

# La modélisation multi-échelle en génie des procédés

Journée scientifique PROGEPI J3P  
Laboratoire Réactions et Génie des Procédés UMR CNRS 7274

Eric OLMOS

## 1. Définition des principaux concepts

## 2. Architecture de la MME : d'une approche découplée à l'obtention de boîtes de calcul unifiées.

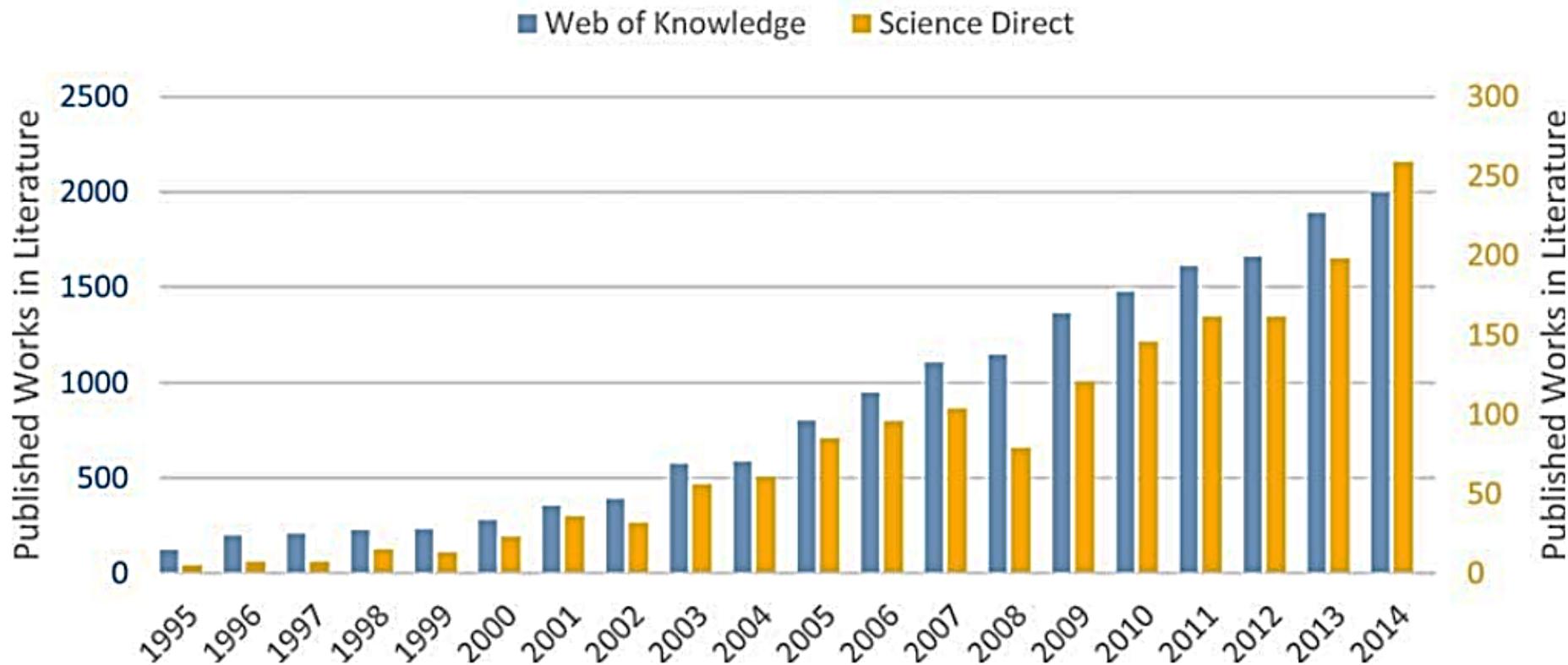
## 3. Exemples d'applications

- Approche découplée
  - Production de vaccins grippe.
- Approche intégrée
  - Transport de suspensions ;
  - Stent aortique ;
  - Production de bio-molécules

- La modélisation permet de mieux **comprendre** et **simuler** des phénomènes complexes de manière à **prédire** et **optimiser** les performances de production, économiques, environnementales des procédés.
- La modélisation repose sur l'utilisation d'approches spécifiques à une ou plusieurs « **échelles** » de temps et d'espace
- **Les phénomènes physiques, chimiques, biologiques transcendent la notion d'échelle.** La spécialisation des approches de modélisation transforme ce continuum espace/temps en une représentation compartimentée des échelles : modélisation multi-échelle.
- Pour faire de la modélisation multi-échelle : **commencer « par le milieu » !**  
(Sydney Brenner, Nobel de médecine en 2002)

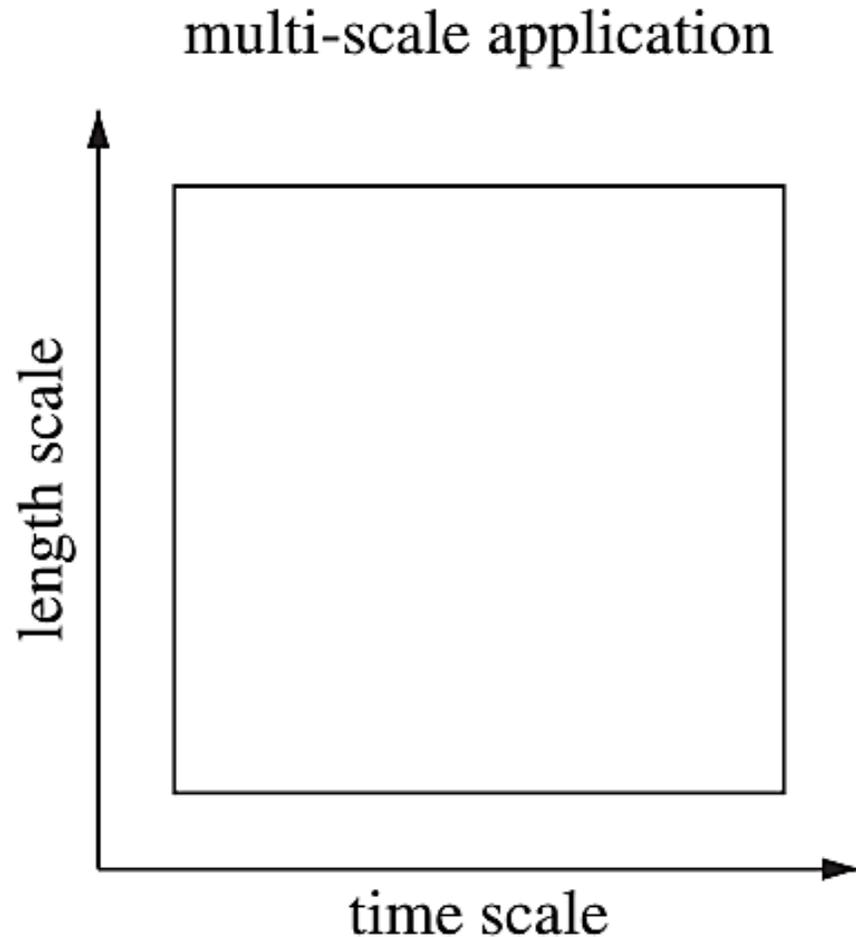
# 1. Définition des principaux concepts

## Analysis of Keywords



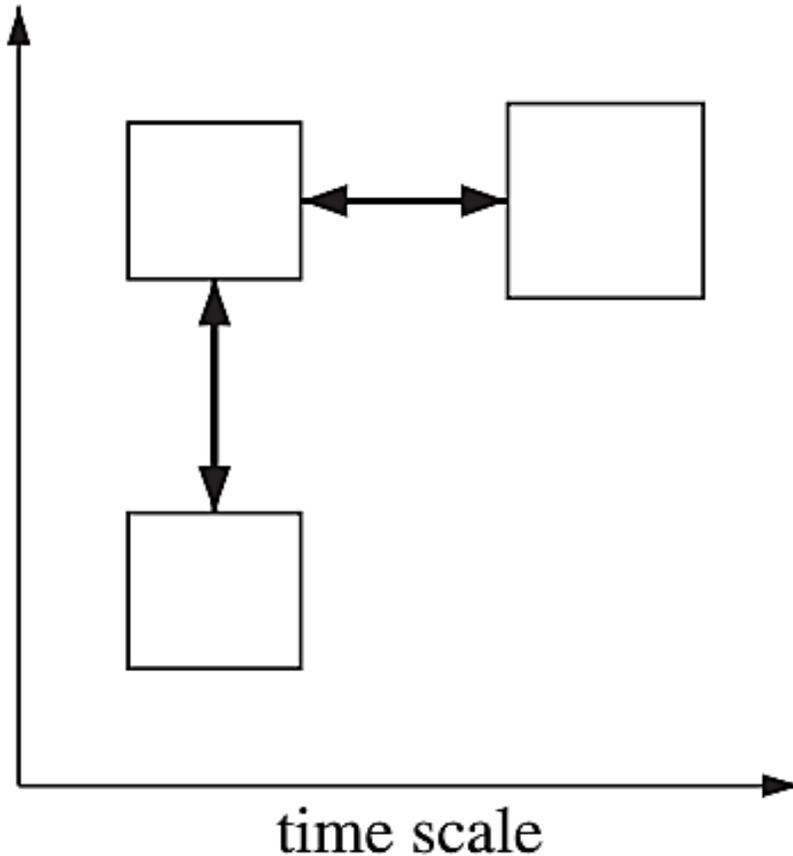
Evolution bibliographique de la MME.

Floudas et al., AIChE J, 62, 2017



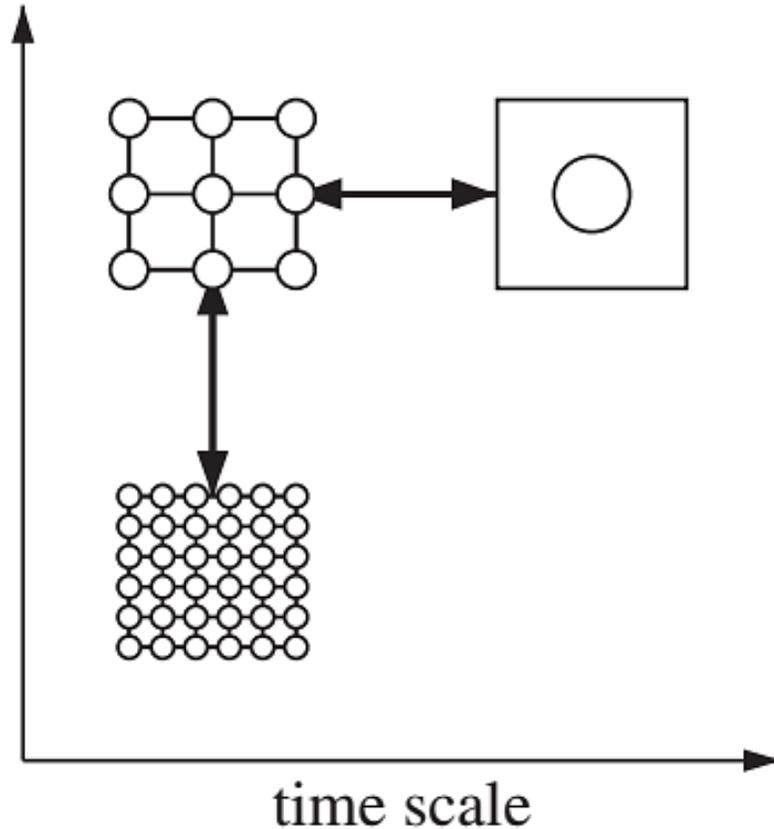
- Représentation du système multi-échelle sous la forme d'un diagramme de séparation d'échelle.
- Intervalles d'échelles de temps et d'espace qui doivent être résolues.
- Pour pouvoir être résolues, il est nécessaire de diviser ces intervalles et de ne conserver que les plus pertinents.

several single-scale submodels



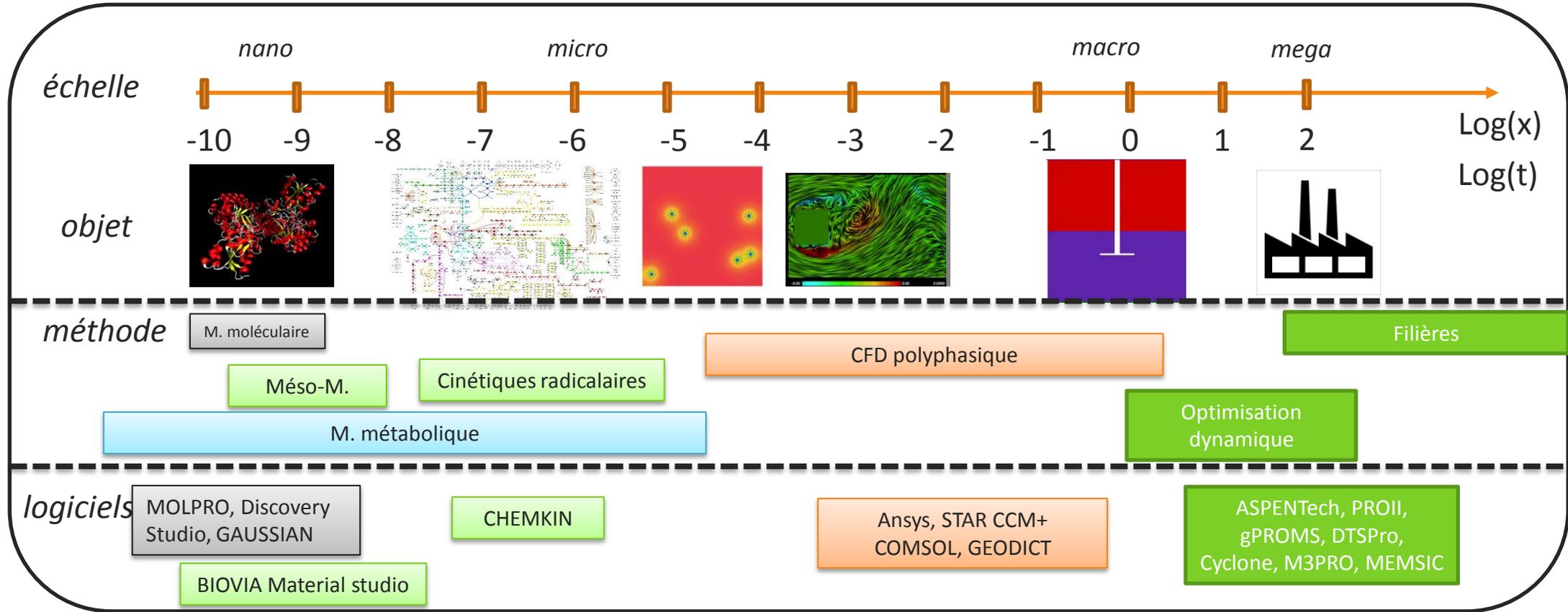
- Détermination de la physique à modéliser dans chaque sous modèle contraint spatialement et temporellement.
- Identification des sous-modèles (SM) et des couplages inter-modèles.
- Les sous-modèles sont indépendants.
- Les connexions sont “intelligentes” et s’adaptent aux caractéristiques des autres SM.
- Elles peuvent transmettre, filtrer ou combiner les informations échangées.

### distributed multi-scale parallelism

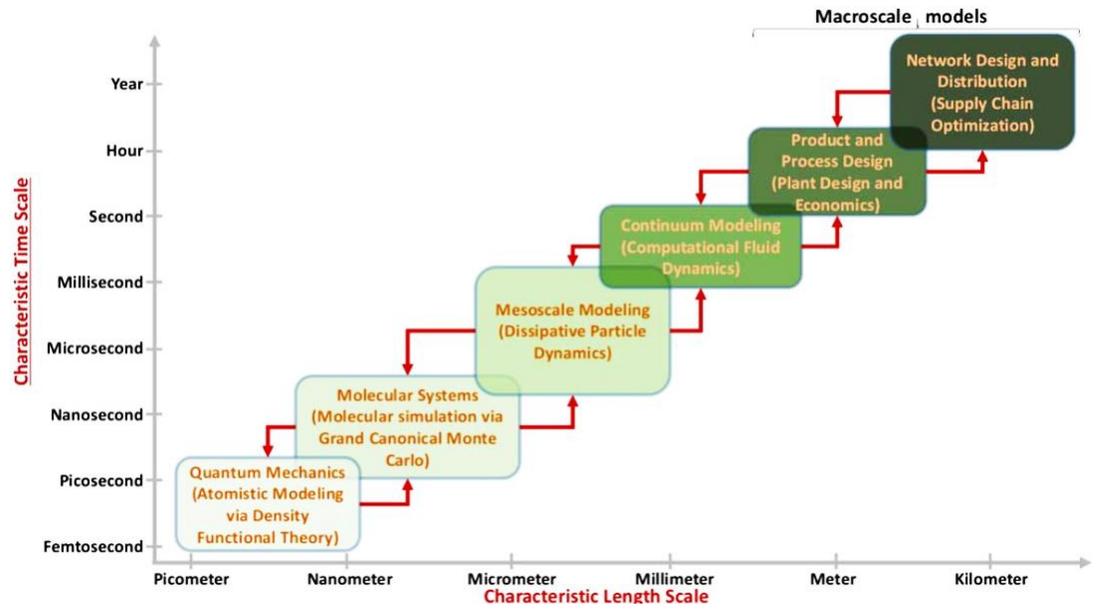


- Logiciels / scripts dédiés.
- Affectation de puissances de calcul adaptées à chaque sous-modèle : *parallélisme multi-échelle* ou *calcul multi-échelle distribué*.
- A priori, pas de lien entre échelles physiques et niveau de parallélisme.

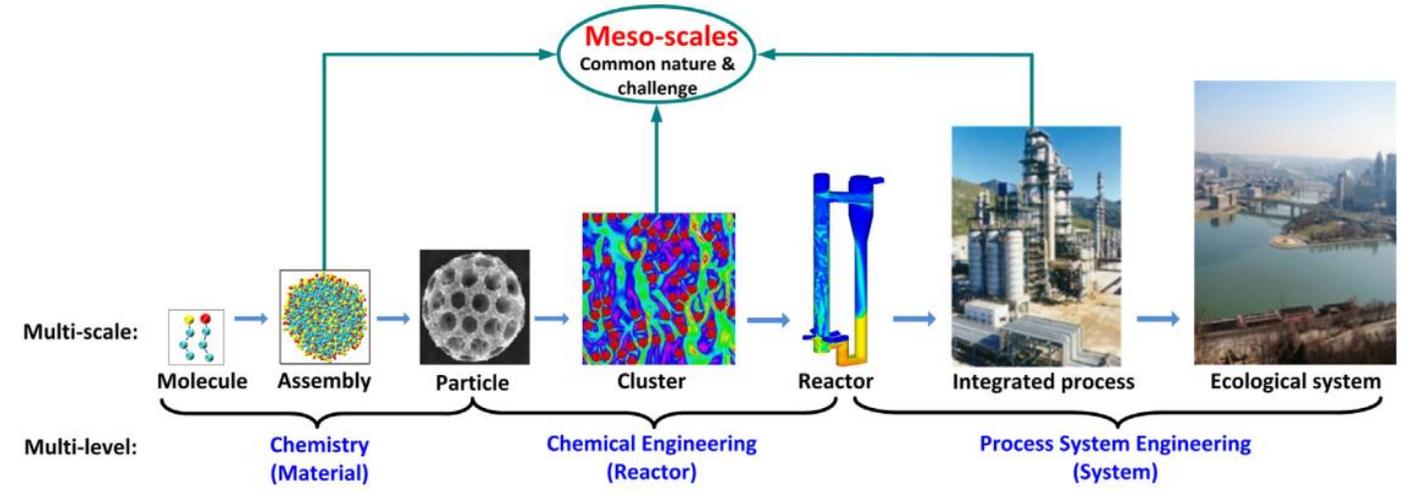
# Architecture de la MME



# 2. Architecture de la MME



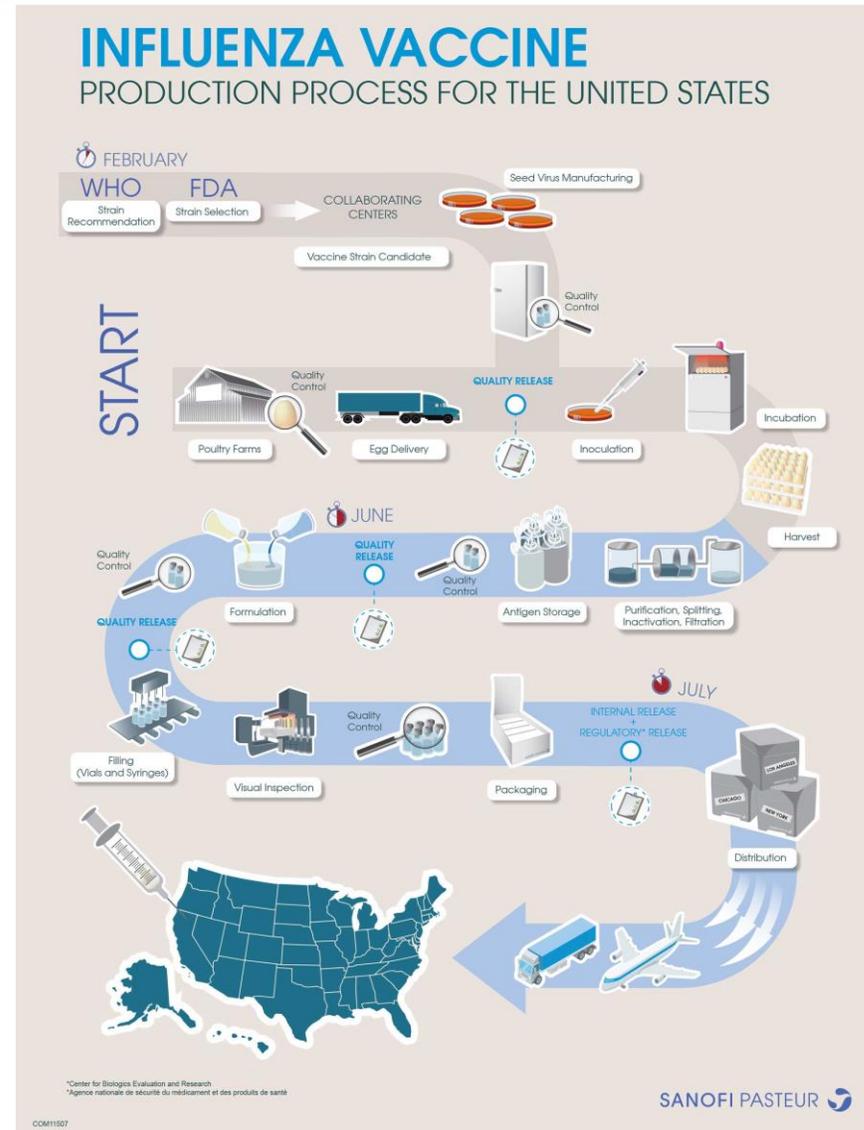
Exemples d'approches utilisées en MME  
(Floudas et al., AIChE J, 62, 2017)



Architecture multi-échelle en génie chimique  
(Xu et al., CES, 121, 2015)

### 3. Exemples d'application

Un exemple d'étude multi-échelles (en temps et en espace) dans un cadre contraint : la production du vaccin grippe.



# 3. Modélisation multi-échelles de cultures de cellules adhérees

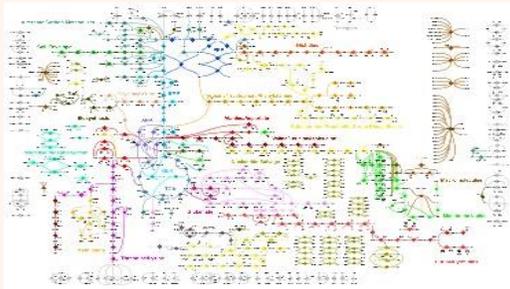
enzyme/ cellule

particule /  $\mu$ porteur

bioréacteur

## Modélisation moléculaire et métabolique intracellulaire

Distribution des flux métaboliques  
Performances de bioconversion

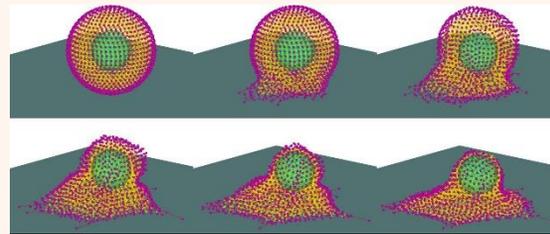


Flux Balance Analysis (FBA)  
Metabolic Flux Analysis (MFA)  
Modélisation moléculaire

Paramètres cinétiques

## Méso-modélisation de l'adhérence cellulaire

Forces et temps d'adhérence  
Impact des forces extérieures

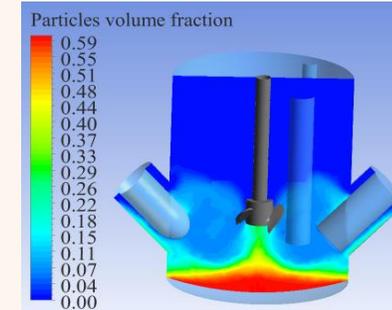


Modélisation par gros grains  
Théorie de la densité fonctionnelle dynamique  
Dynamique des particules dissipatives

Contraintes critiques

## Simulation d'écoulements

Mise en suspension de particules  
Champs de contraintes hydromécaniques.  
Champs de substrats.



CFD eulérienne granulaire (4-way coupling)

Modélisation hydrocinétique

## Modélisation macrocinétique (extracellulaire)

Modèle cinétique simplifié  
Intégrable dans des équations de transport

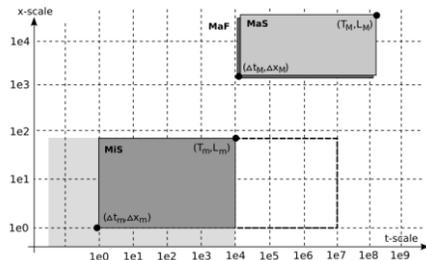
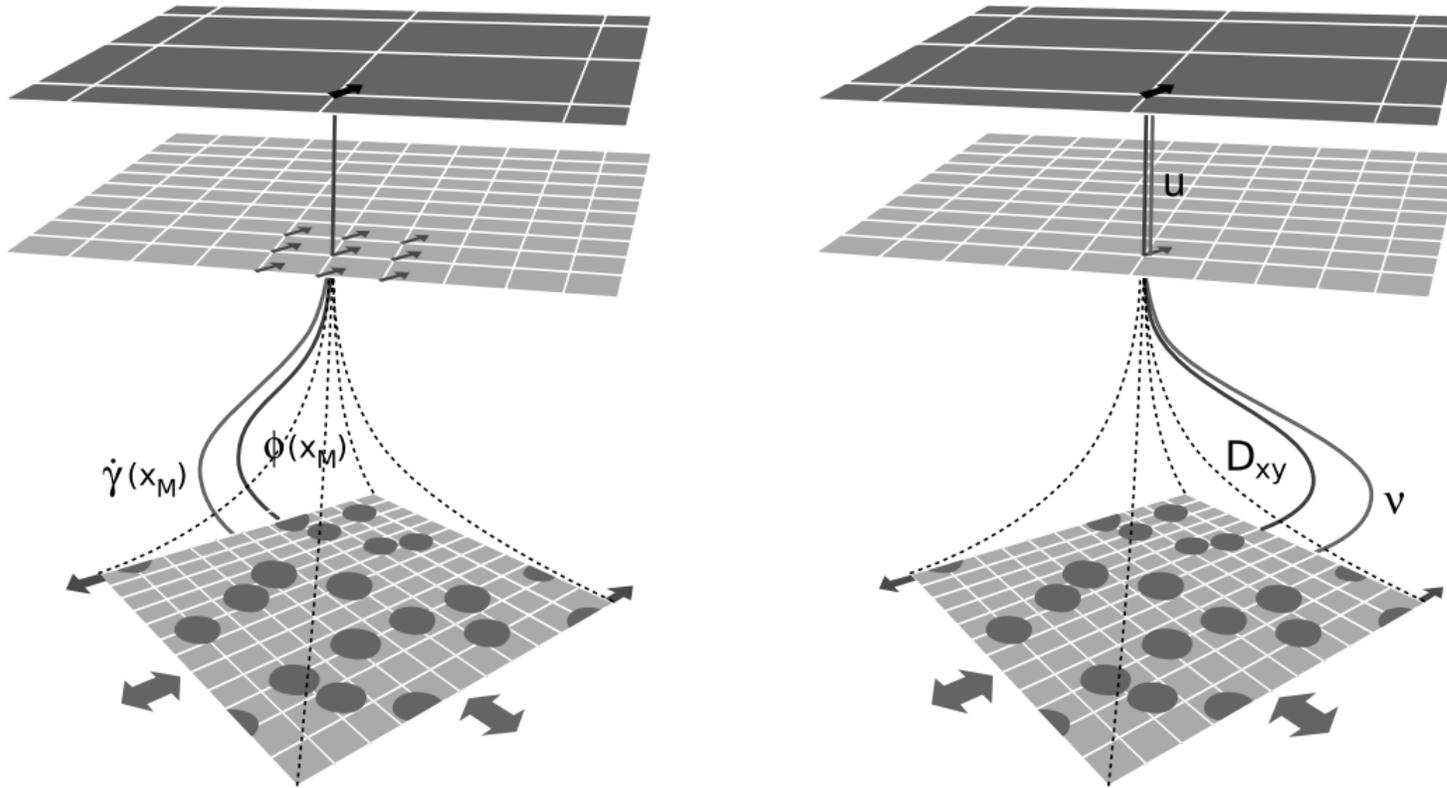
## Outils chimiométriques

Suivis métaboliques en ligne  
Lois de contrôle / commande dynamiques

Design et conduite optimaux du bioréacteur

INTERCARNOT MODELIX (2017 → 2020)  
INTERREG VA IMPROVE-STEM (2017 → 2020)  
ANR STEMCREATOR (2015 → 2019)

# 1. Architecture de la MME : écoulements de suspensions



**Echelle macroscopique (simulation non-newtonienne) .**

Champs de vitesse et de pression.

**Echelle mésoscopique (newtonien EL).**

Advection – diffusion (concentration locale en particules).

**Echelle microscopique (LBM).**

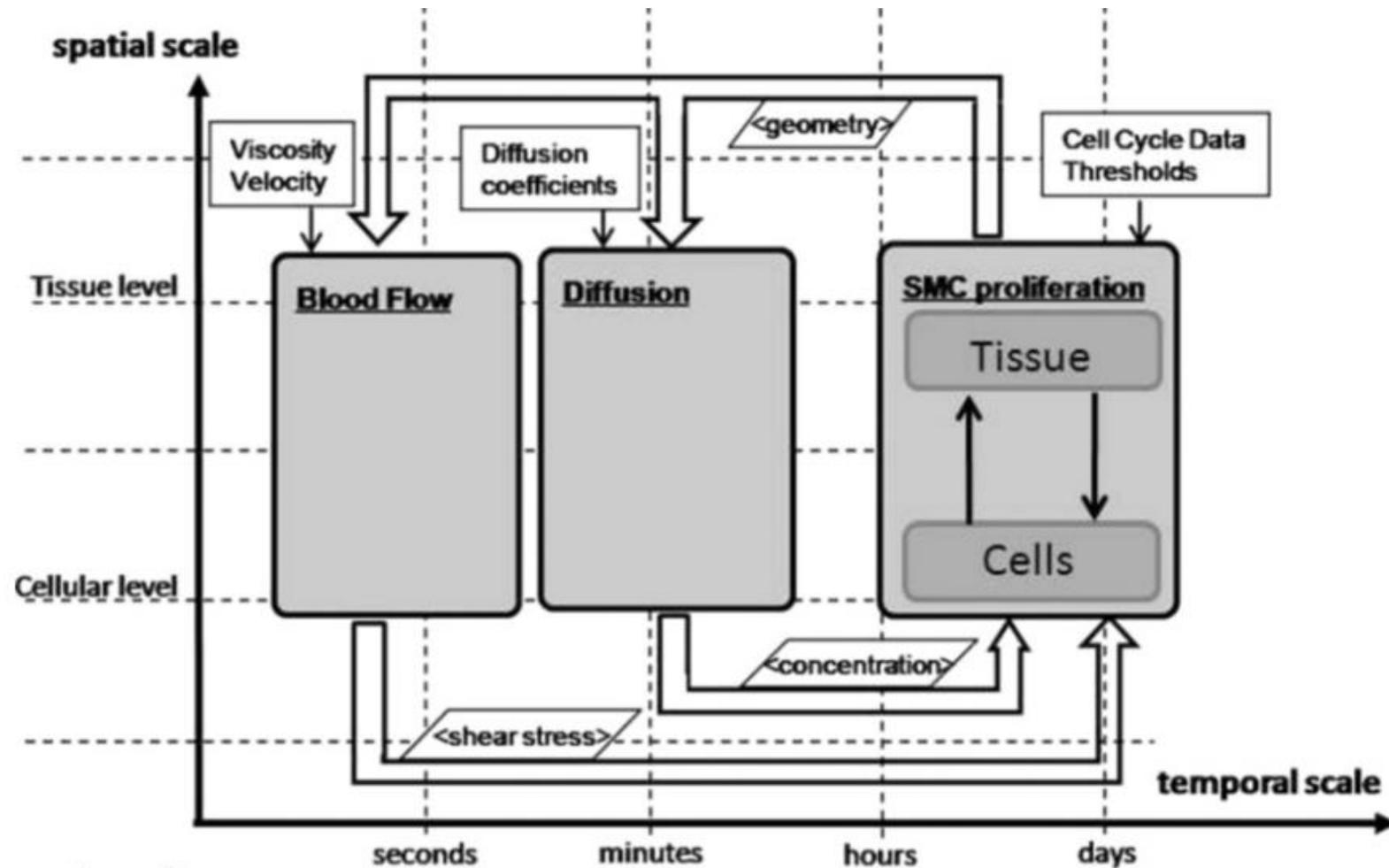
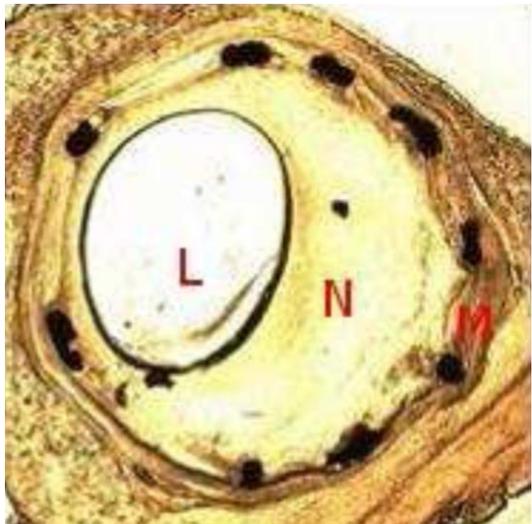
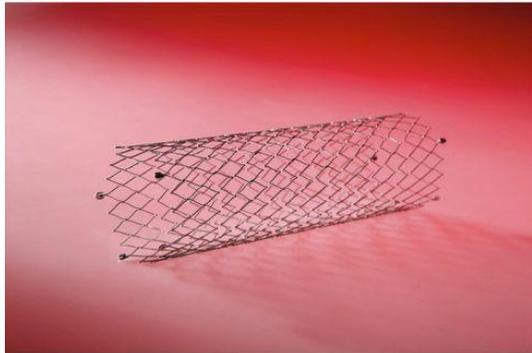
« fully-resolved » Transport des particules.

Tenseur de diffusivité

Viscosité apparente.

Lorenz., (2011). *Multiscale modelling and simulation*, 9.

# 1. Architecture de la MME : stents aortiques



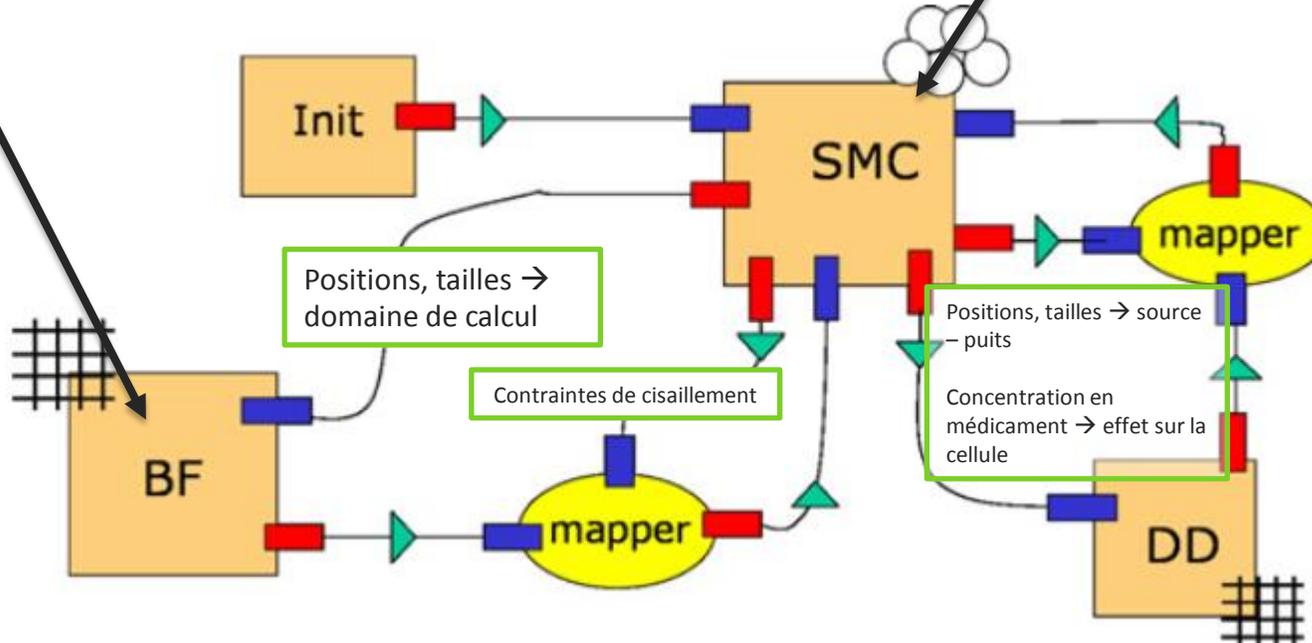
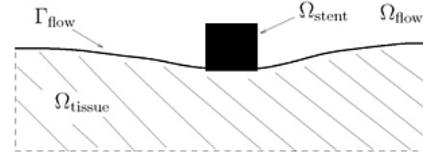
# 1. Architecture de la MME : stents aortiques

## 1. Bulk solver (écoulement LBM aortique)

$$\rho_0 \partial_t \mathbf{u} + \rho \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \nabla p = \rho \nu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f}, \quad t > 0, \quad \mathbf{x} \in \Omega_{\text{flow}}(t)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0, \quad t > 0, \quad \mathbf{x} \in \Omega_{\text{flow}}(t)$$

$$\mathbf{u}(t, \mathbf{x}) = 0, \quad \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{flow}}(t)$$

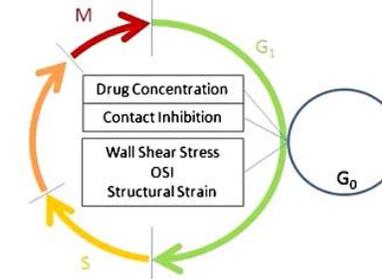


## 2. Dynamique des cellules par agents biologiques (SMC).

*Dynamique physique*

$$C \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(t, \mathbf{x}, r) = \mathbf{F}_{\text{rep}}(t, \mathbf{x}, r) + \mathbf{F}_{\text{att}}(t, \mathbf{x}, r) + \mathbf{F}_{\text{el}}(t, \mathbf{x}) + \mathbf{F}_{\text{bound}}(t, \mathbf{x}),$$

*Dynamique biologique*



## 3. Relargage de médicaments par le stent et diffusion dans les cellules.

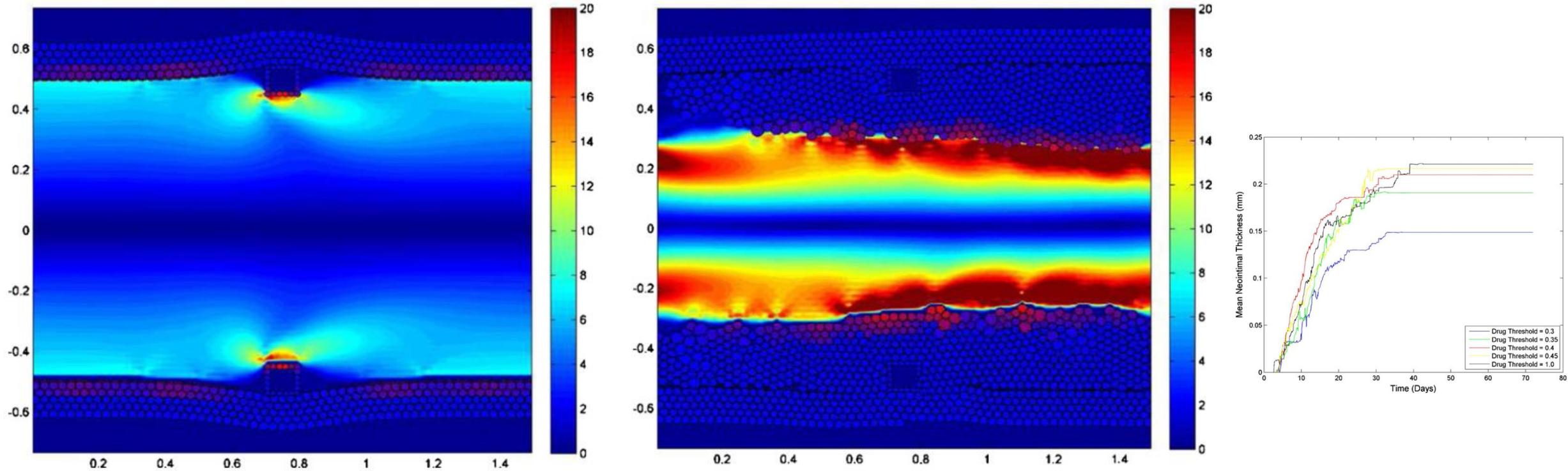
$$\partial_t c(t, \mathbf{x}) = \nabla \cdot (D_{\text{drug}} \nabla c(t, \mathbf{x}))$$

$$c(t, \mathbf{x}) = c_0, \quad t > 0, \quad \mathbf{x} \in \Omega_{\text{stent}}$$

$$c(t, \mathbf{x}) = 0, \quad t > 0, \quad \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{flow}}(t)$$

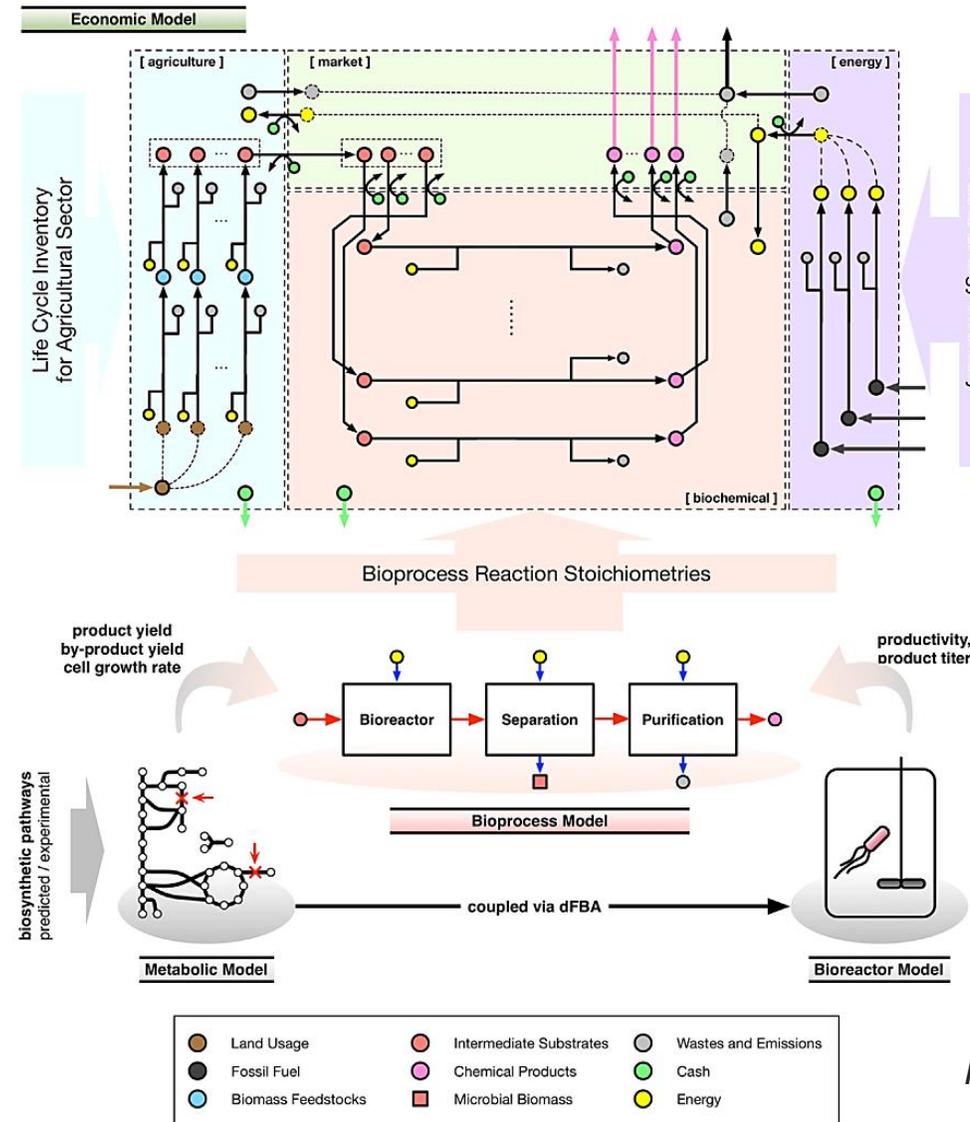
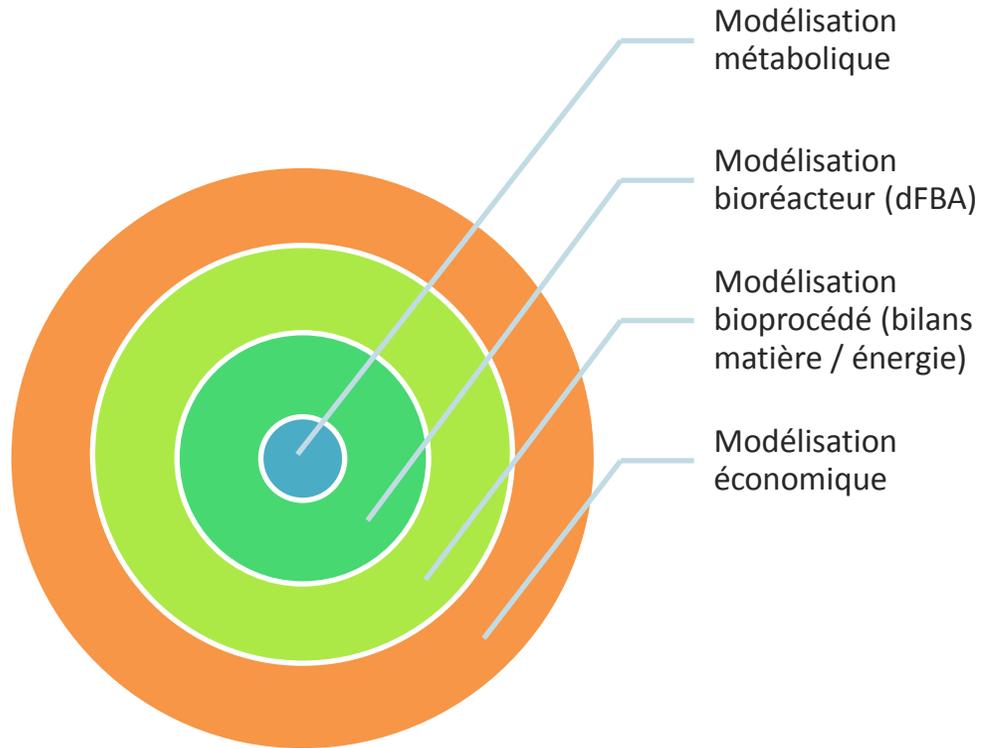
Caiazzo., (2011). *Journal of Computational Science*, 2.

# 1. Architecture de la MME : stents aortiques



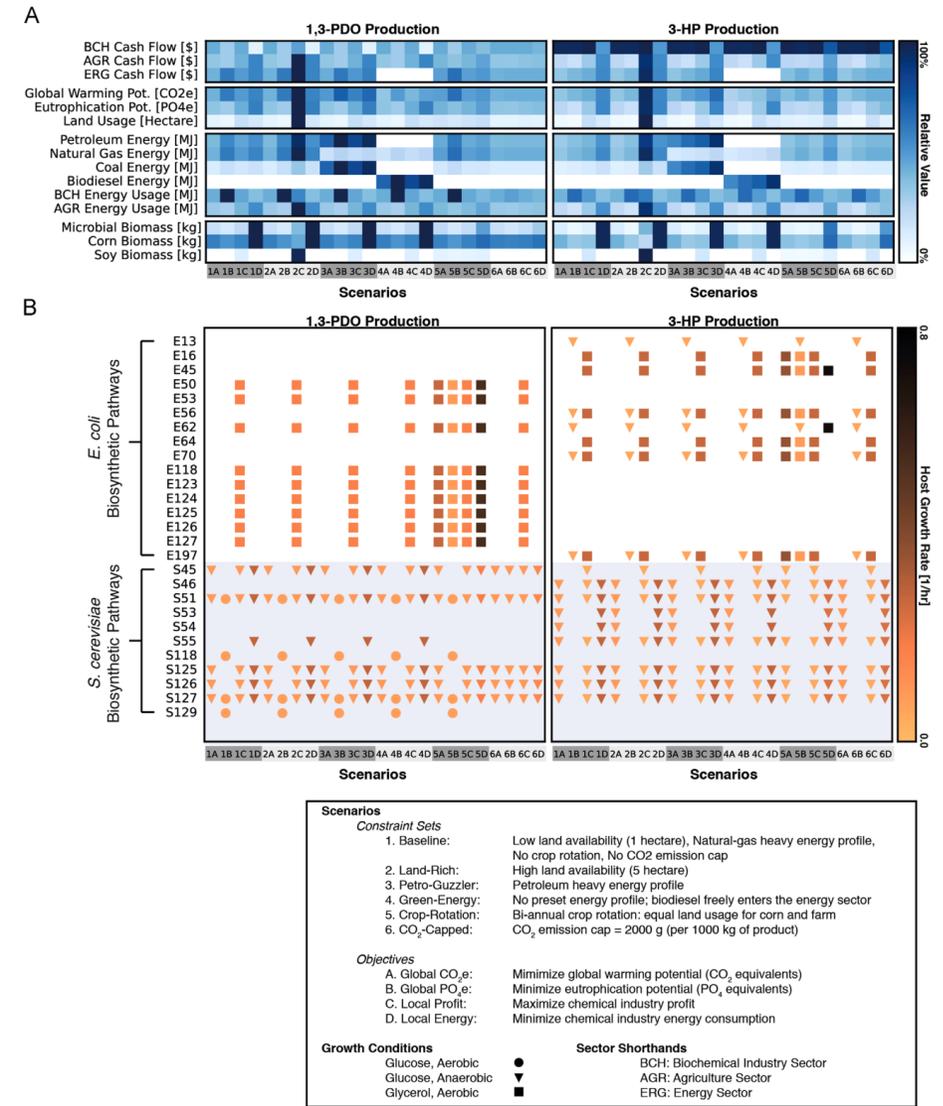
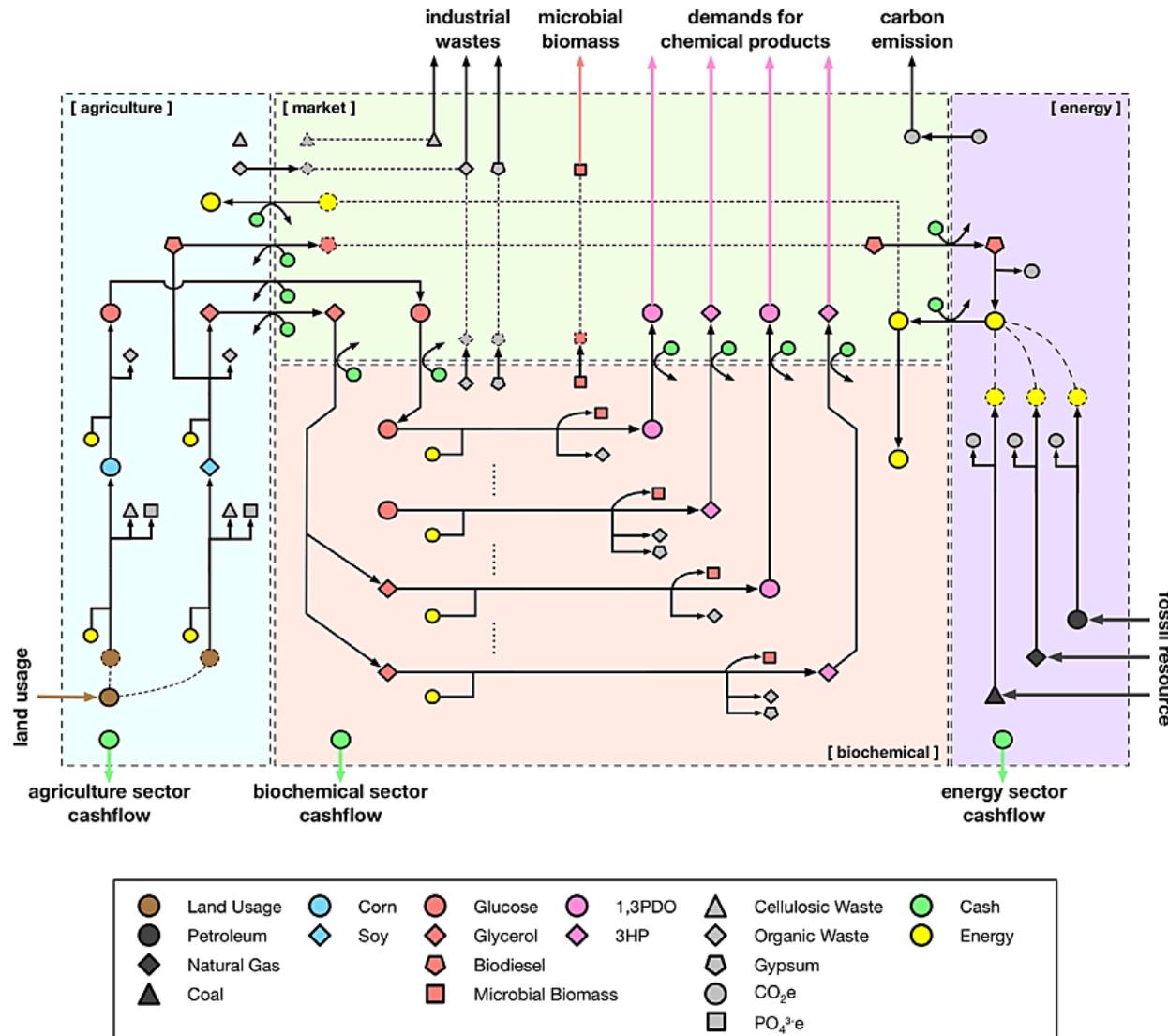
*Initial condition for the CxA model, including cell configuration, equilibrated after stent deployment, and the blood flow. Fluid shear stress is colour coded (red high, blue low). Right: The same domain at 28 days post-stent deployment (672 iterations of the simulation). A neointima of SMC agents has developed in the lumen. Colour bars refer to the wall shear stress within the lumen Pascals.*

# 1. Architecture de la MME : production de biomolécules



Zhuang., (2015).  
*Metabolic engineering*,  
31.

# 1. Architecture de la MME : production de biomolécules



Disposer d'une boîte de simulation (la plus blanche possible) permettant:

- Les prédictions de performances du (bio)procédé. *Optimisation de (bio)procédés de designs préalablement établis.*
- Le screening de designs de (bio)réacteurs. *Conception optimale de (bio)réacteurs*

**Modélisation multi-échelles de systèmes particuliers réactifs (biomasse, gouttes,  $\mu$ porteurs avec cellules adhérentes, minerais avec bactéries adhérentes,  $\mu$ canaux « réactifs »)**

- Intégrer les **méso-échelles** dans les approches de modélisation à l'échelle du (bio)réacteur.
- Couplage CFD / bilan de population multi-échelles pour le suivi des distributions de propriétés de particules (taille, âge, porosité, physico-chimie, densité cellulaire) ou généralisation des approches DEM.
- Modèles agents intelligents (adaptabilité biologique).

Merci de votre attention !