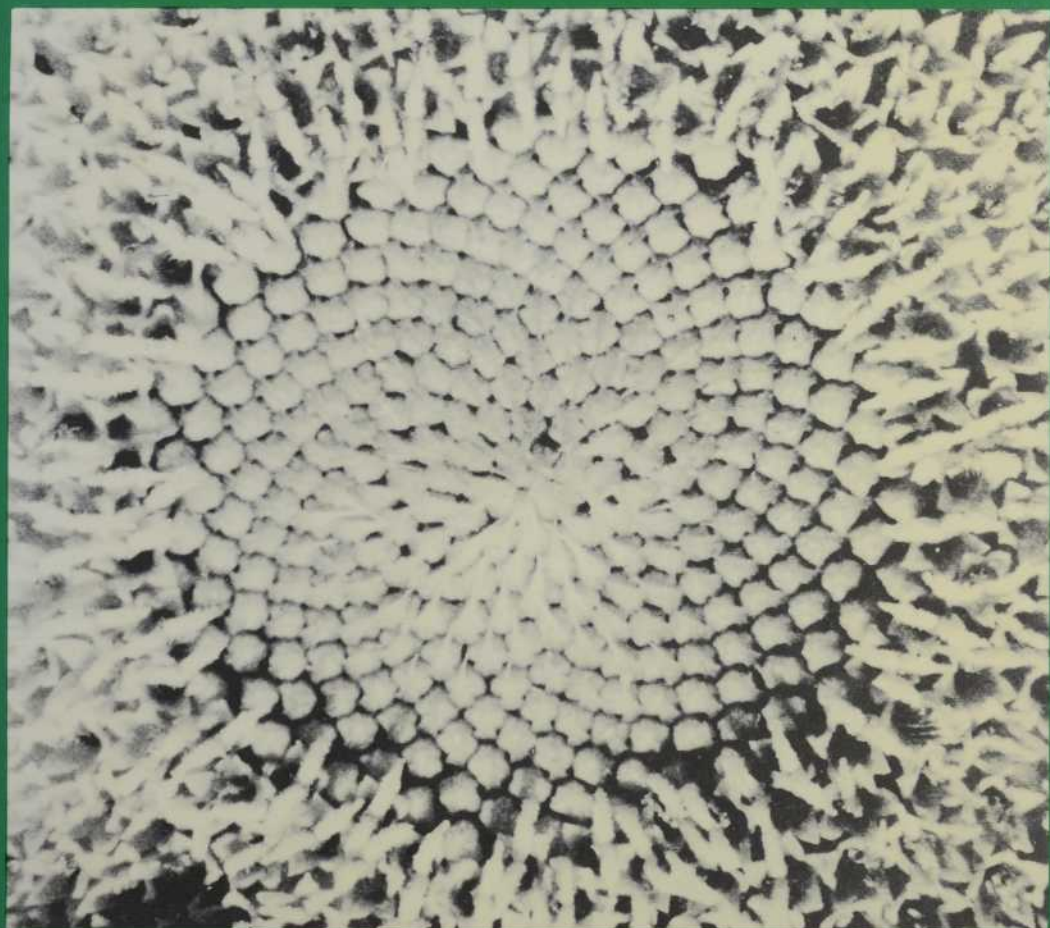


570.15195
Q393
1985

26

**Quelques recherches
en biomathématiques**

**Cahiers
de l'ACFAS
1985**



Les Cahiers de l'ACFAS

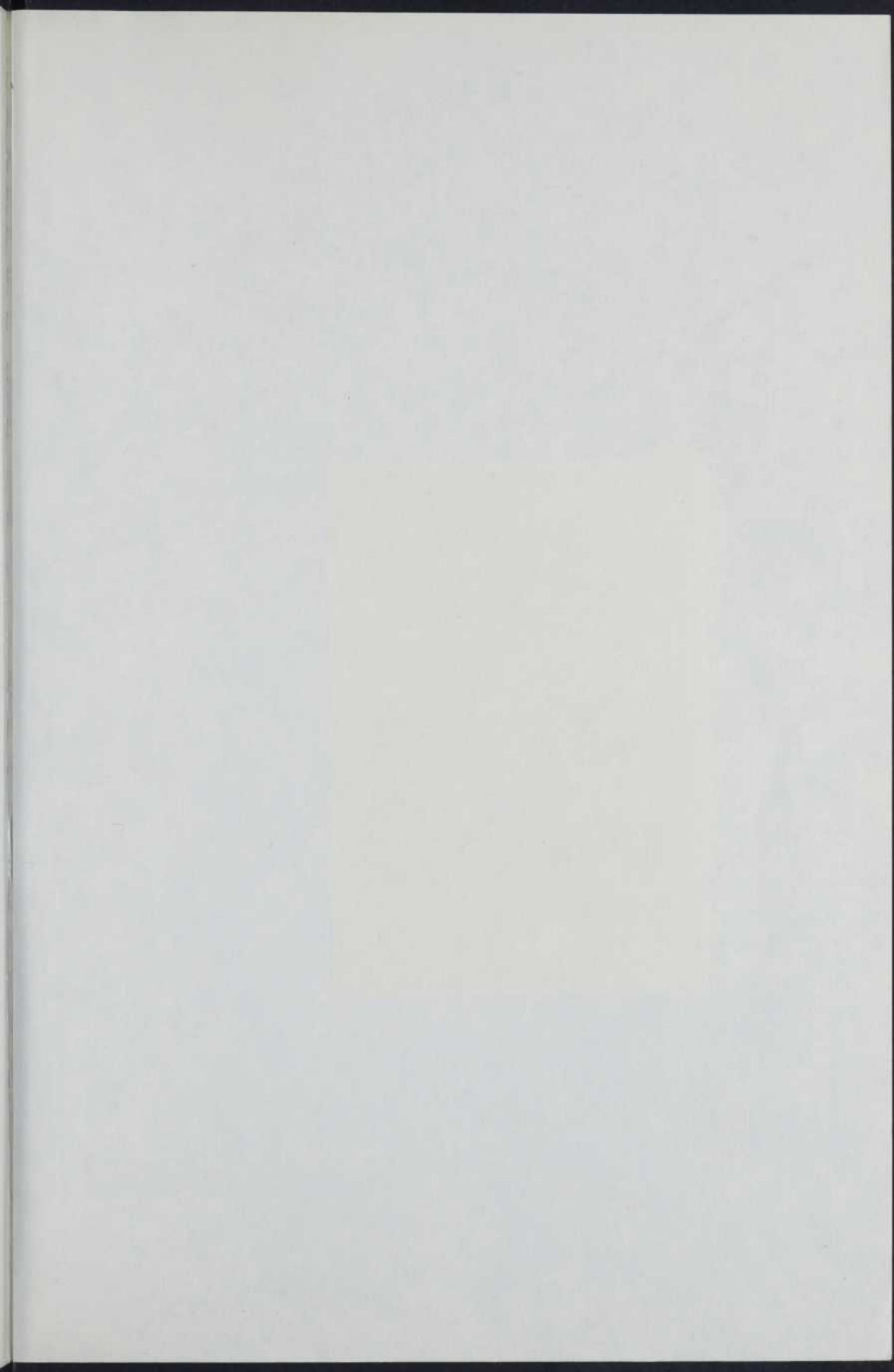
No 26

Quelques recherches en biomathématiques

- Responsable: Roger V. Jean,
professeur de mathématiques
Université du Québec à Rimouski
- Édition: L'Association canadienne-française
pour l'avancement des sciences
2730, chemin de la Côte Ste-Catherine
Montréal H3T 1B7 (342-1411)
- Distribution: Les Presses de l'Université du Québec
C.P. 250, Sillery, Québec G1T 2R1
Commandes sans frais téléphoniques:
1-800-463-4799

© 1985 Association canadienne-française pour l'avancement des sciences
Dépôt légal, 1^{er} trimestre 1985
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN: 2-89245-032-2

D8502091





Bibliothèque Nationale du Québec

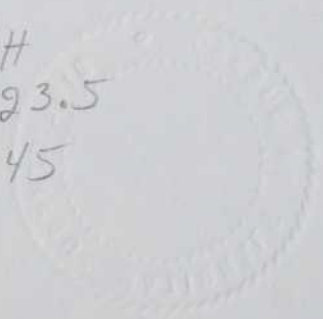
QUELQUES RECHERCHES EN BIOMATHÉMATIQUES

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE
TENU AU 52^e CONGRÈS DE L'ACFAS
À QUÉBEC LE 10 MAI 1984
PAR ROGER V. JEAN
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC
À RIMOUSKI



QUELQUES RESEAUX
EN BIOMATHEMATIQUES

ΦH
323.5
 $\Phi 45$



C O N T E N U

Affiliation des auteurs.....	6
Introduction.....	7
Remerciements.....	11
CHAPITRE PREMIER: Les Biomathématiques: Méthodes et Difficultés , Yves Cherruault.....	13
CHAPITRE II: Théorie des Groupes en Biomathématique et en Intelligence Artificielle , Jean-Robert Derome	25
CHAPITRE III: Modèles Descriptifs et Explicatifs des Patterns observés chez les Plantes , Roger V. Jean	35
CHAPITRE IV: Deux Modèles Mathématiques Basés sur des Principes Générateurs , Norbert H.J. Lacroix..	45
CHAPITRE V: Modélisation en Endocrinologie , Maurice Normand	55
CHAPITRE VI: Application des Mathématiques à l'Analyse et à la Simulation en Electrophysiologie , Fernand A. Roberge	65
Annexe I: Programme du Colloque de Biomathématiques	75
Annexe II: Ouvrage de Didactique de la Biomathématique	76

AFFILIATION DES AUTEURS

- Yves Cherruault: Institut Biomédical des Cordeliers
Laboratoire Médimat
Université Paris 6
15 rue de l'Ecole-de-Médecine
75270 Paris, France
- Jean-Robert Derome: Département de Physique
Université de Montréal
Case Postale 6128, Succ. A
Montréal, Québec, H3C 3J7
- Roger V. Jean: Département des Sciences Pures
Université du Québec à Rimouski
300 avenue des Ursulines
Rimouski, Québec, G5L 3A1
- Norbert H.J. Lacroix: Département de Mathématiques
Université Laval
Québec, G1K 7P4
- Maurice Normand: Département de Physiologie
Faculté de Médecine
Université Laval
Québec, G1K 7P4
- Fernand A. Roberge: Institut de Génie Biomédical
Faculté de Médecine
Université de Montréal
Case Postale 6128, Succ. A
Montréal, Québec, H3C 3J7

INTRODUCTION

Ce livret constitue les Comptes-Rendus du Colloque de Biomathématiques tenu à Québec le 10 mai 1984, dans le cadre du 52ième Congrès de l'ACFAS (9-11 mai). Ce Colloque était destiné à attirer l'attention de la communauté scientifique sur un secteur relativement nouveau appelé à connaître un essor remarquable. En France, en Angleterre, aux Etats-Unis la biomathématique se structure sérieusement, et plusieurs québécois participent déjà à cet effort, mais leur recherche est souvent peu connue ici même. Nous avons voulu réunir et identifier les acteurs de ce domaine pluridisciplinaire de façon à faire connaître la nature et les résultats de leurs travaux, dans le but d'amorcer une structuration des efforts en Biologie Théorique et en Biomathématique au Québec.

Evidemment c'est impossible de faire entrer en quelques pages des recherches qui s'affirment depuis des années. Les auteurs des chapitres, soit les conférenciers du Colloque, ont dû faire des choix drastiques, reporter les développements à d'autres publications, tout en demeurant intelligibles aux lecteurs de ces pages. Elles livrent en somme quelques aspects de la recherche de quelques biomathématiciens au Québec.

Le Colloque fut suivi d'une brève discussion générale, au cours de laquelle je proposai, en tant qu'organisateur, quelques thèmes: publication de Comptes-Rendus, prochain colloque, périodique français de biomathématiques. Le premier point fit l'unanimité, d'où le présent livret.

Il y a eu à certains moments près de soixante auditeurs au Colloque. Il apparut donc souhaitable de reproduire l'événement l'an prochain. Déjà quelques conférenciers ont été pressenties et il nous plairait de recevoir des suggestions. Le Professeur Maurice Normand a proposé de constituer une Section de Biomathématiques à l'intérieur du 53ième Congrès de l'ACFAS, où les communications courtes (15-20 minutes) sont souhaitées, et qui s'étaleraient sur 1½ ou 2 jours. Ils nous est apparu aussi que les chercheurs étrangers doivent être invités à participer, à condition qu'ils puissent présenter leurs communications en français. Mais la formule du colloque de cette année peut aussi être répétée.

Concernant le troisième thème de discussion, il est clair qu'il y a une lacune dans le monde francophone, qui s'exprime par la quasi absence de périodique de biomathématique. Un participant au Colloque a posé à mon avis la question cruciale: pourquoi soumettra-t-on un article en français au périodique francophone, alors qu'il y a

les *Mathematical Biosciences*, le *Journal of Mathematical Biology*, le *Journal of Theoretical Biology*, etc? Les deux idées suivantes nous paraissent constituer une réponse partielle: l'auteur conserve le droit de faire paraître le même article dans une autre langue, dans une autre revue; la revue ne refusera pas automatiquement un article parce qu'il a déjà paru, dans une autre langue, dans une autre revue.

Les étapes à franchir pour réaliser un tel projet seraient les suivantes: constituer un fichier de lecteurs, un comité éditorial, un comité de rédaction et une banque d'arbitres; trouver un organisme subventionneur et un éditeur; définir une orientation originale, une politique de revision des articles; et comme le soulignait le Professeur Fernand Roberge, trouver un titre ouvert à tous les volets de l'activité biomathématique. Ayant contacté plusieurs personnes à la FCAC et au MAIQ, en vue d'explorer les possibilités d'obtenir une subvention de démarrage susceptible d'intéresser un éventuel éditeur, il m'est apparu clairement que beaucoup de patience et de travail devront être déployés pour faire aboutir un tel projet.

La recherche en didactique étant inhérente au développement de la biomathématique, je veux souligner la préparation d'un ouvrage collectif sur le sujet, pour

la rédaction duquel le Fonds FCAC pour l'aide et le soutien à la recherche a accordé une aide financière. Par son optique pédagogique originale ce traité sera d'une grande utilité aux professeurs de biologie au premier cycle universitaire, tout en fournissant aux professeurs de mathématiques la possibilité de présenter à leurs étudiants des problèmes mathématiques rencontrés en biologie. On trouvera en Annexe II quelques indications sur cet ouvrage.

Roger V. JEAN

7 juillet 1984

Ces Comptes-Rendus ont été envoyés à tous les participants qui ont signé les feuilles de présence lors du Colloque. Il nous plaira d'en faire parvenir un exemplaire à tous ceux qui en feront la demande à l'une ou l'autre des adresses en page 8.

REMERCIEMENTS

Au Ministère des Relations Internationales du Québec qui a rendu possible la participation au Colloque du conférencier français, le Professeur Yves Cherruault, en défrayant le titre de transport international,

à l'ACFAS (Association Canadienne-Française pour l'Avancement des Sciences) qui a généreusement défrayé la majorité des autres coûts d'organisation du Colloque,

à Monsieur Guy Arbour, directeur général de l'ACFAS, dont la disponibilité et l'efficacité ont contribué à faire de la préparation du Colloque une expérience stimulante et réussie,

à Messieurs René Waty et Fernand Grenier, respectivement responsable de la commercialisation et directeur des Presses de l'Université du Québec, pour l'initiative et le succès du lancement du livre mentionné dans le Programme du Colloque en Annexe I, et pour l'annonce de sa réédition,

aux Conférenciers invités, surtout, qui ont accepté d'emblée de participer au Colloque, et qui sont les premiers responsables de son succès,

à Messieurs Normand et Lacroix qui ont aimablement accepté de présider avec moi les deux sessions de la journée du 10 mai.

enfin, à Madame Sophie Malavoy, responsable des publications à l'ACFAS.



CHAPITRE PREMIER

Les biomathématiques: méthodes et difficultés

Les biomathématiques ont comme premier objectif la formalisation mathématique (modélisation) de systèmes biologiques. Nous décrirons les différentes techniques utilisées pour aboutir à un modèle (de connaissance ou d'action) et nous insisterons sur les difficultés mathématiques et numériques liées à l'identification de paramètres inconnus et aux erreurs expérimentales. Après avoir décrit les principales utilités de la modélisation et sa nécessité dans l'étude de nombreux systèmes complexes (régulés), nous aborderons la principale application des modèles à savoir la possibilité d'action sur les systèmes qui conduit à la théorie de l'optimisation et du contrôle optimal. L'intérêt et les lacunes des méthodes mathématiques et numériques actuelles seront présentés. Quelques exemples biologiques éclaireront l'exposé.

Note biographique: Yves Cherruault

Professeur titulaire à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), où il obtenait son doctorat en 1966, il dirige le Laboratoire de Mathématiques Appliquées à la Biomédecine (MEDI-MAT). Ses secteurs de recherche sont la biomathématique, l'analyse numérique, l'optimisation et le contrôle optimal. Il est conseiller scientifique à l'Institut National de Recherches en Informatique et en Automatique (INRIA) et aux Laboratoires SANDOZ (pharmacie). Il a publié trois livres dont *Modélisation et Méthodes Mathématiques en Biomédecine* (Masson, 1977) et *Biomathématiques* (P.U.F., Collection Que Sais-Je?, 1982). De son Laboratoire émanent quelques dix articles par année.

GENERALITÉS

On peut dire que la discipline biomathématique est l'art de mettre en équations mathématiques des systèmes biologiques. De cette définition résultent déjà un certain nombre d'impératifs. Il y a d'abord la difficulté liée aux recherches pluridisciplinaires qui implique d'avoir à surmonter de nombreux écueils liés à l'incompréhension du monde scientifique monodisciplinaire. Les mathématiciens purs méprisent souvent les applications concrètes mais pour faire des biomathématiques il faut rester en **étroit** contact avec le concret. On peut bien sûr faire des modèles **qualitatifs** (R. Thom [5]), mais même dans ce cas un certain nombre de données quantitatives sont indispensables. Sur le plan international la biomathématique est relativement bien développée (U.S.A., U.R.S.S., ...) mais de très nombreux problèmes restent ouverts. Leur résolution nécessite la constitution d'équipes pluridisciplinaires dont les membres doivent être ouverts aux disciplines "extérieures" à la leur. Une autre condition indispensable est l'obtention de crédits. Ce n'est pas une mince affaire car les commissions de répartition sont très souvent monodisciplinaires.

LES OBJECTIFS DES BIOMATHÉMATIQUES

Ils sont de trois ordres: modéliser des systèmes biologiques, simuler l'évolution de systèmes, optimiser et contrôler, autrement dit, agir sur les systèmes. Examinons ces trois objectifs.

Modélisation. Cette étape consiste à associer un système d'équations mathématiques au système biologique examiné. On dispose de plusieurs techniques pour ce faire: 1) On connaît les lois du système étudié auquel cas il "suffira" de traduire ces lois physiques par des équations mathématiques. Les paramètres que nous introduirons auront un sens physique précis. 2) On ne dispose que de mesures expérimentales. On ignore donc les lois physiques du système biologique. Ayant préalablement déterminé, par des méthodes statistiques, les paramètres importants du système on les relie entre eux par un système d'équations (algébriques, différentielles, aux dérivées partielles, intégrales,...). 3) On connaît partiellement la physico-chimie du système et l'on dispose, de plus, de mesures. On aura alors un modèle **hybride** faisant appel aux deux techniques précédentes. Les modèles du type 1) sont des modèles dits de connaissance, ceux du type 2), des modèles d'action.

De façon très **schématique** voici comment on élabore concrètement un modèle. Préalablement on décrit de façon empirique le phénomène. Pour cela une étude exhaustive de la littérature est nécessaire. Ensuite on cherche une corrélation, autrement dit, une relation mathématique entre les différents phénomènes mesurables ou appréciables de notre système biologique.

Bien entendu le modèle doit rendre compte des données expérimentales connues. De plus, de nouvelles expériences

pourront être suggérées par le modélisateur de façon à confirmer la validité du modèle dans des circonstances plus variées. On a intérêt à s'assurer de la validité d'un modèle car on voudra par exemple passer de la physiologie à la pathologie.

Un modèle mathématique est-il utile? NON s'il se contente seulement "d'exprimer" d'une autre manière un système biologique. OUI s'il fait progresser la connaissance en suggérant des expériences nouvelles ou en démontrant des résultats nouveaux. OUI s'il permet d'agir sur les systèmes au mieux de certains critères (optimisation de thérapeutiques, recherche de critères d'optimalité dans les systèmes biologiques, ...). En fait, on ne dispose pas d'autre moyen d'étude d'un système biologique lorsque l'on a seulement des mesures indirectes ou bien lorsque l'on est confronté à un phénomène complexe comportant nombre de régulations et de contre régulations.

EXEMPLES DE MODELES

1) Modèles compartimentaux [1], [6]. Pour rendre compte de l'évolution d'une substance chimique évoluant au cours du temps, on utilise souvent cette technique qui consiste à répartir la substance en classes d'équivalence (compartiments) et à étudier les échanges entre ces compartiments. On fait généralement l'hypothèse du débit entre 2 compartiments proportionnel à la quantité du compartiment de départ. Un bilan de masse (variation de quantité = ce qui "entre" - ce qui "sort") donne rapidement un système différentiel linéaire de la forme:

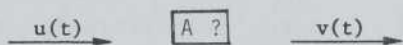
$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^m k_{ji} x_j \quad , \quad i = 1, \dots, m \quad (1)$$

où $x_i(t)$ est la quantité à l'instant t dans le compartiment i , $x_i(0)$ étant fixé par conditions expérimentales, et où les k_{ij} sont les constantes de proportionnalité (constantes de vitesse). Ces équations peuvent s'adapter à des systèmes non linéaires.

2) Modèles de diffusion-convection-réaction. Ces modèles sont très utiles lorsque l'on veut modéliser des systèmes tels que la respiration, le rein, le rein artificiel, les échanges capillaires-tissus, etc. Là encore c'est un bilan de masse dans un petit élément de volume du système considéré qui donnera le système d'équations (généralement aux dérivées partielles).

3) Modèles d'action. On dispose seulement de données expérimentales. On connaît peu ou très mal la physique du système.

On cherche alors a priori une relation (ou des) entre les paramètres du système. Par exemple, si l'on utilise la schématique ci-dessous:



il faudra identifier (= déterminer) un opérateur mathématique A tel que:

$$v(t) = A(u(t))$$

compatible avec des couples de mesures $[u^{(i)}(t), v^{(i)}(t)]$, $i = 1, \dots, m$. Reste à étudier deux objectifs. Une fois le modèle au point (\equiv compatible avec les expériences connues), on pourra faire de la simulation partant de données

initiales différentes de celles qui ont donné naissance aux expériences. Ainsi on pourra éventuellement mettre en évidence des propriétés nouvelles ou suggérer des expériences nouvelles. Il est clair qu'avec les moyens informatiques modernes il est beaucoup plus économique de simuler le modèle sur ordinateur plutôt que de refaire des expériences qui peuvent être longues et coûteuses.

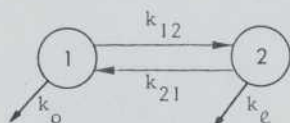
Le dernier objectif (peut-être le plus important) consiste à agir sur le système biologique par l'intermédiaire de paramètres (de contrôle) qui sont à notre disposition. On peut alors contrôler et optimiser le fonctionnement d'un système biologique grâce à des substances chimiques. Il est également possible, grâce aux techniques d'optimisation et de contrôle optimal, d'étudier les processus biologiques (fermentation, ...) et de les optimiser au mieux de certains critères. Par exemple, soit un médicament décrit par un système différentiel linéaire:

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^m k_{ji} x_j + u_i(t) \quad , \quad i = 1, \dots, m \quad (2)$$

où $u_i(t)$ est une entrée (généralement réduite à $u_1(t)$) dans le compartiment i (à notre disposition). On peut envisager de faire entrer $u_1(t)$ au mieux d'un critère. Si l'on souhaite maintenir autant que faire se peut $x_1(t) \equiv a$ au cours du temps, on cherchera les $u_1(t)$ qui minimisent $\int_0^{\infty} [x_1(t) - a]^2 dt$, ce qui constitue un problème de contrôle optimal.

LES DIFFICULTÉS FONDAMENTALES, ÉBAUCHES DE SOLUTIONS

Nous en avons déjà signalé quelques-unes dans les pages précédentes. En voici la liste complémentaire. Au niveau de l'identification des modèles subsistent bien des difficultés. En effet on aura généralement la structure du système mathématique mais beaucoup de coefficients (les k_{ij} pour un système compartimental) resteront à identifier à partir des données expérimentales. Des méthodes numériques (d'optimisation) seront nécessaires. Par exemple pour le système à 2 compartiments où seul $x_1(t)$ sera mesuré:



on cherchera les k_{ij} en minimisant la fonctionnelle:

$$\text{Min}_{k_{ij}} \int_0^T (x_1^c(t) - x_1(t))^2 dt$$

où x_1^c désigne la quantité dans (1) calculée en résolvant le système différentiel associé (avec des k_{ij} fixés).

De ce qui précède deux nouvelles difficultés peuvent naître: a) Non unicité de l'identification qui conduit à plusieurs modèles possibles (non unicité des k_{ij} par exemple). Il faudra alors envisager l'adjonction de critères ayant un sens biologique pour choisir parmi un ensemble de modèles. On peut par exemple ajouter un critère de minimisation de la puissance dépensée ou de l'énergie [1]. On pourrait aussi tenter, grâce à des réflexions biologiques,

de simplifier le modèle de façon à avoir moins de paramètres à identifier. Remarque importante: de même qu'il n'y a pas unicité des formules d'approximation pour une fonction donnée, de même pourra-t-on associer plusieurs modèles à un système biologiques donné. On retiendra généralement le "plus simple" compatible avec les données expérimentales disponibles. b) Nécessité de disposer de méthodes numériques d'optimisation donnant l'optimum global. Les algorithmes de la littérature donnent toujours un optimum local sauf dans le cas des fonctions d'une variable. Au MEDIMAT nous avons mis au point une méthode (appelée Aliénor [2]) qui permet de trouver l'optimum global d'une fonction de plusieurs variables $f(x_1, \dots, x_n)$. Pour cela, on se ramène à des fonctions d'une seule variable grâce à la transformation de base (que l'on itère). Pour $n=2$, on a:

$$x_1 = a \theta \cos \theta, \quad x_2 = a \theta \sin \theta.$$

Il s'ensuit que $f(x_1, x_2) = f(a \theta \cos \theta, a \theta \sin \theta) = G(\theta)$. On aboutit à une fonction $G(\theta)$ de la seule variable θ dont il sera facile de trouver l'optimum global. Cette technique revient à discrétiser \mathbb{R}^2 au moyen de la spirale d'Archimède $r = a \theta$ qui peut passer aussi près qu'on veut de n'importe quel point de \mathbb{R}^2 (en jouant sur le paramètre a). Cette méthode est performante, y compris sur microcalculateurs à condition d'y adjoindre quelques astuces [3] qui diminuent notablement les temps de calculs. On peut l'étendre à la résolution d'équations aux dérivées partielles, par exemple.

Une autre difficulté est liée à l'étude de systèmes d'équations complexes (équations différentielles ou aux dérivées partielles non linéaires,...) associées à des problèmes d'optimisation. On peut être bloqué faute de méthode numérique disponible ou performante. Reste alors à inventer ou à se rabattre sur des modèles simplifiés. Dans cette optique on aura toujours intérêt, quand c'est possible, à proposer des modèles sous forme d'équations algébriques ne serait-ce que parce que l'utilisation de méthodes numériques conduit à des discrétisations sous forme d'équations algébriques. Une autre difficulté réside dans la résolution de problèmes de contrôle optimal qui interviennent lorsque l'on considère des systèmes biologiques régulés ou optimisés (e.g.: définition de thérapeutiques optimales à partir de modèles compartimentaux).

Les problèmes de contrôle sont des cas particuliers de problèmes d'optimisation mais ils sont difficiles car le contrôle (variables par rapport auxquelles on optimise) intervient de façon implicite dans le critère. Par exemple, soit le problème:

$$x=f(x,u), x(0)=\alpha, \text{Min}_u \int_0^T g(x,u)dt \quad (3)$$

qui intervient (entre autres) dans la définition de thérapeutiques optimales. On peut discrétiser (3) pour obtenir le problème approché:

$$\text{Min}_{u_1, \dots, u_n} \sum g(x_i, u_i) = J, x_{i+1} = G(x_i, u_i), i=1, \dots, n-1 \quad (4)$$

où G est calculé à partir de f et où $x_i = x(t_i)$... On peut

introduire une fonctionnelle pénalisée:

$$J_\varepsilon = \sum_{i=1}^n [f(x_i, u_i) + \frac{1}{\varepsilon} (x_{i+1} - G(x_i, y_i))^2]$$

(où la quantité entre crochets sera notée J_ε^i). Par une méthode d'optimisation [2] on cherchera:

$$\text{Min}_{u_1, \dots, u_n} J_\varepsilon = \text{Min}_i \sum_{i=1}^n J_\varepsilon^i = \sum_{i=1}^n \text{Min}_{u_i} J_\varepsilon^i$$

ce qui simplifie numériquement le problème d'optimisation.

L'algorithme est le suivant:

on cherche u_i^ε tel que $\text{Min}_{u_i} J_\varepsilon^i = J_\varepsilon^i(u_i^\varepsilon)$ où u_i^ε est une fonction (à calculer) qui dépend de x_i, x_{i+1} : $u_i^\varepsilon = r_\varepsilon(x_i, x_{i+1})$ où r_ε dépend seulement de ε et pas de i . Le contrôle s'obtient de proche en proche car:

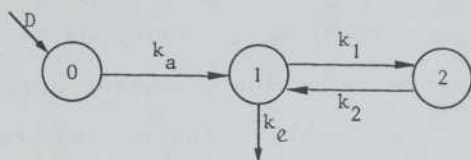
$$u_1^\varepsilon = r_\varepsilon(x_1, x_2) = r_\varepsilon(x_1, G(x_1, u_1^\varepsilon)) \quad \text{car } x_2 = G(x_1, u_1^\varepsilon). \quad (5)$$

Or, x_1 , condition initiale est donnée, u_1^ε est donné implicitement par (4). Ensuite, $u_2^\varepsilon = r_\varepsilon(x_2, x_3)$, or $x_2 = G(x_1, u_1^\varepsilon)$ est connu et $x_3 = G(x_2, u_2^\varepsilon) \Rightarrow u_2^\varepsilon$, etc.

Cette technique, dérivée de la programmation dynamique sera notablement améliorée si l'on couple la méthode Aliénor pour déterminer la fonction de plusieurs variables $r_\varepsilon(x_i, x_{i+1})$. Noter que les x_i peuvent être vectoriels ce qui donnera pour r_ε une fonction de N variables.

Une autre difficulté peut être résolue dans le cas de contrôle optimal associé à des systèmes compartimentaux non linéaires. Soit un système pour lequel on mesure une concentration C_1 (plasmatique) associée à différentes doses D absorbées oralement. Si la correspondance entre D et C_1 n'est pas linéaire on peut néanmoins associer le système

compartimental linéaire ci-dessous:



traduit par les équations différentielles suivantes:

$$\begin{aligned} \dot{C}_0 &= -k_a C_0, & \dot{C}_1 &= -(k_1 + k_e) C_1 + k_2 C_2, \\ \dot{C}_2 &= k_1 C_1 - k_2 C_2; & C_0(0) &= D, C_1(0) = C_2(0) = 0, \end{aligned}$$

où les k_i qui interviennent seront fonctions de la dose D . Soit alors le problème de contrôle optimal:

$$\text{Min}_{D_i, t_i} \int_0^T (C_1(t) - a)^2 dt, \text{ où } a \text{ est une constante fixée.}$$

Les D_i sont les doses administrées aux temps t_i , $i=0, \dots, m$. On fixera $t_0 = 0$. On approche $C_1^D(t)$ associée à la dose D par une combinaison de trois exponentielles: $C_1^D(t) = \sum_{j=1}^3 a_j(D) \cdot \exp(\lambda_j(D) \cdot t)$ où les fonctions (de D) a_j et λ_j seront numériquement calculées [4].

Reste alors à préciser la concentration sur chaque intervalle $[t_i, t_{i+1}[$. On a en fait

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \sum a_j(D_0) e^{\lambda_j(D_0) \cdot t} + \sum a_j(D_1) e^{\lambda_j(D_1) \cdot (t-t_1)} \\ &+ \dots + \sum a_j(D_i) e^{\lambda_j(D_i) \cdot (t-t_i)} \text{ sur l'intervalle } [t_i, t_{i+1}[. \end{aligned}$$

En reportant cette expression dans le critère à minimiser on voit que les variables de contrôle D_i , t_i interviennent de façon explicite. On est donc ramené ainsi à un problème de minimisation classique pour lequel on pourra utiliser la méthode globale "Aliénor". Remarque: les k_i du système différentiel peuvent être calculés à partir des a_j et λ_j du développement de C_1^D (voir [6]).

CONCLUSIONS. PROBLEMES OUVERTS

On a vu beaucoup d'exemples au cours de ce colloque: de nombreux domaines de la biologie restent ouverts aux biomathématiques. En particulier toutes les régulations que ce soit chez l'homme, chez l'animal ou chez la plante sont largement ouvertes aux modélisateurs. La recherche de critères d'optimalité régissant le fonctionnement de systèmes biologiques me semble aussi un domaine très prometteur. Comme l'affirme R. Bellman, je pense que le système humain influencera probablement les mathématiques du futur. Beaucoup reste à faire et beaucoup d'obstacles sont à surmonter en particulier l'hostilité de certains chercheurs monodisciplinaires. Mais je pense qu'il faut aller de l'avant en encourageant beaucoup de chercheurs (du Québec en particulier!) à s'orienter résolument vers le secteur biomathématique.

RÉFÉRENCES

- [1] Cherruault Y. (1983) - Biomathématiques. P.U.F., Collection "Que sais-je?"
- [2] Cherruault Y., Guillez A. (1983) - A Simple Method for Optimization, *Kybernetes*, 2, 59-63.
- [3] Cherruault Y., Guillez A. (1983) - Nouvelle Méthode d'Obtention de tous les Extrema des Fonctions de Plusieurs Variables et du Minimum ou du Maximum Absolut. Le programme ALIÉNOR. 10ème Congrès Int. de Cybernétique, XVI, 56-62.
- [4] Some B. (1984) - Identification, Contrôle Optimal et Optimisation dans les Systèmes d'Équations Différentielles Compartmentales. Thèse de 3e cycle, Université Paris 6.
- [5] Thom R. (1972) - Stabilité structurelle et morphogénèse. W.A. Benjamin, 1972.
- [6] Wagner J. (1975) - Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence.

CHAPITRE II

Théorie des groupes en biomathématique et en intelligence artificielle

On sait que l'étude des symétries et des invariances a joué un rôle considérable dans le développement des sciences physiques et mathématiques. Par contre jusqu'à maintenant en biologie l'idée de symétrie n'a eu qu'une importance mineure et presque anecdotique. Cependant il y a des raisons de croire que ces idées devraient s'avérer aussi fertiles en biologie qu'elles l'ont été en mathématique, en physique et en chimie. Nous montrerons comment la théorie des groupes peut être utile dans le développement d'une théorie qu'elle soit biologique ou autre et nous verrons quelles sont ses limites. Pour illustrer ces idées, nous utiliserons quelques exemples biologiques en anatomie ou en physiologie comparées. De même, dans le domaine plus jeune de l'intelligence artificielle nous verrons ce que ces idées de symétries et d'invariances peuvent apporter.

Note biographique: Jean-Robert Derome

Professeur au département de physique de l'Université de Montréal depuis 1967, puis professeur titulaire, après avoir reçu un doctorat en mathématique de l'Université de Toronto en 1965 et une maîtrise en physique théorique de l'Université d'Edmonton en 1962. Il fut chercheur invité à l'AECL de Chalk River puis, de 1965 à 1967, chercheur invité au Laboratoire de physique théorique à Orsay.

INTRODUCTION

Les deux disciplines de la biomathématique et de l'intelligence artificielle ont ceci de particulier que les chercheurs qui y travaillent viennent de milieux scientifiques fort divers et que les courants d'idées y sont multiples. Nous allons voir ici comment un outil qui a été d'une importance capitale dans le développement des mathématiques et de la physique pourrait jouer un rôle non négligeable dans le développement de ces deux disciplines en émergence. Il s'agit bien sûr de la théorie des groupes. Nous allons d'abord citer un certain nombre de problèmes types où cette théorie pourrait s'avérer utile. Il est évidemment hors de questions d'essayer de faire une liste exhaustive. Nous verrons plus loin quelle contribution la théorie des groupes pourrait apporter dans l'étude de certains de ces problèmes.

Citons d'abord en biologie toutes les questions de morphologie et de physiologie comparées, en particulier les résultats bien connus sous le nom d'équations allométriques, par lesquelles une caractéristique morphologique ou physiologique d'un ensemble d'animaux est reliée à leur poids: les questions sur la classification des plantes ou des animaux et en fait tout ce qui gravite autour de la classification d'un ensemble d'individus ou d'objets: certains problèmes en théorie de la perception en particulier la perception des invariants visuels ou autres: au niveau biochimique la reconnaissance d'un substrat par un enzyme et

de façon plus générale la reconnaissance d'un système par un autre système. Dans le domaine de l'intelligence artificielle on retiendra surtout le problème de la reconnaissance de formes.

GROUPES D'INVARIANCE

Presque toutes les applications de la théorie des groupes peuvent se ramener à la situation formelle suivante. Soit E un ensemble d'éléments et soit G le groupe des transformations biunivoques ou automorphismes de E , i.e. $G = \text{Aut}(E)$. Soit H un sous-groupe de G qui laisse invariant une certaine relation ou propriété R (ou un ensemble de relations) définie sur E . Des informations sur la propriété R peuvent être obtenues par l'étude des propriétés de H en tant que groupe de transformations de E . Pour voir cela plus concrètement considérons l'exemple géométrique suivant. Soit E le plan et R la propriété suivante: " e et e' sont à la même distance d'un point fixe O ". On suppose ici que E est muni de la topologie métrique habituelle. Il est clair que le groupe H des transformations du plan qui gardent invariante la propriété R est constitué des rotations par rapport à O et des réflexions par rapport à une droite. Même si cet exemple est un peu trivial on peut déjà en tirer quelques leçons et dépendant du type de questions qu'on pose on pourra faire appel à des propriétés particulières du groupe H . Par exemple, la théorie des représentations des groupes compacts nous dira que toute fonction définie sur le plan ayant certaines propriétés de continuité pourra

se développer en série de Fourier sur l'angle de rotation. C'est l'analyse harmonique classique considérée sous son aspect groupe. Pour des espaces et des groupes moins triviaux, il devient essentiel de prendre ce point de vue. Dans les applications, les éléments de E pourront être les différents états possibles d'un système, les individus d'une population, différentes espèces animales, différentes formes à reconnaître, etc. La méthode consiste alors à exploiter au maximum les propriétés dues spécifiquement aux symétries de E sous les transformations qui nous intéressent. Historiquement cette méthode a été utile dans les circonstances suivantes:

1. Tout ce qu'on connaît sur le système ce sont ses symétries et on veut en tirer le maximum.
 2. Le système est tellement complexe qu'il est impossible de l'analyser directement et on doit utiliser ses propriétés de symétrie pour organiser l'analyse.
 3. On sait comment analyser le système mais on veut voir quelles propriétés on peut obtenir à partir des symétries seulement sans faire aucune autre hypothèse sur le système.
- Quand on regarde le développement de l'application de la théorie des groupes aux sciences physiques, on retrouve habituellement les étapes suivantes. La théorie est d'abord considérée comme un objet de curiosité à l'usage de théoriciens égarés. On y voit ensuite une façon formelle et inutile de dire en d'autres mots ce que tout le monde

sait déjà. Puis, de plus en plus de monde l'utilise pour faire des calculs et on commence à apprécier sa puissance. Finalement, dans certains domaines, la théorie des groupes est devenue le principal ingrédient dans la construction de modèles.

FORCES ET FAIBLESSES DE LA METHODE

Sur le plan pédagogique et épistémologique, l'utilisation de la théorie des groupes comporte un certain nombre d'avantages. Elle permet de comprendre d'une autre façon ce que l'on connaît déjà, ce qui présente souvent un avantage considérable. Elle permet de bien distinguer entre ce qui découle des symétries du système et ce qui provient de d'autres propriétés. Sur un plan plus pratique, elle indique dans quelle direction chercher les invariants du système. Finalement, elle peut aider dans la conception de modèles et dans les calculs. Par contre, il ne faut pas tout attendre de cette méthode. Effectivement, dans bien des cas, elle ajoute bien peu au déjà connu, elle peut décevoir sur des questions empiriques et elle est rarement complète en elle-même.

THEORIE DES GROUPES ET BIOLOGIE

Il y a de nombreuses raisons de croire que la théorie des groupes pourrait être utile en biologie. D'abord les systèmes biologiques sont fort complexes et les approches théoriques y sont relativement nouvelles sinon rares. Dans un tel contexte on a besoin de tous les outils disponibles

et l'exploitation systématique des symétries devrait aider dans la construction d'une biomathématique. Prenons l'exemple de la similarité biologique par laquelle on essaie de relier quantitativement les paramètres anatomiques ou physiologiques de plantes ou d'animaux. Ces relations allométriques de nature essentiellement empiriques sont souvent obtenues à partir de considérations dimensionnelles. Les données sont en très bon accord avec ces équations allométriques sans que l'on comprenne toujours la raison profonde de cet accord. Cette équation prend la forme suivante:

$$Y = aX^b$$

où X et Y sont les paramètres que l'on veut relier (X est habituellement le poids), a et b sont les constantes allométriques. La constante a donne tout simplement Y pour X=1 et n'a pas de signification importante. Cependant b possède une signification biologique qu'on peut voir sur la relation:

$$dY/Y = b dX/X$$

C'est le rapport du taux d'augmentation de Y par celui de X et b est désigné comme le taux d'allométrie. Considérons comme exemple très simple d'équation allométrique la relation entre la surface de peau d'un animal et son poids. On aura alors la loi dite de surface:

$$Y = aX^{2/3}$$

où X est le poids et Y, la surface de peau. Cette loi découle du simple fait que le poids est proportionnel au cube d'une longueur alors que la surface varie comme le

carré d'une longueur. Cela suppose que les animaux comparés ont la même forme géométrique et la même densité moyenne. Un exemple un peu plus complexe relie le taux de métabolisme au poids. On a alors pour les mammifères:

$$y = ax^{3/4}$$

Or, on serait porté à croire que le taux de métabolisme devrait varier comme une surface et b devrait être égal à $2/3$ plutôt que $3/4$. Par ailleurs si le taux de métabolisme était contrôlé par un effet de volume, on devrait avoir $b=1$. Empiriquement, b pour les mammifères se situe entre ces deux valeurs. En utilisant la théorie des groupes on obtient facilement les invariants pour cette situation et on peut voir un peu mieux ce qui se passe en réalité. On pourra penser, par exemple, à un modèle de surface sous forme de feuillets pliés dont l'aire augmente dans une proportion d'une longueur à la puissance $3/4$. Ici E est l'ensemble des animaux que l'on compare, R indique l'appartenance à un même modèle (mammifères), H est le groupe des transformations géométriques (dilatations homogènes des longueurs) et les invariants sont les rapports de longueurs homologues (et implicitement la densité moyenne).

RECONNAISSANCE DE FORMES

On peut poser le problème de la reconnaissance de formes de la façon suivante. Soit E un ensemble d'objets ou d'images et soit H un groupe de transformations de ces objets qui laissent invariantes certaines propriétés de ces objets. Les objets ayant les mêmes valeurs pour ces

invariants seront classés ensemble; ils ont ces propriétés en commun. Le problème consiste alors, si on connaît les invariants, à déterminer à quelle classe un objet donné appartient. Autrement il consistera souvent à identifier ces invariants et à interpréter leur signification. C'est donc un cas particulier du problème de classification.

Il y a donc un certain nombre de points communs entre les activités suivantes: classification, reconnaissance, modélisation, mesure... Les transformations d'un certain groupe H permettent d'engendrer à partir d'un élément e de E une suite d'autres éléments ou individus qui à certains points de vue sont semblables (en tant que les propriétés R sont concernées) et à d'autres points de vue sont différents. Les fonctions réelles définies sur E peuvent être selon les cas des sondes, des mesures, des étiquettes ou "features", etc. Les invariants résument en tant que fonction réelle sur E la description des classes, i.e. des formes, etc.

CONCLUSION

Comme pour bien d'autres méthodes d'application des mathématiques la théorie des groupes est utile, mais elle a ses limites. Elle est utile si:

- on connaît les symétries seulement et on veut exploiter cette connaissance;
 - le système est trop complexe à analyser directement.
- La méthode permet quelquefois de mieux organiser

l'analyse;

- on veut voir quelles propriétés découlent des symétries seulement.

L'avantage de la méthode réside dans l'espoir que en utilisant les invariants pour formuler le problème on le simplifie. Le nombre d'invariants est habituellement plus petit que le nombre de variables originales et la méthode permet souvent de diminuer ce dernier.

REFERENCES

- Derome J.-R. (1977): *J. Theor. Biol.*, 65, 369.
Derome J.-R. (1978): *J. Theor. Biol.*, 72, 757.
Edelstein L., Rosen R. (1978): *J. Theor. Biol.*, 73, 181.
Victorri B., Derome J.-R. (1984): *J. Theor. Biol.*, 108, 227.

SECRET

... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...

SECRET

... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...
 ... the ... of the ...

CHAPITRE III

Modèles descriptifs et explicatifs des patterns observés chez les plantes

Le phénomène de la phyllotaxie des plantes est l'une des caractéristiques les plus frappantes et les plus énigmatiques de l'activité des méristèmes apicaux; il occupe une position stratégique en morphogénèse végétale. Après une brève présentation de ce phénomène, au niveau des patterns observés, des problèmes qu'il pose, des différents systèmes de référence dans lesquels il est traité, des exemples illustreront la génération de prépatterns et de patterns principalement par l'utilisation de l'ordinateur. Un modèle mécaniste et un modèle interprétatif seront discutés, confrontés aux observations. Des relations avec d'autres secteurs de la biomathématique, tels que la théorie des L-systèmes, le phénomène de croissance différentielle et les treillis des chaînes polypeptidiques seront établis.

Note biographique: Roger V. Jean

Diplômé de l'Université de Montréal et Docteur ès Sciences de l'Université Pierre et Marie Curie dans les domaines des mathématiques et de la biomathématique. Le domaine principal de recherche est l'application des mathématiques à la biologie végétale, particulièrement en rapport avec le problème de la phyllotaxie des plantes. Les autres intérêts de recherche se rapportent à la didactique de la biomathématique. Professeur de mathématiques à l'Université du Québec à Rimouski, membre de l'Association pour le développement des Méthodes Théoriques en Biologie et de l'Undergraduate Mathematics and its Applications Project. Auteur de quelques livres, aux P.U.Q., chez Masson et chez Wiley, et de plusieurs articles publiés pas exemple dans le *Journal of Mathematical Biology*, le *Journal of Theoretical Biology*, le *Mathematical Biosciences* et les *Annals of Botany*.

INTRODUCTION

Cet exposé traite des patterns spiralés observés chez les plantes, soit de ce que l'on appelle la phyllotaxie. Il s'agit d'un phénomène très simple en soi et pourtant si profond qu'il est encore incompris après 150 ans de recherches anatomiques, expérimentales, physiologiques et mathématiques. C'est la bête noire de la botanique.

Ce sujet constitue ma porte d'entrée en biomathématiques. Depuis mes secteurs d'intervention se sont diversifiés, par exemple à l'étude de l'allométrie et de la croissance différentielle [1], aux L-systèmes et à la croissance des organismes filamenteux [2], et plus récemment à l'étude des chaînes polypeptidiques [3].

Après une brève présentation du phénomène et problème de la phyllotaxie, je vais donner une idée succincte des principaux résultats du travail de modélisation dans ce secteur de la recherche. Puis j'aborderai des sujets particuliers comme l'allométrie, le théorème de Adler-Jean, la génération de pré-patterns et de patterns, correspondant à des développements plutôt récents dans le domaine de la phyllotaxie. Le lecteur pourra compléter cette esquisse par les publications [4, 5, 6] et surtout [7], donnant accès à tous les écrits mentionnés dans le texte et à l'ensemble des publications sur le sujet.

LE PHENOMENE ET LE PROBLEME DE LA PHYLLOTAXIE

L'examen d'un cône, d'une marguerite, d'un ananas ou d'une section transversale de bourgeon révèle la présence de

deux familles de spirales déterminées par les primordia (écailles, fleurons, feuilles, etc.). On dénombre généralement $m=F(k)$ et $n=F(k-1)$ spirales dans chaque famille, soit deux termes consécutifs de la suite dite principale ou de Fibonacci 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, ..., où le terme de rang k , noté $F(k)$, satisfait la relation de récurrence $F(k)=F(k-1)+F(k-2)$.

Le problème général de la phyllotaxie peut s'énoncer: pourquoi la suite de Fibonacci survient-elle dans les spirales secondaires observées chez les plantes? Plus particulièrement pourquoi m et n sont-ils généralement deux termes consécutifs de ladite suite, et pourquoi observe-t-on alors un angle dit de divergence de $137\frac{1}{2}$ degrés entre les primordia consécutivement nés? En somme le problème de la phyllotaxie des plantes possède trois facettes: descriptive, mécaniste et fonctionnelle. Il faut forger des concepts permettant de décrire les systèmes, postuler des mécanismes permettant d'engendrer les patterns observés et générer des modèles permettant de relier les systèmes à leurs fonctions dans l'environnement naturel.

LES PRINCIPAUX RESULTATS

Les modèles explicatifs sont de deux sortes: mécaniste et interprétatif. Les modèles mécanistes chimiques (Thornley, 1975; Veen et Lindenmayer, 1977; Young, 1978) et les modèles mécanistes physiques de la théorie du premier espace disponible (Adler, 1975; Williams et Brittain, 1984) permettent de générer la spirnalité observée et des angles de divergence

approximativement égaux entre les primordia. Le modèle mécaniste physique de la théorie des pressions de contacts (Adler, 1977) permet de reproduire les angles de divergence observés et donne une condition nécessaire pour obtenir la phyllotaxie de Fibonacci: que les pressions de contacts entre les primordia commencent avant que le primordium 6 n'apparaisse. Le modèle interprétatif [8, 9] explique la prédominance de la phyllotaxie de Fibonacci, prédit les fréquences relatives d'apparition des différents arrangements spiralés (elles s'avèrent exactes), présente les types d'arrangement qui peuvent exister et ceux qui ne le peuvent pas; il donne une condition nécessaire et suffisante pour obtenir la phyllotaxie de Fibonacci: que le rythme de croissance soit établi avant le temps $T=6$, ou en $T=8$ ou 13 .

Le fait qu'elles soient toutes fondées sur l'axiome dit de Hofmeister constitue l'une des principales difficultés des théories mécanistes. En effet cet axiome est infirmé par la croissance de certaines plantes telles que *Costus* où l'on observe la phyllotaxie dite spiromonostique. Ce type de croissance est par ailleurs en accord avec la théorie d'induction des feuilles par les traces foliaires, soit l'une des théories qui ont inspiré la représentation dite hiérarchique des primordia des plantes, dans laquelle le modèle interprétatif prend place.

RELATIONS D'ALLOMETRIE

Lorsqu'une grandeur Y a un taux de croissance relatif dY/Ydt

proportionnel au taux de croissance relatif d'une autre grandeur X d'un système, on a une relation d'allométrie entre X et Y . J'ai montré [1,10] que pour un angle d'intersection γ de la paire (m,n) de spirales opposées et pour l'angle de divergence correspondant à la suite $n, m, m+n, 2m+n, \dots$, on a $\ln R = 2\pi p(\gamma)(m+n)^{-2}$, où R est le rapport des distances de deux primordia consécutivement nés au centre de l'apex végétal et $p(\gamma) = (\theta^3/5^{1/2})(5^{1/2}\cot\gamma + (5\cot^2\gamma + 4)^{1/2})$. Cela signifie qu'il existe une relation de type allométrie entre $\ln R$ et $m+n$ et que le point $(\ln R, m+n)$ est, dans un système de coordonnées bi-logarithmiques, sur une droite de pente -2 et d'ordonnée à l'origine $2\pi p(\gamma)$. On peut déduire de cette relation générale, valable pour tous les systèmes phyllotaxiques, toutes les formes de l'indice phyllotaxique de Richards dont la plus courante est $I.P. = 0,379 - 2,3925 \log \log R$. C'est un outil d'analyse utilisé par des botanistes astucieux dans leurs travaux expérimentaux. Les relations d'allométrie précédentes sont d'une application beaucoup facile: étant donné deux des trois paramètres $R, \gamma, m+n$, on peut déduire le troisième et le résultat est conforme aux résultats obtenus du modèle de Williams et Brittain mentionné précédemment.

Richards a obtenu expérimentalement que $\ln R/T = c$ où T est l'intervalle de temps séparant la naissance de deux primordia et c est le taux de croissance radial relatif de l'apex végétal. La relation d'allométrie permet d'écrire $T = (2\pi p(\gamma)/c)(m+n)^{-2}$, soit une expression en accord avec les

observations de Richards selon lesquelles lorsque $n+m$ augmente, T normalement diminue puisque c (et donc $2\pi p(\gamma)/c$) ne subit pas de changement permanent.

UN THEOREME CENTRAL

Voici un théorème obtenu par Adler en 1974, redécouvert par moi-même en 1980 comme conséquence de la preuve que j'ai donnée de la formule d'approximation de la divergence obtenue expérimentalement par les botanistes Bravais et Bravais en 1837 [voir 7]. On reproche souvent à la preuve de Adler d'être inutilement difficile, à cause d'une utilisation abondante des fractions continues. L'autre preuve est directe et ne fait intervenir que les propriétés élémentaires des triangles semblables. L'absence d'un tel résultat est la cause de beaucoup d'erreurs dans les écrits antérieurs. En voici une approche intuitive.

Traçons une spirale de type Archimède et disposons-y des points à $137\frac{1}{2}$ degrés l'un de l'autre. Effaçons la spirale et faisons des copies du nuage de points (les centres des primordia). Sur chaque copie traçons une famille de spirales passant par les points et partitionnant l'ensemble de ces points. On constate que les nombres possibles de spirales dans chaque famille sont 1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 17, Un nombre est exclu lorsqu'il est un multiple d'un nombre possible plus petit et qu'il détermine une famille de spirales de même sens. Superposons deux copies du nuage de points qui contiennent des familles de spirales opposées se coupant uniquement en ces points. On obtient

alors les paires (2,1), (3,2), (5,3), (8,5), (13,8),... contenant uniquement cette fois des nombres de Fibonacci, comme on les observe dans la nature.

Le théorème général suivant nous livre la raison de ce phénomène: si (m,n) est une paire de spirales opposées visible (en ce sens qu'il y a un primordium à toutes les intersections de deux spirales opposées), alors m et n sont deux termes consécutifs $S_{t,k}=F(k)t+F(k-1)$ et $S_{t,k-1}$ de la suite $[S_{t,k}]$ de la phyllotaxie dite normale, $t \geq 2$, si et seulement si l'angle de divergence du système est dans l'intervalle fermé dont les extrémités sont $F(k)/S_{t,k}$ et $F(k-1)/S_{t,k-1}$. Posant $t=2$, on a $S_{t,k}=F(k+2)$ et les intervalles obtenues pour $k=1, 2, 3, 4, \dots$ contiennent tous le nombre θ^{-2} , où $\theta=(5^{\frac{1}{2}}+1)/2$, soit la fraction d'un tour correspondant à l'angle de $137\frac{1}{2}$ degrés avec lequel le nuage de points fut établi ($(\theta^{-2})360=137\frac{1}{2}$). Par le théorème les paires obtenues sont $(m,n)=(F(k+2),F(k+1))$, pour $k=1, 2, 3, 4, \dots$, soit les mêmes que l'on obtient graphiquement.

PRE-PATTERNS ET PATTERNS

Beaucoup de chercheurs ont essayé de générer les patterns observés sur les cônes, les tournesols et les sections transversales de bourgeons, à l'aide d'une variété d'outils mathématiques, comme la géométrie projective (Edwards), la topologie (Hermant), et les équations différentielles partielles de diffusion-réaction de type Meinhardt-Gierer (Berding). Dans ces trois cas la réussite n'est pas fastastique, mais les approches sont sinon prometteuses, du moins

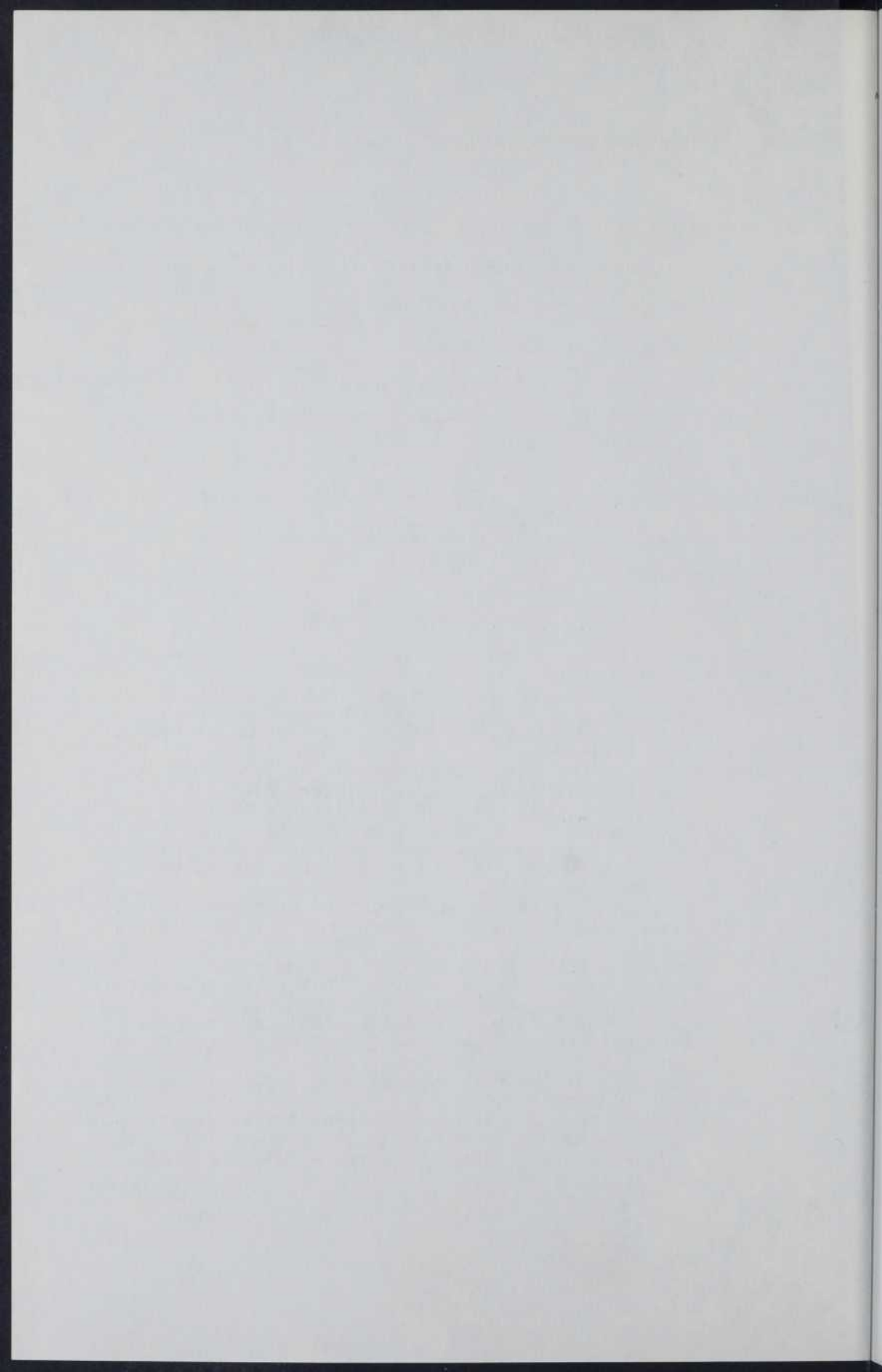
significatives, à explorer davantage. Elles livrent ce que l'on appelle des pré-patterns. Par exemple, l'intérêt de l'approche de Hermant est qu'elle permet de transformer un système à plusieurs niveaux, en ce qui semble être une section transversale de bourgeon apical, donnant ainsi une vraisemblance formelle à l'idée de représentation des primordia des plantes par des hiérarchies.

Par contre Ridley (1982) a reproduit les patterns du tournesol en utilisant la spirale génétique dite cyclotron $r = an^{\frac{1}{2}}$, $\theta = 2\pi dn$, où $n = 1, 2, 3, \dots$ et d est la divergence. Il a montré que cette spirale donne le meilleur paquetage des graines du tournesol, au sens mathématique où il le définit, lorsque $d = \phi^{-2}$. Rivier et al (1984) nous assurent que l'homogénéité et l'auto-similarité des structures cristallines exige l'utilisation de la spirale cyclotron dans les descriptions; dans l'application de leurs considérations à la phyllotaxie ils affirment que la divergence doit appartenir à l'ensemble K des nombres irrationnels dont la fraction continue n'a pas de convergent intermédiaire à partir d'un certain terme. Marzec et Kappraff (1983) ont montré que les angles de K sont ceux qui disposent les feuilles sur une tige d'une façon plus uniforme que ne le font les angles avoisinants. Ces trois travaux présentent donc des résultats convergents concernant les patterns observés même s'ils s'ignorent les uns et les autres. Il faut les rapprocher aussi de ceux de Coxeter (1972) qui à partir de trois hypothèses biologiquement plausibles et mathématiquement inté-

ressantes, formulées en 1837 par les Bravais, a montré que les divergences observées doivent appartenir au sous-ensemble de K des nombres qui n'ont pas de convergent intermédiaire. Ces divergences correspondent aux suites $S_{t,k}$ de la section précédente, en vertu du théorème central considéré, représentant les cas de phyllotaxie normale. Or l'ensemble des divergences qui, selon mon modèle interprétatif, peuvent exister et qui donnent lieu aux phyllotaxies normales et anormales, contient l'ensemble de Coxeter et est contenu dans K .

REFERENCES

- [1] Jean R.V. (1983): Allometric Relations in Plant Growth, **J. Math. Biol.**, **18**, 189-200.
- [2] Jean R.V. (1981): An L-System Approach to Non Negative Matrices for the Spectral Analysis of Discrete Growth Functions of Populations, **Math. Biosci.**, **55**, 155-168.
- [3] Jean R.V. (1984): A Geometric Representation of α -Polypeptide Chains Revisited, **J. Theor. Biol.**,
- [4] Jean R.V. (1983): Mathematical Modelling in Phyllotaxis: the State of the Art, **Math. Biosci.**, **64**, 1-27.
- [5] Jean R.V. (1979): A Rigorous Treatment of Richards' Mathematical Theory of Phyllotaxis, **Math. Biosci.**, **44**, 221-240.
- [6] Jean R.V. (1983): **Croissance Végétale et Morphogénèse**, Masson-Paris & Les Presses de l'Université du Québec.
- [7] Jean R.V. (1984): **Mathematical Approach to Pattern and Form in Plant Growth**, Wiley-Interscience, New York.
- [8] Jean R.V. (1982): The Hierarchical Control of Phyllotaxis **Ann. Bot. (London)**, **49**, 747-760.
- [9] Jean R.V. (1980): A Systemic Model of Growth in Botany, **J. Theor. Biol.**, **87**, 569-584.
- [10] Jean R.V. (1983): A Fundamental Problem in Plant Morphogenesis from the Standpoint of Differential Growth, dans **Mathematical Modelling in Science and Technology**, Avula-Kalman-Liapis-Rodin Editeurs, Pergamon Press, New York, 774-777.



CHAPITRE IV

Deux modèles mathématiques basés sur des principes générateurs

Quelques considérations sur les types de modèles mathématiques: "spectre" s'étendant de la simple quantification directe d'observations jusqu'à la formulation mathématique de principes générateurs ou lois fondamentales qui mène à des prévisions qui s'accordent avec les observations. Brefs exemples. Esquisse d'un modèle du clivage holoblastique d'un ovule fertilisé: formulation mathématique d'une loi fondamentale postulée (champ morphogénétique), allusion aux outils mathématiques qui interviennent (calcul des variations, fonctions de Legendre, fonctions sphériques), comparaison des prévisions mathématiques avec les résultats expérimentaux. Esquisse d'un problème à l'étude en botanique: d'après des travaux de L. Edwards, de nombreux bourgeons semblent épouser les formes de certaines courbes rencontrées en géométrie projective; on cherche à formuler mathématiquement des principes générateurs qui déboucheraient sur des résultats à confronter avec les observations.

Note biographique; Norbert H.J. Lacroix

Professeur titulaire au département de mathématiques de l'Université Laval, il obtenait en 1966 un doctorat de l'University of Notre Dame en Indiana. En début de carrière il se spécialisait en algèbre et en théorie algébrique des nombres. Il fut directeur de son département de 1970 à 1977. Puis il fit un retour aux mathématiques appliquées et consacra à la biomathématique son année sabbatique de 1981-1982 en Angleterre.

PRESENTATION

Les deux modèles mathématiques basés sur des principes générateurs dont on discutera ici peuvent être identifiés comme suit: 1) clivage holoblastique (c'est un exemple d'un problème biologique et mathématique en embryologie, dont on a la solution); 2) bourgeons floraux (c'est un problème mathématique en botanique; on cherche la solution). Le présent résumé est nécessairement une forte condensation de la conférence elle-même, présentée le 10 mai 1984; au besoin, l'auteur fournira avec plaisir de plus amples détails.

CADRE GÉNÉRAL ENVISAGÉ

Mon intérêt en biomathématique depuis un certain temps et pour l'avenir prévisible se situe dans le cadre général de situations biologiques où l'on a une grande régularité d'organisation ou de développement, accompagnée de formes géométriques. On verra que les deux modèles à présenter s'insèrent dans ce cadre.

SPECTRE DES TYPES DE MODELES MATHÉMATIQUES

On sait que les modèles mathématiques sont de divers types: discrets, continus, déterministes, stochastiques, etc. On peut aussi dire qu'une description mathématique d'un phénomène (biologique en particulier) peut s'étendre sur tout un spectre aux deux extrêmes suivants: a) simple quantification directe des observations (exemples ci-dessous); b) formulation mathématique de principes générateurs (lois)

qui mène à des conclusions mathématiques et à des prévisions qui rejoignent des observations (exemple classique ci-dessous). C'est à ce dernier extrême que se rangent les deux modèles annoncés au début, de même que mon activité en biomathématique (toujours situé dans le cadre décrit ci-dessus).

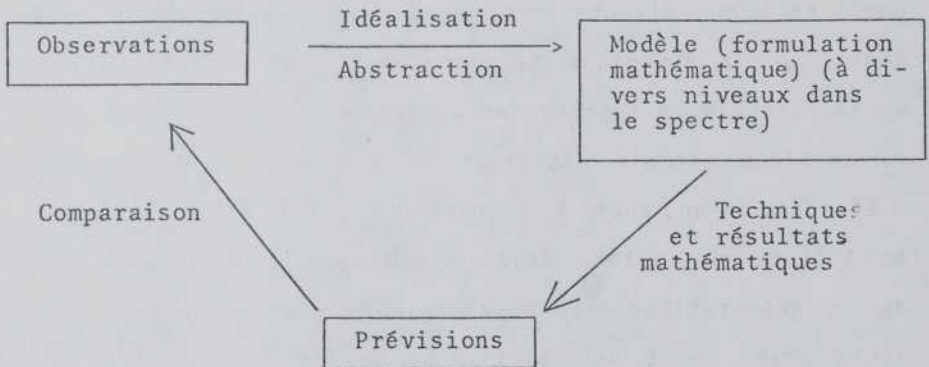
Comme exemples de simple quantification directe d'observations, pensons au fait de trouver, à partir de mesures, l'équation d'une spirale logarithmique dessinée par un mollusque ou l'équation d'une exponentielle ou d'une logistique reliée à un phénomène de croissance. Bien sûr, cette quantification directe est quand même riche en renseignements sur la dynamique du phénomène, dont certains aspects ne sauraient être appréhendés autrement.

Le meilleur exemple classique de descriptions mathématiques s'étendant d'un bout à l'autre du spectre est l'histoire de l'étude du système solaire, du mouvement des astres et de la gravitation: a) observations astronomiques (jusqu'à Tycho Brahe, mort en 1601); b) explications géométriques du système solaire (surtout par les Grecs), ce qui semblait tenir compte des observations disponibles; c) Johannes Kepler, assistant de Brahe, hérite de toutes les données amassées et en arrive, après 20 ans, à formuler ses trois lois qui occupent une position intermédiaire dans notre spectre, à cause de leur importance; mais elles restent des lois descriptives assez directes; d) Isaac Newton se rend au bout du spectre en formulant les principes

générateurs, les lois fondamentales, qui, lorsque mis à l'oeuvre, font se réaliser, se manifester, ce qu'on observe: 1°- la seconde loi du mouvement de Newton et le postulat d'une force d'attraction exercée par le soleil (loi physique postulée) mènent à la seconde loi de Kepler; 2°- le postulat que la force d'attraction est proportionnelle à Mm/r^2 (postulat de la loi de la gravitation) mène aux première et troisième lois de Kepler.

SCHEMA D'UNE MODÉLISATION

Une représentation très simplifiée de l'activité de modélisation pourrait être la Figure suivante:

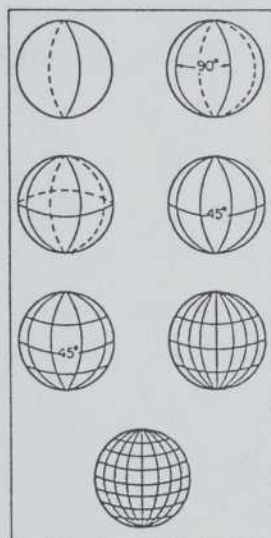
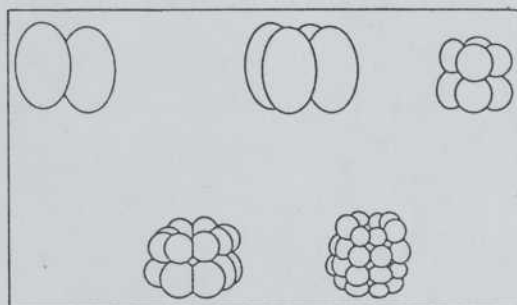


Lorsque la comparaison est satisfaisante entre les prévisions et les observations, le modèle est alors une explication plausible du phénomène (des observations).

PREMIER MODELE: CLIVAGE HOLOBLASTIQUE

Qu'est-ce que le clivage holoblastique? C'est le processus, en embryologie, décrit aux Figures suivantes et par lequel un ovule fertilisé (d'amphibien, par exemple), représenté par une sphère, subit les transformations

suivantes: une première division cellulaire (clivage vertical) donne lieu à deux cellules qui ont chacune la moitié du volume et du poids de la sphère initiale (essentiellement); c'est suivi d'un clivage vertical (simultané) de chacune des deux cellules filles, avec le résultat que les quatre cellules ont essentiellement le quart du volume et du poids de l'oeuf de départ; survient ensuite un clivage



horizontal, qui produit huit cellules, puis une succession de clivages verticaux et horizontaux qui permettent chacun de doubler le nombre de cellules et où évidemment plus d'un plan de clivage doit maintenant intervenir à chaque stade. Cela se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait une transition marquée par la perte de synchronisme (et par la différenciation), ce qui advient vers les 10e, 11e ou 12e stages de clivage.

Le problème posé: Il semble y avoir une très forte organisation globale au début, réalisant un ordre géométrique rattaché à l'ensemble (l'embryon) plutôt qu'à chaque cellule individuelle. Quelle est l'explication à ce phénomène de grande régularité accompagnée de formes géométriques?

MODELES ET PRÉVISIONS

B.C. Goodwin et L.E.H. Trainor ont fait l'hypothèse d'un champ (dit morphogénétique) à la surface de la sphère (l'embryon): on suppose qu'une fonction (à déterminer et changeant avec le temps) décrit l'ordre ou le désordre en chaque point de la surface, avec l'idée qu'aux points où un clivage a lieu, la fonction vaut 0, c'est-à-dire que le désordre y est nul. On peut définir, comme en théorie de l'élasticité par exemple, une énergie de surface correspondant à la fonction. Goodwin et Trainor proposèrent que cette énergie obéit à un certain principe de minimalité relié aux comportements de la fonction aux points de clivage.

Les techniques mathématiques du calcul des variations mènent à l'équation Euler-Lagrange, qui est ici une équation aux dérivées partielles. Goodwin et Trainor donnèrent un certain nombre de solutions de l'équation d'Euler-Lagrange; c'était des fonctions qui satisfaisaient en partie aux propriétés des fonctions d'ordre-désordre recherchées.

Ma contribution survint lorsque je repris l'étude du problème alors que je travaillais avec Brian Goodwin en Angleterre en 1981-82. J'ai reconnu que l'équation d'Euler-

Lagrange était dans ce cas-ci l'équation des fonctions sphériques, dont l'ensemble des solutions est connu. Il s'est agi de résoudre deux problèmes mathématiques, donnant chacun lieu à un article, pour y extraire enfin les fonctions qui satisfont aux contraintes voulues d'ordre-désordre. Le tout prévoit même la perte de l'ordre géométrique global après le 10e clivage, en accord avec des observations biologiques récentes (1982).

Le modèle du champ morphogénétique de Goodwin et Trainor, assorti de son principe de minimum, est une explication plausible, en termes de principes générateurs, du problème posé par la régularité du clivage holoblastique.

DEUXIEME MODELE: BOURGEONS FLORAUX

Divers travaux de Lawrence Edwards ont convergé vers son livre *The Field of Form*, Floris Books, Edinburgh, 1982, dans lequel les formes de bourgeons floraux, et parfois d'autres choses telles que les cônes de pin ou les bourgeons de feuilles, sont étudiées du point de vue de leurs courbes de contour. A la Figure suivante, nous reproduisons à la main quelques formes pour illustrer ce qu'on retrouve dans le livre:



Perce-neige



Rose sauvage



Bouton d'or



Guimauve



Cône de pin

Contribution de L. Edwards: L'étape d'abstraction, très méritoire, très ingénieuse, de L. Edwards fut d'identifier les formes observées aux courbes géométriques particulières que sont les trajectoires ou "path curves" ou "Wegspuren" en géométrie projective (courbes de F. Klein et S. Lie). On constate un accord très satisfaisant entre les formes théoriques proposées par Edwards et les mesures et données expérimentales. La démarche d'Edwards s'apparente à celle de Kepler.

Modèle désiré: Brian Goodwin et moi-même sommes désireux d'obtenir une formulation mathématique de principes générateurs (biologiques, physiques, etc.) qui donneraient lieu à des calculs, équations, solutions et prévisions théoriques qui rejoindraient les trajectoires considérées par L. Edwards. Notre problème est de faire une démarche à la Newton.

IDÉES A EXPLORER

Il faut formuler des principes générateurs à propos de la croissance et du développement des bourgeons, en touchant des aspects dominants ou caractéristiques. Voici une liste de sujets à considérer, puisque nous n'en sommes qu'au début des travaux: 1) Présence de gradient(s)? 2) Principe variationnel (maximum ou minimum) qui engendrerait les trajectoires? 3) Les fonctions harmoniques bénéficieraient d'une certaine "invariance" projective: est-ce utile? 4) Travaux récents de P.B. Green, R.S. Poethig et R. Erickson sur la biophysique de l'organogénèse végétale.

5) Allométrie; selon R.V. Jean, les trajectoires seraient les chemins des corrélations de croissance et l'étude de ces corrélations serait justement l'orientation à prendre en phyllotaxie. 6) Entropie?

CONCLUSION

La recherche de principes générateurs s'inscrit dans le projet de la morphologie rationnelle de trouver à travers la grande diversité du monde vivant des lois fondamentales unificatrices. On sait que les sciences biologiques contemporaines sont principalement axées sur le darwinisme et le néodarwinisme, qui ont écarté ces concepts de la morphologie rationnelle. Le bien-fondé de ces derniers refait cependant surface et les mathématiques y jouent un rôle de première importance.

RÉFÉRENCES

- [1] Almon C. (1979) - Path Curves and Plant Buds, an Introduction to the Work of Lawrence Edwards.
- [2] Goodwin B.C., Trainor L.E.H. (1980) - A Field Description of the Cleavage Process in Embryogenesis. *J. Theor. Biol.* 85.
- [3] Goodwin B.C., Lacroix N.H.J. (1984) - A Further Study of the Holoblastic Cleavage Field. *J. Theor. Biol.* 109.
- [4] Lacroix N.H.J. (1984) - On Common Zeros of Legendre's Associated Functions. *Math. of Computation, American Mathematical Society*, 43, 167.
- [5] Lacroix, N.H.J. - Spherical Functions with Horizontal and Vertical Zeros. En préparation.
- [6] Newport J., Kirschner M. (1982) - A Major Developmental Transition in Early *Xenopus* Embryos; I & II. *Cell*, 30.
- [7] Edwards I. (1982) - *The Field of Form*, Floris Books, Edimbourg.

CHAPTER I

The first part of the history of the United States

is the history of the discovery of the continent

and the establishment of the first colonies

1492

The discovery of the continent by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

and the establishment of the first colonies

in the year 1492

by Christopher Columbus

CHAPITRE V

Modélisation en endocrinologie

Des modèles mathématiques des composantes de la régulation hypothalamo-hypophyso-corticosurrénaliennne ont été développés et validés en s'appuyant sur une base de données tirées d'expériences effectuées à ces fins chez le rat. Ces modèles ont permis, entre autres applications, de proposer des hypothèses sur des modalités du rôle de l'amp cyclique dans le mécanisme de sécrétion de la corticostérone, principale hormone corticosurrénaliennne chez le rat. Nous avons aussi proposé un modèle de la distribution, du métabolisme et de la liaison aux protéines du plasma de la corticostérone, de même qu'un modèle de la distribution et du métabolisme de l'hormone adénocorticotrope (ACTH). La poursuite de nos recherches sur la clearance du facteur hypothalamique spécifique (CRF) ainsi que sur la dynamique des réponses hormonales qu'il provoque nous permettra de compléter la modélisation en boucle ouverte de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

Note biographique: **Maurice Normand**

Professeur titulaire au Département de Physiologie de la Faculté de Médecine de l'Université Laval depuis 1977 et professeur à ce département depuis 1968. Détenteur d'une bourse Killam de 1964 à 1966, il obtenait en 1972 un doctorat en génie électrique et physiologique de l'Université Laval. En 1980-81, il fut professeur invité en "engineering systems" à l'Université de Californie à Los Angeles. Il est membre, en particulier, de l'Ordre des Ingénieurs du Québec, de l'Association Canadienne des Ingénieurs en Médecine et Biologie, ainsi que des Sociétés américaines et canadiennes d'Endocrinologie et de Physiologie.

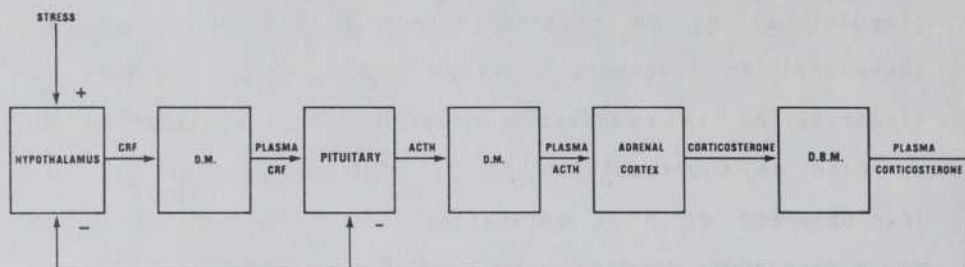
INTRODUCTION

Les hormones constituent une des voies de communication des systèmes biologiques qui se distingue de la voie nerveuse, entre autres facteurs, par la nature et la vitesse du signal. En effet, le signal hormonal se présente sous forme chimique dans la circulation sanguine et la détermination d'une concentration hormonale nécessite le recours à diverses techniques de laboratoire: radioimmunoéталonnages, bioéталonnages et méthodes physico-chimiques. Par opposition à la modélisation appliquée au système nerveux alors que le signal électrique est prélevé de façon continue, en endocrinologie le signal ne peut être échantillonné dans la circulation sanguine qu'à des intervalles de temps discrets. De plus, alors que l'échelle de temps est la seconde dans l'étude des phénomènes reliés à la transmission de l'influx nerveux, elle est plutôt de l'ordre de la minute, de l'heure ou même du mois dans les réponses hormonales. Par contre, il est possible, par voie chirurgicale ou pharmacologique, d'isoler un système endocrinien des interactions connexes d'autres composantes, ce qui n'est pas toujours possible dans des approches de modélisation en neurologie. L'approche que nous avons adoptée consiste à isoler une ou plusieurs composantes d'un système endocrinien en abaissant ou réduisant à zéro les concentrations d'hormones endogènes pertinentes. Nous évaluons alors les dynamiques des disparitions ou réponses hormonales à la suite de plusieurs doses d'injections rapides

(impulsions) et de plusieurs taux d'infusions prolongés (échelons) de l'hormone. Ainsi, nous pouvons évaluer la linéarité de la composante étudiée par l'application du principe de superposition et la base de données sert au développement et à la validation d'un modèle mathématique de la composante étudiée.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET MODELES MATHÉMATIQUES

Notre recherche porte sur la modélisation des composantes de l'axe hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien chez le rat (voir Figure). La "Corticotropin-Releasing Factor" (CRF), polypeptide de 41 acides aminés, est une hormone produite à l'hypothalamus et sécrétée dans le système porte hypophysaire; comme toute hormone, elle subit une distribution et un métabolisme (D.M.) et se retrouve à une certaine concentration dans le plasma. Le CRF stimule l'adénohypophyse qui, à son tour, sécrète l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) chaîne polypeptidique de 39 acides aminés laquelle se retrouve dans la circulation où elle se distribue et est métabolisée (D.M.). L'ACTH stimule la sécrétion de corticostérone par le cortex surrénalien et, en plus de se distribuer et d'être métabolisé, ce stéroïde se lie à des protéines du plasma: l'albumine et la transcortine; l'ensemble de ces processus est représenté par D.B.M. sur la Figure. Un effet de rétroaction négative de la corticostérone s'exerce au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.



Dans une première étape, nous avons étudié la distribution, métabolisme et liaison aux protéines du plasma de la corticostérone chez des rats dont la sécrétion de corticostérone avait été interrompue par surrénalectomie bilatérale [1]. Huit doses s'étendant de 1 à 250 ug de corticostérone ont été injectées de façon rapide et la corticostérone a été mesurée dans des échantillons de plasma recueillis à divers intervalles de temps allant jusqu'à 90 minutes après l'injection. Le premier objectif de cette étude étant d'évaluer l'hypothèse de linéarité de la disparition de la corticostérone en fonction de la dose injectée, nous avons estimé le taux de clearance métabolique consécutivement à chacune des huit doses [2,3]; le taux de clearance métabolique est inversement proportionnel à l'intégrale des concentrations hormonales en fonction du temps. L'augmentation importante des valeurs de taux de clearance métabolique en fonction de la dose de corticostérone injectée nous amène à conclure à la non-linéarité de la disparition de la corticostérone. Par la suite, nous avons infusé la

corticostérone sur une période de 80 minutes, à sept taux différents et nous avons fait des prélèvements à 12 intervalles de temps après la mise en marche de l'infusion. Dans un tel dessin expérimental, le taux de clearance métabolique est inversement proportionnel à la valeur de concentration hormonale atteinte en régime permanent. A nouveau, nous avons observé une augmentation notable du taux de clearance métabolique en fonction du taux de corticostérone infusée.

Nous avons proposé un modèle de la dynamique de la corticostérone chez le rat, comportant 4 équations différentielles non-linéaires et s'appuyant sur l'ensemble des données expérimentales décrites ci-haut [4]. La liaison du stéroïde à ses protéines liantes étant incluse, le modèle permet de relier le taux de sécrétion corticosurrénalien aux concentrations périphériques des formes libres et liées de l'hormone. Cette particularité est d'autant plus intéressante que la forme libre de l'hormone est biologiquement active et difficilement mesurable dans une étude de dynamique *in vivo*. De plus, l'introduction dans le modèle du caractère saturable de la liaison à la transcortine suffit à rendre compte de la non-linéarité observée pour la disparition de la corticostérone totale, libre et liée, du plasma. Ainsi, la dynamique de la seule corticostérone libre est, elle, linéaire.

Dans la poursuite de nos études, la caractérisation de la dynamique sécrétoire du cortex surrénalien a été entreprise avec un approche semblable. Vu qu'il est pratiquement impossible de prélever directement l'effluent vénéux surrénalien chez le rat, en vue d'y doser la corticostérone, les prélèvements furent effectués en périphérie de sorte que ces expériences portent sur la cascade de trois éléments: distribution et métabolisme de l'ACTH (D.M.) cortex surrénalien et D.B.M. (voir figure). La sécrétion endogène d'ACTH fut bloquée par voie pharmacologique. Sept doses d'ACTH, avec un facteur 250 entre les extrêmes, ont été données sous forme d'injections rapides ainsi que cinq taux d'ACTH sous forme d'infusions d'une durée de 80 minutes [5]. Nous observons que les réponses impulsionnelles présentent toutes la même pente dans la phase de montée de la corticostérone plasmatique, et que le taux de sécrétion corticosurrénalien, en régime permanent, augmente proportionnellement au taux de perfusion d'ACTH jusqu'à une saturation correspondant à une sécrétion corticosurrénalienne maximale. L'ensemble de ces données a servi, concurremment avec notre modèle de la dynamique de la corticostérone plasmatique, à l'identification d'un modèle mathématique de la réponse corticosurrénalienne à l'ACTH [6]. Le modèle de la dynamique des différents processus reliant la sécrétion hypophysaire d'ACTH à la sécrétion de corticostérone inclut: (1) un taux de clearance métabolique variable pour l'ACTH plasmatique, représenté comme la somme d'un processus

de dégradation constant et d'un variable; (2) la capacité de la surrénale de sécréter à un taux maximal même après que la concentration plasmatique d'ACTH soit devenue négligeable, représentée comme l'accumulation d'un produit intermédiaire Z contrôlée directement par la concentration plasmatique d'ACTH; (3) une sécrétion saturable avec une petite constante de temps et qui, dans le cas d'injections rapides, débute toujours de la même façon, représentée comme un processus de synthèse dont l'entrée est une fonction saturable de Z ; (4) une chute immédiate de la concentration de corticostérone plasmatique à l'arrêt de l'infusion d'ACTH, représentée comme un processus de libération aussi contrôlé par la variable Z .

Une des hypothèses avancées dans ce modèle de la réponse corticosurrénalienne à l'ACTH a fait l'objet d'une vérification expérimentale particulière, soit celle à l'effet que le taux de clearance métabolique de l'ACTH diminuerait en fonction de la concentration de l'hormone dans le plasma. Les résultats obtenus chez l'animal ont permis de confirmer cette hypothèse [7]. De plus, l'application de notre approche à l'étude de la distribution et métabolisme de l'ACTH (D.M.), en présentant l'hormone sous forme d'injections rapides et sous forme d'infusion prolongée à des animaux dont la sécrétion avait été bloquée, a permis d'identifier un modèle à deux compartiments pour ce chaînon particulier [8].

VALEUR HEURISTIQUE DE LA MODELISATION

[Un volet particulièrement intéressant de la modélisation en endocrinologie et qui fait ressortir la valeur heuristique de l'approche a été exploré à partir du modèle proposé pour la réponse corticosurrénalienne à l'ACTH. En effet, il est connu que l'AMP cyclique est une variable intermédiaire dans la chaîne des réactions de stéroïdogénèse; il s'avérait donc intéressant de vérifier si la dynamique de l'AMP cyclique surrénalien, suite à une stimulation d'ACTH, présentait un profil comparable à celui simulé de la variable Z du modèle. A partir des mesures effectuées dans des protocoles visant à évaluer la dynamique de l'AMP cyclique surrénalien à la suite d'injections rapides et d'infusions prolongées d'ACTH, il est apparu que cette dynamique présentait des caractères particuliers qui étaient différents de ceux de la variable Z du modèle. Ainsi le phénomène inattendu d'un dépassement transitoire de l'AMP cyclique par rapport au régime permanent, durant une infusion d'ACTH a été observé [9, 10].

[La poursuite de nos recherches sur la clearance de CRF ainsi que sur la dynamique des réponses hormonales qu'il provoque nous permettra de compléter la modélisation en boucle ouverte de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien et d'approfondir les connaissances sur les composantes de cette régulation endocrinienne.

RÉFÉRENCES

- [1] Normand M., Tremblay R., Labrie F., Fortier C. (1979)
- Dynamique de la corticostérone plasmatique
chez le rat, *J. Physiol. Paris*, 68:261-271.

- [2] Normand M., Fortier C. (1970) - Numerical versus analytical integration of hormonal disappearance data, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 48:274-281.
- [3] Normand M. (1972) - APL Computer Program for the Analytical and Numerical Integration of Hormonal Disappearance Data. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 50:845-852.
- [4] Perrin F., Normand M., Fortier C. (1974) - Modèle de la corticostérone plasmatique chez le rat. *J. Physiol. Paris.* 68:273-280.
- [5] Tremblay R.R., Normand C., Fortier C. (1975) - Réponses corticosurrénales à l'ACTH chez le rat, *J. Physiol. Paris.* 70:709-715.
- [6] Perrin F., Normand M., Fortier C. (1978) - Analysis through Mathematical Models of the Dynamics of the Adrenal Cortical Response to ACTH in the Rat. *Annals of Biomedical Engineering.* 6:1-15.
- [7] Lalonde J., Normand M. (1977) - Metabolic clearance rate of adrenocorticotropin in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55:1079-1083.
- [8] Normand M., Lalonde J. (1979) - Distribution and metabolism of adrenocorticotropin in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 57:1024-1027.
- [9] Normand M., Lalonde J., Lavoie M., Barden N. (1980) Adrenocortical responses to adrenocorticotropin in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58:1279-1285.
- [10] Normand M., Lalonde J. (1982) - Studies on the dynamics of adrenocortical responses to ACTH in the rat. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 27:97-106.

CHAPITRE VI

Application des mathématiques à l'analyse et à la simulation en électrophysiologie

La bioélectricité est l'un des aspects les plus fondamentaux du fonctionnement des organismes vivants. Les forces électro-chimiques et le transport des particules chargées électriquement gouvernent la plupart des phénomènes biologiques, tant au niveau des molécules et des cellules qu'au niveau des tissus et de l'organisme. La modélisation mathématique des phénomènes bio-électriques a connu des progrès considérables au cours des trente dernières années, et elle constitue un outil indispensable pour la compréhension du fonctionnement électrophysiologique de l'organisme. Des exemples se rapportant à l'électrophysiologie cardiaque seront utilisés pour illustrer l'emploi des mathématiques et de l'ordinateur pour décrire la propagation de l'activité électrique au niveau du cœur et ses manifestations à la surface du corps.

Note biographique: Fernand A. Roberge

Diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Université McGill dans les domaines du génie électrique, de la biophysique et du génie biomédical. Le domaine principal de recherche est en électrophysiologie cardiaque, particulièrement en rapport avec la simulation sur ordinateur et les études expérimentales chez l'animal. Les autres intérêts de recherche se rapportent à l'instrumentation biomédicale et à l'évaluation des moyens technologiques utilisés dans les services de santé. Professeur titulaire et directeur de l'Institut de génie biomédical à l'Ecole Polytechnique et à l'Université de Montréal.

INTRODUCTION

La physiologie des cellules nerveuses et musculaires s'est développée à partir des notions de signal et de conduction. Le potentiel d'action généré au niveau de la membrane cellulaire excitable est le signal électrique permettant de véhiculer l'information à travers l'organisme ou de déclencher une action mécanique. L'étude des facteurs affectant la conduction du potentiel d'action revêt une importance considérable et constitue l'objet principal de l'électrophysiologie.

Dans cette discussion, nous allons limiter notre attention à la conduction des potentiels d'action à travers le muscle cardiaque. La modélisation physico-mathématique réalisée est représentative des efforts semblables à d'autres niveaux comme l'électroencéphalographie et l'électromyographie. L'électrophysiologie cardiaque, incluant l'électrocardiographie, vise à décrire les événements qui mènent à une action mécanique synchronisée du muscle cardiaque afin de réaliser un pompage efficace du sang par le coeur.

A cause de la grande conductivité des tissus biologiques, le courant produit par les cellules cardiaques diffuse à travers tout le corps. Le potentiel extracellulaire représente l'activité intégrée d'un grand nombre de cellules et il peut être recueilli par un électrode reposant sur le myocarde. D'autre part, la masse de myocarde activée à un instant donné est suffisamment importante pour produire des potentiels électriques de grandeur appréciable à

la surface même du corps, c'est l'électrocardiogramme ou ECG.

L'ECG reflète l'activité des masses musculaires importantes, soit la dépolarisation des oreillettes (onde P), la dépolarisation des ventricules (complexe QRS) et leur repolarisation (onde T). Dans cette optique, on définit le problème direct de l'électrocardiographie comme la reconstruction des potentiels thoraciques à l'aide d'une description spécifique des sources électriques cardiaques (i.e., l'activité électrique des cellules). Par ailleurs, le problème inverse consiste à estimer les caractéristiques des sources cardiaques équivalentes à partir de l'ECG. Une source équivalente étant un modèle mathématique de source électrique qui, lorsque placée dans un milieu conducteur électriquement semblable au corps du sujet, fournit à la surface de ce volume conducteur une distribution de potentiels comparable à celle observée expérimentalement.

L'intérêt du problème inverse de l'électrocardiographie est évident pour le diagnostic médical. L'objectif étant de déduire le fonctionnement électrique cardiaque à partir de l'ECG, il s'agit là d'une approche non-traumatisante qui fournit des renseignements précieux sur l'état fonctionnel du cœur et peut guider la thérapie.

LE PROBLÈME DIRECT DE L'ÉLECTROCARDIOGRAPHIE

La solution du problème inverse de l'électrocardiographie requiert d'abord une solution adéquate du problème direct.

Une démarche typique pour la solution du problème direct comprend les étapes suivantes:

1. - **Élaboration d'un modèle électrique du coeur:** On s'intéresse principalement aux ventricules dont la masse est beaucoup plus importante que celles des oreillettes. Dans un modèle couramment utilisé, implanté sur un ordinateur de grande capacité, on découpe les ventricules en une vingtaine de portions ayant chacune un volume comparable. L'activité électrique de chaque portion est déterminée par plusieurs dizaines ou centaines de modèles cellulaires simples. L'activité globale des cellules formant une portion donnée est représentée par un dipôle de courant ayant une origine fixe (le centroïde de la portion de muscle ventriculaire) mais une orientation et une amplitude variables. On spécifie ensuite la séquence d'activation des modèles cellulaires, ce qui établit la grandeur et la direction de chacun des dipôles.

2. - **Élaboration d'un modèle de torse:** Les propriétés électriques et la géométrie du volume conducteur constituant le torse doivent être représentées de façon appropriée. Les modèles utilisés reconstituent la surface du torse à l'aide de plusieurs milliers de petits triangles de façon à reproduire les contours de façon satisfaisante. On procède de façon semblable pour reconstituer la géométrie des poumons et celles des masses sanguines intraventriculaires. On attribue finalement des facteurs de conductivité différents à chacune des régions principales du

torse. Par exemple, la conductivité des poumons est quatre fois plus faible que celle du torse tandis que celle des masses sanguines intraventriculaires est six fois plus grande.

3. - **Reconstitution de l'ECG:** La séquence d'activation des modèles cellulaires et la contribution de chaque dipôle cardiaque au potentiel thoracique doivent être choisies de façon à reproduire l'ECG obtenu expérimentalement. C'est une procédure généralement longue et laborieuse car le nombre de possibilités est élevé.

LE PROBLÈME INVERSE DE L'ÉLECTROCARDIOGRAPHIE

Mais il n'est pas nécessaire de résoudre parfaitement le problème direct avant d'aborder le problème inverse. Dans l'étude du problème inverse de l'électrocardiographie on adopte généralement l'approche suivante:

1. - **Modèle de torse:** Il faut pouvoir disposer d'un modèle de torse tel que fournit par l'approche du problème direct.

2. - **Distribution de potentiels:** Une description suffisamment précise de la distribution de potentiels à la surface du torse d'un sujet doit être disponible. De façon générale, on exigera une matrice de 60 à 150 électrodes disposées sur le torse du sujet de façon à réaliser un échantillonnage spatial suffisant.

3. - **Modèle de sources cardiaques:** Une difficulté majeure du problème inverse est l'incertitude concernant la validité de la solution. Théoriquement, à partir d'une

distribution donnée de potentiels thoraciques, on peut trouver une infinité de solutions du problème inverse. Ce n'est qu'à l'aide de contraintes spécifiques au système étudié qu'on peut arriver à une solution acceptable.

Un ensemble de contraintes utiles est fournie par le modèle de torse. S'il est conçu de façon réaliste, il permet de limiter considérablement les solutions possibles. Mais il faut aussi concevoir des modèles simples de sources cardiaques. En général, le modèle multi-dipolaire décrit ci-dessus n'est pas très approprié pour la solution du problème inverse. Dans un premier temps, à tout le moins, on a intérêt à représenter l'activité électrique cardiaque par un modèle plus simple.

Un tel modèle peut être constitué, par exemple, d'un dipôle unique de courant pour l'ensemble du coeur. Si ce dipôle a une origine fixe, (e.g., au centre géométrique du coeur) avec une grandeur et une orientation variables, on retrouve la solution correspondant à la vectocardiographie traditionnelle.

Mais des contraintes sont très fortes et il est souhaitable de les diminuer. Une façon de faire est de permettre au dipôle unique de se déplacer à l'intérieur de la silhouette du coeur, en relation avec la propagation de l'activité électrique à travers le myocarde. Cette solution, connue sous le nom de dipôle mobile unique, a été l'objet d'une évaluation systématique chez le chien [2, 3] et chez l'humain [4].

Une autre approche encore plus souple est celle où deux dipôles mobiles sont utilisés pour représenter l'activité électrique cardiaque [1]. Enfin, la distribution de potentiels épicaudiques peut aussi être considérée comme source électrique équivalente dans la solution du problème inverse de l'électrocardiographie.

AUTRES APPLICATIONS

La modélisation physico-mathématique en électrocardiographie est basée sur des outils mathématiques sophistiqués et sur l'utilisation poussée de l'ordinateur. C'est le domaine de l'électrophysiologie qui a connu les progrès les plus impressionnants sur le plan quantitatif au cours des vingt dernières années.

On définit de façon semblable le problème direct et le problème inverse de la conduction électrique cardiaque. La distribution de potentiel considérée est alors l'ensemble des potentiels extracellulaires épicaudiques plutôt que l'ECG. Les sources correspondent à l'activité électrique des cellules myocardiques.

Ce second problème inverse constitue un outil de recherche de première valeur. Il est facile de recueillir les potentiels extracellulaires sous diverses conditions (par cathéter intravasculaire ou lors de la chirurgie cardiaque) mais leur interprétation détaillée est problématique. Une solution du problème inverse à ce niveau peut renseigner sur l'état des cellules cardiaques sous-jacentes et sur

les effets dus aux médicaments ou à la stimulation nerveuse.

Des recherches importantes sont en cours dans plusieurs laboratoires dans le but de réaliser une analyse quantitative aussi poussée que possible des différents aspects de l'électrophysiologie cardiaque. La modélisation physico-mathématique est considérée comme une approche de choix. Elle trouve une importance particulière dans l'étude de phénomènes dynamiques complexes comme les troubles de conduction et les arythmies.

Finalement, il faut signaler que des approches semblables sont utilisées pour analyser l'activité électrique cérébrale apparaissant à la surface du crâne. La technique du dipôle mobile simple ou double a été utilisée, notamment, pour tenter de localiser des foyers d'activité au cours de l'épilepsie. De même, la solution du problème inverse pour l'activité électrique des muscles squelettiques peut renseigner sur la nature de l'activité cellulaire sous-jacente.

RÉFÉRENCES

- [1] De Guise J. (1984) - Le problème inverse de l'électrocardiographie: représentation équivalente de l'activité électrique cardiaque par deux dipôles mobiles. Thèse de Ph.D. École Polytechnique.
- [2] Savard P. (1978) - Représentation équivalente de l'activité électrique cardiaque par un dipôle mobile, Thèse de Ph.D. École Polytechnique.
- [3] Savard P., Roberge A., Perry J.-B., Nadeau R.A. (1980) - Representation of cardiac electrical activity by a moving dipole for normal and ectopic beats in the intact dog. *Circ. Res.* 46:415-425.
- [4] Savard P., Ackaoui A., Gulrajani R.M., Nadeau R.A., Rogerge F.A., Guardo R., Dubé B. (1984) - Localization of cardiac ectopic activity in man by a single moving dipole. Comparison of different computation techniques. *J. Electrocardiol.* (sous presse).





ANNEXE I

colloque de biomathématiques

JEUDI LE 10 MAI 1984
UNIVERSITÉ LAVAL
PAVILLON DE KONINCK
SALLE 2F

10 mai matinée

présidents de session: R.V. Jean, N.H.J. Lacroix

9.00- 9.45	Y. Cherruault
9.45-10.00	Café
10.00-10.45	M. Normand
10.45-11.00	Café
11.00-11.45	R.V. Jean
11.45-	Vin d'honneur offert par les Presses de l'Université du Québec à l'occasion de leur lancement de l'ouvrage Croissance Végétale et Morphogénèse, (Masson-Paris & P.U.Q.) par Roger V.Jean.

10 mai après-midi

président de session: M. Normand

14.00-14.45	F.A. Roberge
14.45-15.00	Café
15.00-15.45	N.H.J. Lacroix
15.45-16.00	Café
16.00-16.45	J.-R. Derome
16.45-	Discussion Générale

ANNEXE II

À PARAÎTRE

UNE APPROCHE MATHÉMATIQUE DE LA BIOLOGIE

UNIVERSITÉ
DE
MONTREAL
BIBLIOTHÈQUE
DE
MONTREAL
1982

OUVRAGE COLLECTIF

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

ROGER V. JEAN

avec la contribution de:

MICHEL BOURASSA

JEAN-PIERRE CHANUT

YVES CHERRUAULT

CHRISTIAN CHOLETTE

LILIANE DORVEAUX

JEAN FERRON

NORBERT H.J. LACROIX

CLAUDE LASSUS

RAYMOND LECLAIR

RÉJEAN TESSIER

pour le premier cycle universitaire en biologie

CONTENU DE L'OUVRAGE

Affiliations des Contributeurs

Préface (P. Delattre)

Table des Matières Détaillée

Avant-Propos (R.V. Jean)

1. Optimisation du Comportement Animal (J. Ferron)
2. Tables de Survie et Matrices de Leslie (N.H.J. Lacroix)
3. Phénomènes Electriques Membranaires, Equation de Nernst et équilibre de Donnan (C. Cholette)
4. Génétique des Populations: Accouplement au Hasard et Equilibre de Hardy-Weinberg (R. Tessier)
5. Croissances Exponentielle et Logistique des Populations (C. Lassus)
6. Croissance Différentielle, Formule Allométrique de Huxley et Croissance Sigmoide (R.V. Jean)
7. Cueillette des Données (J.-P. Chanut)
8. La Cinétique Enzymatique Fondamentale (M. Bourassa)
9. Régressions Simple et Multiple en Ecologie (J.-P. Chanut)
10. Théorie de la Prédation, Modèle de Lotka-Volterra et Modèle de Nicholson-Bailey (R. Leclair)
11. Systèmes Biologiques et Contrôle Optimal (Y. Cherruault et L. Dorveaux)

Solutions des Exercices

Index des Auteurs

Index des Sujets: a) Mathématiques
b) Biologiques

AFFILIATIONS DES CONTRIBUTEURS

- Michel Bourassa professeur de biochimie à l'Université du Québec à Rimouski, professeur associé à l'INRS Océanologie
- Jean-Pierre Chanut professeur de statistique et de biométrie au laboratoire d'Océanologie de l'Université du Québec à Rimouski
- Yves Cherruault biomathématicien à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), directeur de Médimat
- Christian Cholette professeur de biologie à l'Université du Québec à Chicoutimi
- Liliane Dorveaux biomathématicienne, Laboratoire Médimat, Université de Paris VI
- Jean Ferron professeur d'éthologie à l'Université du Québec à Rimouski
- Roger V. Jean professeur de mathématiques à l'Université du Québec à Rimouski, chercheur en biomathématiques
- Norbert H.J. Lacroix professeur de mathématiques à l'Université Laval, chercheur en biomathématiques
- Claude Lassus professeur d'écologie et de zoologie à l'Université du Québec à Rimouski
- Raymond Leclair professeur d'écologie à l'Université du Québec à Trois-Rivières
- Réjean Tessier biomathématicien de l'Université Dalhousie à Halifax
- Pierre Delattre biologiste du département de biologie du Commissariat à l'Energie Atomique de Saclay, président de l'Association pour le Développement des méthodes Théoriques en Biologie, responsable de l'Ecole d'automne de Biologie Théorique.



Achévé d'imprimer
en janvier 1985 sur les presses
des Ateliers Graphiques Marc Veilleux Inc.
Cap-Saint-Ignace, Qué.





000 438 779



Les publications de l'ACFAS

Les Annales de l'ACFAS

Comptes-rendus des communications présentées aux congrès de l'ACFAS, de 1935 à 1984.

INTERFACE: la revue des chercheurs (bimestrielle)

Les Cahiers de l'ACFAS

1. Les contraintes au développement du Moyen-Nord (1979)
2. La thérapeutique de l'obèse adulte (1979)
3. Le comportement moteur du déficient mental (1979)
4. Dix ans de recherche québécoise sur la littérature française (1980)
5. La recherche gérontologique au Québec (1980) (épuisé)
6. L'entrepreneuriat et la P.M.E. au Québec (1980) (épuisé)
7. Biologie du vieillissement (1981)
8. Stratégies de conservation de l'eau en Sagamie (1981)
9. Étude et répression des mauvaises herbes (1981) (épuisé)
10. L'ACFAS à travers 50 congrès (1982)
11. Recherches sur le troisième âge (1982)
12. Études supérieures et recherche en ingénierie (1982)
13. La recherche gérontologique au Québec (1982)
14. De la science au musée (1983)
15. Confectionnalité et pluralisme dans les écoles du Québec (1983)
16. Crise économique, transformations politiques et changements idéologiques (1983)
17. L'aménagement au Québec: 3^e colloque biennal (1983)
18. La charte canadienne des droits et libertés (1983)
19. Philosophie et éducation (1984)
20. Informatique et société (1984)
21. La sidérurgie dans l'optique du Québec (1984)
22. Être femme de science (1984)
23. Les ressources humaines et la croissance économique (1984)
24. Recherches en gérontologie (1984)
25. Technologie et politique au Canada. Bibliographie: 1963-1983 (1984)
26. Quelques recherches en biomathématiques (1985)
27. Recherches en gérontologie II (1985)