que seule la solution finie pour  $\delta = 1$  est physiquement acceptable;

elle correspond à la fréquence  $\zeta_2 = \eta(1+\delta)/2p\delta$

Pour  $t \rightarrow \infty$ ,  $f = f_\infty$  et  $x(f_\infty) = K = x_\infty$ , on obtient :

$$\begin{cases} x(f) = x_\infty \left[ 1 - \frac{f}{\zeta_2} \right]^{1/\nu} \\ y(f) = fx(f) \end{cases} \quad (\text{B5})$$

Des relations ( B5 ) on tire finalement en résolvant par rapport à  $f$  :

$$\left[ \frac{x}{x_\infty} \right]^\nu = 1 - \left[ \frac{f}{\zeta_2} \right]$$

$$f = \zeta_2 \left[ 1 - \left( \frac{x}{x_\infty} \right)^\nu \right]$$

Comme  $x/x_\infty = A/A_\infty$  et  $\zeta_2 = \alpha/\nu$ , on a :

$$f = \frac{\alpha}{\nu} \left[ 1 - \left( \frac{Q}{Q_\infty} \right)^\nu \right] = \frac{\dot{Q}}{Q} \quad (\text{B6})$$

Nous retrouvons donc, la solution obtenue par la méthode utilisée dans l'annexe A

## BIBLIOGRAPHIE

- [ 1 ] WAJCMAN , H. L'hémoglobine , PUF , Paris (1980)
- [ 2 ] WAJCMAN, H., et LABIE, D . Aspects Actuels de la biologie de la drépacytose . Revue Générale , Masson Paris (1987) 568
- [ 3 ] INGRAM , V. M. A Specific Chemical Difference Between the Globin of Normal Human and Sickle Cell Anemia Hemoglobin  
*Nature, 178 , (1956) 792*
- [ 4 ] BOOCKCHIM ,R. M., and NAGEL , R. L.  
In "Sickle Cell Disease" Eds Abramson,H.,Bertles, J. F. (1973) 140
- [ 5 ] MALFA., R., and STEINHARDT, J. A temperature-dependent latent period in the aggregation of sickle cell deoxyhemoglobin  
*Biochem. Biophys. Res. Comm. , 59 (1974) 887*
- [ 6 ] KOWALCZYKOWSKI, S., and STEINHARDT, J. Kinetics of hemoglobin S gelation followed by continuously sensitive low-shear viscosity : Change in viscosity and volume on aggregation  
*J. Mol. Biol. , 115 (1977) 201*
- [ 7 ] MOFFAT, K. and GIBSON, Q.H. The rate of polymerization and depolymerization of sickle cell hemoglobin.  
*Biochem. Biophys. Res. Comm. , 61 (1974) 237*
- [ 8 ] MAGDOFF, F.B., POILLON, W.N. and LI, T.I. Thermodynamic studies of polymerization of deoxygenated sickle cell hemoglobin  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 73 (1976) 990*

- [ 9 ] ROSS, P.D., HOFRIKTER, J., and EATON, W. A.  
Calorimetric and Optial characterization of sickle cell hemoglobin gelation .  
*J. Mol. Biol.* ,96 (1975) 239
- [ 10 ] HOFRIKTER, J., ROSS, P.D., and EATON, W. A.  
Kinetics and Mechanism of deoxyhemoglobin S gelation . A new approach  
to understanding sickle cell disease.  
*Proc . Natl . Acad . Sci . USA* ,71 (1974) 4864
- [ 11 ] POYART, C., BOHN,E.,BURSAUX,E., and GESNON,P.  
Détermination du temps de retard d'agrégation de la déoxy-hémoglobine S en  
tampon phosphate concentré.  
*Nouv . Rev . Fr . Hématol .* , 23 (1981) 17
- [ 12 ] DANISH, E.H., HARRIS, J.W, MOORE,C.R. and KRIEGER, J.M.  
Rheological Studies of Deoxyhemoglobin S.  
*J. Mol. Biol.* , 421 19 (1978) 421
- [ 13 ] HARRIS, J. W., and BENSUAN, H. B. The kinetics of sol - gel  
transformation of deoxyhemoglobin S by continuous monitoring of viscosity  
*J. Lab . Clin . Med.* , 86 (1980) 564
- [ 14 ] WILSON, S. M., and MAKINEN, M. W. Electron Microscope Study of the  
Kinetics of the Fiber to Crystal Transition of Sickle Cell Hemoglobin  
*Proc . Natl . Acad . Sci . USA* ,77 (1980) 944
- [ 15 ] GABRIEL, D. A., SMITH, L. A., and JOHNSON, C. S. Elastic Properties of  
Deoxyhemoglobin S .  
*Arch . Biochem . Biophys.* , 211 (1981) 774
-

- [ 16 ] WENGER, G. D., and BALCERZAK, S. P. Viscosimetric and Spectrophotometric Measurements of Hemoglobin S Polymerization Kinetics *Blood.*, 63 (1984) 897
- [ 17 ] FERRONE, F.A., HOFRICHTER, J. and EATON, W. A. Kinetics of Sickle Cell Hemoglobin Polymerization Part I -Studies Using Temperature-Jump and Laser photolysis Technics *J. Mol. Biol.*, 183 (1985) 591
- [ 18 ] FERRONE, F.A., HOFRICHTER, J. and EATON, W. A. Kinetics of Sickle Cell Hemoglobin Polymerization Part II- A Double Nucleation Mechanism *J. Mol. Biol.*, 183 (1985) 611
- [ 19 ] HOFRICHTER, J. Kinetics of Sickle Cell Hemoglobin Polymerization Part III- Nucleation Rate Determined from Stochastic Fluctuations in Polymerization Progress Curves *J. Mol. Biol.*, 189 (1985) 553
- [ 20 ] SZABO, A . Fluctuations in the Polymerization of Sickle Cell Hemoglobin A Simple Analytic Model *J. Mol. Biol.*, 199 (1988) 539
- [ 21 ] LAMB, M. A. Hydrodynamics, Dover Publications, New – York (1945)
- [ 22 ] SMOLUSHOWSKI , M . V . Versuch einer Mathematischen Theorie der Koagulationskinetik kolloider Lösungen *Z. Phys. Chem.* 92 (1917) 129
- [ 23 ] JEFFERY , G . B . The Motion of Ellipsoidal Particules Immersed in a Viscous Fluid *Proc. Roy. Soc. A102 (1917) 161*
-

- [ 24 ] LANDAU, L. et LIFCHITZ, E. Mécanique Editions MIR - Moscou
- [ 25 ] WALLACE , D . G. and THOMSON , A . Description of Collagen Fibril Formation by a Theory of Polymer Crystallization  
*Biopolymer. 22 (1983) 1793*
- [ 26 ] TONNELAT, J. Biophysique Tome II – Propriétés Hydrodynamiques et Optiques des Macromolécules Biologiques en Solution. Masson–Paris (1976)
- [ 27 ] QUEMADA , D. Towards a Unified Model of Elasto-Thixotropy of Biofluids.  
*Biorheology ., 21 (1984) 423*
- [ 28 ] MURATA, T., and SECOMB, T. W . Effects of Shear Rate on Rouleau Formation in Simple Shear Flow .  
*Biorheology., 25 (1988) 113*
- [ 29 ] STOLTZ , J. F. Hémorhéologie et Agrégation Erythrocytaire  
Edition Médicale Internationale , Paris (1986)
- [ 30 ] GERMAIN, P. et MULLER, P. Introduction à la Mécanique des Milieux Continus. Masson , Paris (1980).
- [ 31 ] VERHULST, P. F. Notice sur la loi que suit la population dans son accroissement  
*Corr . Math . Phys ., 10 (1938) 113*
- [ 32 ] JOLIVET, E. Introduction aux Modèles Mathématiques en Biologie  
Edition Masson Patris (1983)
- [ 33 ] HALLAM, T. G. Population Dynamics in a Homogeneous Environnement  
In *Biomathematics*. Vol 17 Mathematical Ecology . Hallam, T.G. and Levin S  
Eds . Springer- Verlag ,Heideilberg (1986)
-



- [ 34 ] BATEMAN, H. Partial Differential Equations of Mathematical Physics  
Cambridge University Press (1959)
- [ 35 ] DEJARDIN, J. L. , and OLATUNJI, L .O. : Modèle Mathématique de la  
Cinétique d'Agrégation de la Déoxyhémoglobine S  
*J. Biophys. Bioméca.*, 9 (1985) 75
- [ 36 ] OLATUNJI, L . O.  
Nonlinear Dynamics of Sickle Cell Hemoglobin Polymerization  
*Biorheology.*, 26 (1989) 543
- [37] SMIRNOV, V. I A course of higher mathematics. Pergamon Press (1957)
- [38] COURANT ,R. and HILBERT, D. Methods of Mathematical Physics  
Vol.2 Wiley – New-York (1962)
- [39] BHARUCHA –REID, A. T. In Elements of Theory of Markov Processes and  
their Applications. Chapt 8, Mc Graw-Hill ,New-York (1960)
- [40] GOEL,N.S. , and RICHTER-DYN,N. In Stochastic Models in Biology,  
chapt 2 Academic Prss, New-York (1974).
- [41] VAN KAMPEN, N.G. Stochastic Processes in Physics and Chemistry  
North-Holland,Amterdam (1981)
- [42] LEONTOVITCH, M. Introduction à la Thermodynamique et Physique  
Statistique. Editions Mir Moscou (1983)
- [43] RISKEN,H. The Fokker-Planck Equation. Methods of solution and  
Applications. Springer-Verlag, Berlin (1989).
- [44] HAKEN,H. Synergetics, 3<sup>rd</sup> ed. Springer-Verlag Berlin (1983)

- [45] HORSTHEMKE , W., and LEFEVER , R. Noise-Induced Transitions. Springer-Verlag, Berlin (1984)
- [46] EIGEN, M., and SCHUSTER, P. The hypercycle - A principe of Natural Self-Organization. Springer-Verlag, Berlin (1979).
- [47] GOEL, N. S., MAITRA, S. C., and MONTROLL, E. W. On the Volterra Nonlinear Models of Interacting Populations. Rev.Modern.Phys. 43, (1971), 231-276
- [48] NIKIFOROV, A. et OUVAROV, . Fonctions Spéciales de la Physique Mathématique. Editions Mir Moscou (1982).
- [49] RAINVILLE, E. O. Special Functions. Mac Millan, New-York (1960)
- [50] JACKSON, P. J., LAMBERT, C. J., MANELLA, R., Mac CLINTOCK, P. V.E., and STOCKS, N. G. Relaxation near a noise-induced transition point. Phys.Rev. A37 (1988) 2875-3020
- [51] MANELLA, R., LAMBERT, C., J. STOCKS, N. G., and Mac CLINTOCK, P. V. E. Relaxation of nonlinear system driven by colored noise. An exact result. Phys. Rev. A41 (1990) 3016-3020
- [52] BINDER, K Time-dependent Ginzburg Landau Theory of Nonequilibrium Relaxation. Phys.Rev. B8 (1973)3423
-