

# MODELISATION EN BIOMEDECINE

par

**J. Demongeot**

Université Joseph Fourier, Grenoble

## Participants

D. Dacunha Castelle, Université de Paris **XI**  
J. Demongeot, Université Joseph Fourier, Grenoble  
F. Germain, Société Digital Design, Orsay  
J. Janin, Université de Paris **XI**  
Y. Kergosien, Université de Paris **XI**  
J.M. Legay, Université Claude Bernard, Lyon  
J.P. Mazat, Université de Bordeaux **II**  
G. Moreau, Société Roussel Uclaf, Romainville  
R. Thom, IHES  
A.J. Valleron, Université de Paris **VII**

Pour ouvrir le débat, J. Demongeot pose d'emblée une question fréquemment soulevée dans la communauté des biomathématiciens : quelle mathématique en biomédecine, mathématique de service ou mathématique de concept ?

En effet, l'utilisation des mathématiques en biomédecine date du siècle dernier : la statistique a servi alors d'outil permettant de résumer les résultats expérimentaux ; si l'on s'arrête au discours prescrivant ou critiquant son emploi, on s'aperçoit qu'il a souvent été tenu par des biologistes (le démographe Louis, le physiologiste Claude Bernard, le généticien Fisher) qui pratiquaient à la fois la démarche expérimentale et la mise en forme de leurs résultats. Lorsque, la spécialisation aidant, les deux activités se disjoignirent, une catégorie particulière de statisticiens apparut, les biométriciens, spécialistes de l'application biomédicale. Qualifier de service l'essentiel de leur activité ne revient pas à la subordonner à celle des biologistes expérimentateurs, mais à les spécifier dans leur position de non spécialistes d'un champ biologique précis, appliquant les mêmes méthodes éprouvées dans tout domaine biomédical source de données quantifiées. Plus récemment, les mathématiques ont pris part à la conceptualisation biologique en contribuant à définir et qualifier des

entités théoriques jusqu'alors non structurées dans le discours phénoménologique : les notions de force de contrôle dans les systèmes métaboliques, de réseau isochrone d'un système biologique périodique, d'attracteur pathologique en médecine, voire celle d'opéron (qui est un système génétique simple rétrocontrôlé) en sont la preuve. Dans bien des cas, elles résultent de la réflexion théorique d'un biologiste familier des rudiments de la théorie des systèmes dynamiques. Si l'on veut présenter rapidement deux domaines où s'exerce la mathématique, laquelle est davantage de concept dans le premier, et de service dans le second, nous pouvons retenir :

- la modélisation de processus biologiques complexes (système nerveux, métabolisme cellulaire, système immunitaire, génétique...), dans lesquels les "briques" élémentaires sont connues et font l'objet d'équations locales (transmission de l'influx, cinétique enzymatique, lois d'induction de cellules, de gènes ou de molécules spécifiques...). Le comportement conjoint de ces divers éléments dans un système intégré est en général difficile à prévoir et nécessite l'étude théorique et la simulation d'un modèle mathématique (réseau de neurones, cascade enzymatique, réseau immunitaire ou génétique...). Le rôle du modèle est d'expliquer *a posteriori* ou de prévoir *a priori* la phénoménologie expérimentale, de manière à interpréter et programmer au mieux la démarche empirique.

- dans un ordre de difficulté croissante, la visualisation, la modélisation tridimensionnelle et la segmentation d'objets d'intérêt biomédical, sains ou pathologiques (cellules ou organismes, membres ou segments de membres, os, organes mous,...), en vue d'optimiser les gestes thérapeutiques dont ils sont justiciables : cette activité connaît un regain d'intérêt avec l'apparition de moyens puissants d'imagerie numérisée (scanner, imagerie RMN, imagerie microscopique numérisée, ...). Les applications vont de l'interprétation automatique d'images microscopiques à la robotisation de certains gestes chirurgicaux tels que la stéréotaxie cérébrale, en passant par la conception assistée de pièces manquantes (en traumatologie de la main par exemple), que l'on doit reconstituer sous des critères de bonne adaptation fonctionnelle (restauration de la mécanique du poignet, dans l'exemple choisi).

Les outils mathématiques mis en oeuvre relèvent essentiellement de la théorie des systèmes dynamiques dans le premier cas (la description de l'attracteur biologique représentant le régime stable du processus étudié étant le but ultime, cet attracteur pouvant être stationnaire, périodique ou chaotique, comme dans les systèmes

physico-chimiques) ; dans le second cas, ils relèvent de la théorie de l'approximation. Des passerelles existent entre les deux types d'outils, particulièrement dans le cas de la segmentation, le niveau de gris des images étant par exemple pris comme fonction énergie d'un système hamiltonien et le problème consistant alors à trouver le bon complément potentiel permettant d'identifier les trajectoires qui séparent les objets à segmenter. Dans le cas d'un système bruité, ces trajectoires remarquables peuvent être étudiées par des techniques nouvelles, comme celle du confinement.

Les outils mathématiques utilisés relèvent de théories classiques. La connaissance du domaine biomédical doit être étendue et synthétique, et doit concerner le comportement normal et le défaut des systèmes vivants étudiés. En conséquence, on peut penser qu'une formation mixte, mathématique de base, puis médicale ou agronomique ensuite, serait un bon prolégomène à l'activité de modélisation en biomédecine.

Les thèmes introduits ayant (volontairement) un caractère encore conflictuel dans la communauté des mathématiciens appliqués, les intervenants s'expriment alors, les deux premiers étant R.Thom et J.P. Mazat. R. Thom, géomètre, dont les contributions sont connues par tous, est actuellement Président de la Société Française de Biologie Théorique ; il expose sa vision de la modélisation, puis J.P. Mazat, biochimiste de formation initiale mathématique, donne ensuite un point de vue complémentaire, plus biologiste.

#### **R. THOM :**

"Je voudrais vous faire part de quelques réflexions concernant le rapport entre Mathématiques et Sciences de la Vie. Cette table ronde s'intitule Modélisation en Biomédecine. Il est ainsi sous-entendu que les mathématiques doivent intervenir essentiellement comme instruments de modélisation. Il est certain que c'est ainsi qu'on l'entend communément. On se propose de modéliser des structures locales - que la localité soit spatiale, organique ou biochimique (un modèle pharmacodynamique peut être global) - pour l'organisme.

Dans ce domaine, la porte est ouverte et, très probablement, elle ne se refermera plus. Mais, plus que l'étude des systèmes locaux, on peut envisager à plus ou moins grand délai des modélisations plus ambitieuses : par exemple, la modélisation de systèmes (équilibres physiologiques complexes, rationalisation de certaines thérapeutiques,

étude des "effets pervers", etc...)). Du passage de l'équilibre physiologique global à l'homéostasie et à la régulation, on pourra aborder l'étude des grandes questions de la biologie, la modélisation en embryologie, la typologie des régulations. Ici, on quittera le domaine proprement dit de la Biomathématique pour entrer dans celui de la Biologie Théorique au sens propre. On se demandera quel peut être l'apport des mathématiques à cette entreprise encore si mal dessinée. S'il m'était permis de donner ici ma vision personnelle, je dirais que la Biologie théorique doit s'installer dans un vide (formel), celui qui sépare le langage usuel du formalisme quantitatif. J'évoquerai ici un souvenir personnel, celui de Gelfand que je rencontrai à Moscou, au Congrès de 1966. Alors tout plein de questions sur la "Théorie des Catastrophes", j'évoquais devant lui les possibilités offertes par la théorie des bifurcations et du déploiement universel. Gelfand m'arrêta net. Pour comprendre la Biologie, me dit-il, il faut plus que de la mathématique, il faut de la philosophie. A l'époque, cette affirmation me surprit ; aujourd'hui, je suis convaincu de sa validité. Alors, les mathématiques inutiles dans la pensée biologique ? Je crois au contraire qu'elles demeurent indispensables, non peut-être en tant que mathématiques, mais comme composante essentielle d'un mode de pensée qualitatif, topologique, non conceptuel et qui ne sera plus qu'accidentellement quantitatif. C'est dans ce *no man's land* entre conceptualisation physiologique et modèles de dynamique qualitative que la théorie biologique doit trouver sa voie. Ce faisant, il est à espérer que de nouveaux points de vue, de nouveaux problèmes pourront apparaître. Qu'on songe aux ambiguïtés de la notion d'attracteur, qui ne sont pas sans évoquer le flou qui entoure l'opposition Soi-Non Soi classique en Immunologie. La problématique de l'individuation est au coeur de la pensée biologique, comme de la pensée mathématique appliquée aux systèmes. Je souhaite très vivement que cette entreprise théorique se développe. Les applications, si elle se révèle valable, ne manqueront pas de suivre".

J.P. MAZAT :

"La distance entre les mathématiques et la biologie est grande. Aussi est-il nécessaire que le biologiste et le mathématicien, sauf s'ils sont représentés dans la même personne, soient d'accord pour faire un bout de route l'un vers l'autre.

Il s'agira alors de longues discussions, où le premier problème sera de comprendre ce que l'autre veut dire. Et il ne s'agit pas seulement de questions de vocabulaire, mais aussi de comprendre les

motivations de l'autre, sa philosophie... toute une série de paramètres rarement exprimés à l'intérieur même d'une discipline. Un vrai travail en profondeur, qui permet en général de dépasser (pour l'expérimentateur tout au moins) le simple niveau des résultats expérimentaux.

Un problème, cependant : les questions biologiques ne nécessitent pas toujours des mathématiques de haut niveau. Souvent, des connaissances de niveau DEUG suffisent et la difficulté réside beaucoup plus dans la formulation du problème. Il en résulte que le théoricien de la biologie ne fait bien sûr pas de la recherche en mathématiques, mais aux yeux de beaucoup de biologistes, ne fait pas non plus de recherche en biologie puisqu'il n'apporte pas sa moisson quotidienne de résultats expérimentaux.

Cela n'est pas très grave pour le chercheur qui a déjà fait sa réputation. C'est dramatique pour un étudiant en thèse qui cherche à entrer à l'université ou dans un des grands organismes de recherche.

Pourtant, la biologie a fortement besoin de ces jeunes chercheurs ayant acquis une solide formation à la fois biologique et mathématique.

Une solution à ce problème peut être trouvée dans la formation continue. Les trois Ecoles de Biologie Théorique qui ont eu lieu à Solignac en 1980, 1981 et 1983 en sont un bon exemple. En plus de la formation de mathématiques donnée aux biologistes et de la culture biologique dispensée aux mathématiciens et physiciens, une telle formation favorise de nombreux contacts entre des chercheurs motivés et qui viennent là avec un problème biologique ou une thématique mathématique. De nombreuses collaborations se sont développées à cette occasion : un séminaire est aussi né spontanément de l'école et se poursuit chaque année dans les premiers jours de juin, depuis 1981.

En résumé, un échange fructueux entre mathématiciens et biologistes nécessite la mise en place de formations de mathématique (pas uniquement de statistique) pour biologistes et de biologie pour mathématiciens et physiciens, aussi bien au niveau de la formation continue que de l'enseignement universitaire. Il est nécessaire aussi que le travail des chercheurs ayant la double formation à l'interface biologie-mathématique soit pleinement reconnu".

J.P. Mazat ajoute également que le niveau des mathématiques employées suscite fréquemment la déception, dans la communauté des

mathématiciens, quant à la fertilité des problèmes soulevés en retour (et cela, même si l'application a requis les connaissances les plus poussées du domaine biomédical concerné).

J. Demongeot répond en citant quelques domaines récents encore peu explorés par les mathématiciens et suscités par la modélisation biomédicale (itérations d'une fonction discontinue bimodale de l'intervalle, étude de la fibration isochronale, comportement asymptotique d'un réseau formel de neurones,...).

Ensuite, D. Dacunha Castelle, J.M. Legay et A.J. Valleron exposent leur conception du DEA dont ils sont responsables (respectivement à Orsay, à Lyon et à Paris VII), qui doit former de jeunes chercheurs appliquant les mathématiques au domaine biomédical : il s'avère que l'enseignement actuel est essentiellement à base de statistiques. Un dialogue s'instaure, auquel participent G. Choquet et B. Prum (ce dernier exposant un programme de DEA plus tourné vers l'épidémiologie, qui connaît aujourd'hui un regain d'intérêt, du fait de l'actualité des maladies infectieuses). Nous présentons ci-après de manière plus détaillée la conception de A.J. Valleron :

#### **A.J. VALLERON :**

"A peu près toutes les Universités nord américaines ou anglaises ont un Département de Biomathématiques ; le domaine possède de nombreuses revues spécialisées (voir par exemple, *Journal of Theoretical Biology*, *Bulletin of Mathematical Biology*, *Mathematical Biosciences* ou la collection "*Biomathematics*" de Springer Verlag). Les Universités françaises ont très rarement un département ou un laboratoire de Biomathématiques dans leurs UER scientifiques et assez rarement dans leurs UER médicales ; corrélativement, l'insertion française reste très faible dans la littérature scientifique spécialisée (de l'ordre de 0,5%, contre environ 6-8% pour les autres disciplines). Que la France ne développe pas toutes les disciplines et en particulier pas celle-là ne serait pas, *a priori*, choquant si cette discipline n'était nécessaire à la recherche dans un certain nombre de domaines-clés pratiques ou théoriques des Sciences de la Vie et de la Santé. Ainsi, dans le domaine des Sciences de la Santé, les Biomathématiques sont indispensables aux chercheurs en Epidémiologie et en Santé Publique. D'autres exemples pourraient être trouvés dans de nombreux secteurs du Génie Biologique et Médical ou en Physiologie, en ce qui concerne par exemple les études quantitatives de pharmacocinétique ou

pharmacodynamique. Du côté des Sciences de la Vie, l'Écologie quantitative a manqué de spécialistes ou, lorsqu'elle en a eu, les a vus quelquefois isolés du reste de leur communauté et, ainsi, limités dans leur productivité.

Les Biomathématiciens ont également manqué dans des domaines fondamentaux de la Biologie, tels que la génétique des populations : la théorie du neutralisme, à travers les travaux de Kimura, nécessite par exemple un champ d'expertise dont ne dispose pas - en général - le généticien français formé dans nos Universités, quelles que soient ses et leurs qualités.

On conçoit bien, cependant, que si les Biomathématiques sont indispensables dans un grand nombre de domaines des Sciences de la Vie et de la Santé, un Biomathématicien - en revanche - ne puisse être le spécialiste de tous ces domaines, de la génétique des populations à l'épidémiologie, en passant par la modélisation en physiologie. Il nous reste donc à clarifier la nature et les conditions du travail du biomathématicien.

Le Biomathématicien étant un chercheur du "secteur" des Sciences de la Vie, son succès est d'acquiescer des résultats dans ce secteur (ceci sera mesuré, par exemple, par le fait qu'il publiera dans de "bonnes" revues). La condition de ce succès (et de son métier de chercheur) est bien entendu qu'il travaille dans un domaine particulier des Sciences de la Vie, où il devra posséder toute la culture biologique nécessaire. Son ambition sera de faire progresser ce secteur et, pour cela, il devra utiliser en général des techniques très variées : le recueil des données expérimentales nécessite une bonne connaissance en statistique (la "biostatistique") ; l'interprétation de leur variabilité ? une bonne connaissance des modèles probabilistes ; leur exploitation nécessitera une bonne connaissance des méthodes et matériels informatiques ; la mise en évidence de relations simplifiées entre les observations, le test d'hypothèses physiologiques nécessitera de bonnes connaissances mathématiques au moment de la modélisation, statistiques au moment du test du modèle, etc... Ainsi la caractérisation du Biomathématicien tel que nous l'avons défini (à savoir, un chercheur d'un domaine pointu des Sciences de la Vie apte à utiliser des techniques quantitatives variées) est semblable à celle que l'on pourrait donner du biophysicien ou du biochimiste qui, eux aussi, doivent avoir à leur disposition un large éventail de techniques, mais un sujet de recherche spécifique dans les Sciences de la Vie.

Cette caractérisation est un miroir de celle que nous emploierions pour définir le chercheur en mathématiques appliquées.

En tant que chercheur, son ambition doit être de produire des résultats (des "théorèmes" pour stéréotyper) dans un domaine précis des mathématiques appliquées, résultats qui doivent d'une part être originaux (du point de vue mathématique), d'autre part être d'application assez large incluant (pourquoi pas) tel ou tel domaine des Sciences de la Vie.

Cette catégorisation du métier de biomathématicien sous-tend tout l'enseignement délivré à l'université Paris 7, et bien entendu la recherche qui y est menée. Les chercheurs que nous avons formés ont - de cette façon - acquis des résultats dans le domaine des sciences de la vie et de la santé (ainsi, les travaux qu'ils ont effectués à l'occasion de leur thèse de 3ème cycle ont toujours donné lieu à publication dans des revues sélectives des Sciences de la Vie). Ils ont trouvé - également - des débouchés aussi bien dans le secteur public que privé. Quant aux équipes de l'université Paris 7 travaillant dans le secteur des biomathématiques, elles ont acquis leur notoriété elles aussi dans des domaines précis de la Recherche Biomédicale (Hématocancérologie, microscopie quantitative en histopathologie, modélisation en épidémiologie des maladies transmissibles, notamment SIDA, modélisation en pharmacocinétique,...).

Pour ce qui est de la coexistence, au plus haut niveau de formation, d'une connaissance mixte, biomédicale et mathématicienne chez un même individu, J. Janin présente ensuite une contribution pertinente d'une mathématicienne biochimiste en cristallographie, puis Y. Kergosien expose la situation inconfortable du "matheux-médecin".

Y.L. KERGOSIEN :

### **Doubles formations mathématiques/médecine**

Une double formation semble constituer un bon point de départ pour faire interagir les mathématiques avec une autre discipline encore peu mathématisée... Il s'agit cependant d'un investissement assez lourd, qu'il peut être difficile de rentabiliser. Cette formation particulière est de plus assez rare pour ne pas toujours être facilement comprise ou acceptée. Après avoir rappelé la fréquence des doubles formations en Médecine, nous nous restreindrons au cas des formations Mathématiques/Médecine, pour en comparer les avantages et les inconvénients dans différentes conceptions de la recherche interdisciplinaire.

### Existent **déjà**

Les doubles formations sont très communes en Médecine et sont pratiquement la règle dans des disciplines fondamentales comme la Biophysique ou la Biochimie, où de nombreux enseignants-chercheurs acquièrent, en plus d'une formation médicale, une formation scientifique dispensée par une Faculté des Sciences (par exemple : thèse de Physique pour les Biophysiciens). Les titulaires de doubles formations ont joué un rôle majeur dans le développement de leurs disciplines, par exemple en discernant, parmi les résultats scientifiques contemporains, ceux qui pouvaient faire l'objet d'applications médicales, ou en permettant une collaboration efficace avec des équipes de recherche pure, par exemple en dirigeant des thèses de Physique au sein de départements hospitaliers, sur des sujets de médecine nucléaire ou de radiothérapie.

On aurait pu espérer un développement semblable pour la discipline nouvellement créée qu'est la Biomathématique, mais il faut bien reconnaître que la recherche mathématique constitue une part bien faible de l'activité de la plupart des départements, à qui l'on demande surtout d'assurer un service informatique et statistique pour l'hôpital, et que le niveau d'éducation en Mathématiques y est très inégal. Cet état est peut-être le fait du peu d'ancienneté de cette discipline, encore peu autonome, qui, d'abord issue de la Biophysique, s'est trouvée regroupée (notamment au niveau des recrutements) avec l'Informatique médicale ou même des disciplines comme l'Hygiène et l'Économie de la Santé, traditionnellement peu scientifiques (1). Remarquons que la Statistique a eu, en son temps et au sein d'autres disciplines, les mêmes difficultés à faire admettre ses besoins d'enseignants qualifiés et capables de recherches théoriques (2).

Il semble qu'en matière de recherche biomathématique, deux conceptions s'opposent, entraînant deux attitudes opposées à l'égard des doubles formations.

**Inutiles** - Dans la première conception, les spécialités médicales formulent de manière autonome des problèmes pour la résolution desquels on cherche ensuite à appliquer des techniques mathématiques classiques, mises en oeuvre dans une optique d'"ingénierie". Dans cette approche, tout est planifiable, et les interactions entre disciplines sont elles-mêmes sans surprises : le champ des sciences est conçu comme ayant la topologie d'un segment de droite, avec, à une extrémité, les mathématiques pures, inapplicables directement, puis les mathéma-

tiques appliquées, analyse numérique et statistique, puis la physique, la chimie, la biochimie, et enfin la biologie et la médecine. Il est normal, selon cette conception, que les statisticiens les moins tournés vers la théorie, et éventuellement certains numériciens, soient, en mathématiques, les seuls interlocuteurs des biologistes, ou du moins le point de passage obligé des applications, et qu'ils puissent décider de la mathématisabilité d'une question médicale. On comprend que cette conception, pour laquelle l'organisation de la recherche est une affaire d'organigramme, et où l'importance des résultats est proportionnelle aux moyens mis en oeuvre, ait la faveur des administrations. Les titulaires de doubles formations peuvent y être utiles au niveau de l'organisation, mais, au niveau de la recherche, ils passent souvent pour des éléments dangereusement autonomes et incontrôlables.

*Souhaitables* - Une deuxième conception, honnie des tenants de la première, part d'une notion plus globale du progrès scientifique, et s'attache, autant qu'à résoudre des problèmes déjà posés, à imaginer de nouvelles problématiques, notamment de nouveaux champs d'application pour des méthodes inventées ailleurs, au besoin en usant de combinaisons disciplinaires non classiques. Ainsi, par exemple, la possibilité de reconstruire des images par des méthodes de géométrie intégrale pouvait difficilement être imaginée, ni les besoins de recherche dans cette voie exprimés par un radiologue qui se serait restreint à sa seule spécialité. Dans le même domaine, il fallait connaître à la fois suffisamment de mathématique et de radiologie pour adapter à l'interprétation radiologique le bouleversement problématique introduit en géométrie par la considération de propriétés génériques, et en déduire une justification du signe de la silhouette, lui-même médicalement trop spécialisé, bien que fondamental, pour être connu des biomathématiciens classiques. Citons encore l'application de considérations de topologie algébrique à l'étude de certains tissus biologiques, ou encore les débuts de l'application de la théorie des systèmes dynamiques à la biologie. Ces interactions originales entre mathématiques et médecine ont chacune été le fait d'un chercheur à double formation ou de deux chercheurs faisant chacun l'effort de développer une nouvelle problématique au contact de l'autre.

Pour une part, cette approche s'apparente aux transferts de technologie industrielle, dont on sait qu'ils s'appliquent souvent de manière peu prévisible et qu'en pratique ils profitent surtout, en attendant d'éventuelles formalisation et automatisation, et malgré toutes les possibilités de documentation ou de consultation de spécialistes, de la culture multidisciplinaire d'une équipe restreinte.

A côté de cet import technique et problématique doit exister, dans un but d'export, la possibilité de traduction d'un problème dans des termes suffisamment généraux pour ne pas en diminuer accidentellement la résolubilité, mais suffisamment formalisées pour être exposés à un mathématicien spécialisé. Ce renvoi des problèmes non résolus aux mathématiques ne peut se faire que si les mathématiciens appliqués eux-mêmes se donnent la peine de "faire suivre", par exemple pour un statisticien, un problème d'imagerie aux géomètres. Il semble que, de la même manière qu'un patient profite de l'assistance d'un médecin généraliste dans son périple d'un spécialiste à l'autre, un problème médical important pourrait bénéficier d'une prise en charge par un mathématicien généraliste capable de dialoguer avec différents spécialistes, et aussi de reformuler en conséquence le problème original : là encore, une formation multiple semble souhaitable, associant à une formation médicale une formation mathématique assez diversifiée, notamment en mathématiques dites pures.

### Conclusion

Les interactions entre mathématiques et médecine suivent certainement des voies plus complexes et moins prévisibles que ne le pensent certains biomathématiciens et organisateurs de la recherche. Le double attrait pour la médecine et les mathématiques dépasse très certainement lui aussi la rationalité des plans de recherche ou de carrière. Depuis longtemps, des médecins se sont intéressés aux mathématiques (Cardan), et des mathématiciens se sont occupés de biologie (Descartes). A ceux qui ont pris le risque d'une double curiosité, et qui ne trouvent pas de cadre où utiliser leur double formation, on ne peut que conseiller, au lieu de l'abandon d'une de leurs compétences, une curiosité pour un de ces pays qui donnent du prix aux doubles formations.

### Notes :

(1) De plus, une réforme récente des disciplines fondamentales y renforce le poids de l'internat ou des C.E.S au détriment des formations scientifiques extra-médicales.

(2) "The teaching of Statistics", report of the Institute of Mathematical Statistics, Committee on the teaching of Statistics, *Ann. of Math. Stat.*, Vol 19 (1948), pp. 95-115

J.M. Legay répond par sa propre vision de la multidisciplinarité, qui doit être davantage vécue dans une équipe "chaînant" un *ontinuum* de compétences, des mathématiques à la biologie, que conçue à travers une formation polyvalente chez un même individu.

#### JM. LEGAY :

"La question de la double formation mathématique et biologique se pose dans la perspective de comprendre le fonctionnement de systèmes complexes ou de trouver des solutions à des problèmes posés dans le cadre de tels systèmes.

Peut-être est-il bon, pour éclairer les remarques à venir, de rappeler qu'on ne peut pas mettre des mathématiques élémentaires en face des systèmes complexes de la biologie. La pluridisciplinarité, quand elle est efficace, élève toujours le niveau, contrairement à ce qu'on dit souvent. On ne facilite pas les relations en abaissant le niveau de l'une ou l'autre des parties prenantes, ou on peut s'attendre à ne pas atteindre les résultats les plus intéressants.

On peut distinguer deux cas dans l'examen de la double formation :

a - Celui des personnes : dans ce cas on fait l'hypothèse que la même personne sera formée au niveau le plus élevé dans les deux directions ; ce cas est malheureusement inaccessible dans sa formule la plus étendue : avoir une large culture en biologie et une large culture en mathématique. Ce qu'il est raisonnable d'espérer, c'est un biologiste connaissant un peu de mathématique. Ce serait déjà une exceptionnelle réussite de former un bon mathématicien qui connaîtrait bien un petit chapitre de la biologie ou un biologiste qui serait dans une situation symétrique pour un petit chapitre de statistique ou de géométrie.

Il faut dénoncer tout illusionnisme dans ce domaine, il pourrait conduire à des catastrophes (il a d'ailleurs conduit à de telles catastrophes). L'important est que la conversation devienne possible et que des questions puissent être posées de part et d'autre. Ce qui amène tout naturellement au deuxième cas.

b - Celui des laboratoires : cette fois, il s'agit de groupes de chercheurs (et souvent d'enseignants en même temps) qu'on pourrait appeler mixtes, dans la mesure où ils comprennent tous les cas possibles de formations depuis la biologie jusqu'à la mathématique. Seuls ces groupes, s'ils sont suffisamment importants, paraissent pouvoir assurer la pluridisciplinarité effective au niveau de la recherche et la mixité

au moins partielle au niveau de l'enseignement. Les élèves qui ont travaillé dans de tels groupes sont extrêmement prisés dans les milieux professionnels, et n'ont aucune peine à trouver des débouchés, ce qui justifie la durée plus longue de formation.

Si cette double formation est donc nécessairement asymétrique, elle est néanmoins très importante ; elle autorise, entre autres, une fonction d'intermédiaire entre le demandeur et le spécialiste, dans une recherche scientifique dont l'organisation est aujourd'hui beaucoup plus complexe et collective.

Par exemple il peut se faire qu'un résultat mathématique utile à un biologiste soit publié, mais il n'est pas connu. Il faut donc commencer par le retrouver, et le plus souvent il n'est pas disponible, en ce sens qu'il n'est pas utilisable sans recherches complémentaires (champ de validité, hypothèses restrictives, etc.) ou sans moyens complémentaires (informatique, banques, etc.). L'objet mathématique n'entrera pas dans un modèle sans un important travail critique, pas plus qu'une certaine analyse de données ne saurait être appliquée dans n'importe quelle situation. Le biologiste qui énonce l'objectif garde des responsabilités importantes et le succès provient de l'adéquation des deux types de compétences. Une même personne a peu de chances d'assurer cet ajustement, si elle n'est pas soutenue par un collectif adéquat.

Le problème de la double formation quels qu'en soient le niveau et les objectifs ne peut être abordé que par des centres d'enseignement et de recherche suffisamment importants pour posséder le gradient de spécialistes nécessaires et pour avoir usé de ceux-ci sur des programmes pluridisciplinaires".

Ensuite, un industriel pratiquant la chimie computationnelle dans la découverte de médicaments, G. Moreau, et un "imageur" élaborant des systèmes de reconstruction d'images médicales, F. Germain, présentent des domaines où le besoin en matière de modélisation commence à devenir important, même si la tendance est apparemment encore à l'utilisation assez routinière et empirique d'une pure assistance informatique (dans le *drug design* ou dans l'imagerie 3D). Commençons par F. Germain :

#### **F. GERMAIN :**

"Dès son origine, le traitement d'images numériques a été confronté à des problèmes de modélisation. Très rapidement, on a

généralisé les méthodes utilisées en traitement du signal en les appliquant aux problèmes à plusieurs dimensions (ici 2 ou 3). Les techniques issues du secteur des télécommunications ont fourni l'essentiel en ce qui concerne les problèmes de codage, transmission, restauration et filtrage. Les problèmes de segmentation, comme la détection d'inhomogénéité (contours), s'apparentent davantage aux techniques utilisées pour traiter les signaux sismiques, par exemple.

Aujourd'hui, bon nombre d'algorithmes de traitement d'images sont considérés comme opérationnels et les efforts de développement concernent essentiellement leur implémentation sur des ordinateurs généraux ou spécialisés, en particulier dans le secteur biomédical.

Depuis quelques années, la puissance des ordinateurs de traitement et surtout l'apparition de nouveaux capteurs (scanners et RMN pour le médical) ont conduit à l'imagerie tridimensionnelle.

De nouveau, les principaux problèmes posés sont ceux de la modélisation et de la segmentation, auxquels vient s'ajouter un problème spécifiquement tri-dimensionnel, celui de la visualisation, largement abordé par les travaux en synthèse d'images.

En terme de modélisation, nous pouvons distinguer deux grandes classes de méthodes :

- celles qui modélisent un volume bien défini, c'est-à-dire une image tridimensionnelle binaire,
- celles qui approximent par une fonction continue l'ensemble de l'espace étudié.

En pratique, les premières méthodes nécessitent d'effectuer la segmentation avant la modélisation. Les principaux modèles utilisés pour représenter ces volumes sont : les *octrees* (méthode utilisant les techniques de génération et de manipulation d'arbres) et les facettes, en particulier triangulaires (méthode de géométrie algorithmique).

Les modélisations par fonctions continues se prêtent mieux à une information plus pauvre, coupes larges par exemple, et surtout conduisent à une segmentation beaucoup plus fine et robuste, car elle intervient après la modélisation. Ceci permet en particulier d'utiliser des techniques différentielles.

Le problème de la visualisation consiste à exploiter le fonctionnement de l'oeil pour rendre sur un écran l'impression de relief. Dans ce domaine, on dispose également de deux types de méthodes :

- celle de *Z-buffer* largement utilisée pour représenter des objets décrits par des facettes. Elle consiste à affecter à chaque facette une luminosité dépendant de son orientation par rapport à la source de l'éclairage et à l'observateur.

- celle du lancer de rayon, considérée comme la méthode fournissant l'image la plus authentique. On évalue l'intensité de chaque point de l'image en tenant compte de la réflexion spéculaire et de la réfraction des objets. Un modèle continu et explicite du volume à visualiser permet d'accélérer considérablement les procédures de calcul d'intersection de droites avec le volume et de calcul de normale au volume en un point.

Les possibilités offertes par ces méthodes de reconstruction d'images tri-dimensionnelles ouvrent la voie à leur exploitation en routine, notamment dans le domaine de la chirurgie et de la conception de prothèse".

#### G. MOREAU :

"Les mathématiques, appliquées bien sûr, dans un centre de recherche pharmaceutique, y tiennent une place naturellement limitée, mais nécessaire et parfois insuffisante.

Il suffit de considérer les disciplines qui contribuent à l'élaboration d'un médicament : d'abord, la chimie intervient pour produire des échantillons de substances. La chimie est une science tout à fait exacte, mais, dans la pratique, elle devient vite une science de connaissances et de savoir-faire. Les biotechnologies contribuent aussi à fournir des substances susceptibles de devenir des médicaments ou des produits d'intérêt médical.

Intervient ensuite la pharmacologie : il s'agit de tester les substances sur des animaux ou des préparations biologiques pour détecter une activité. Si le produit se révèle intéressant, alors il devra passer la barrière de la toxicologie et enfin sera soumis à l'expérimentation clinique, en hôpital.

Cette description rapide de la genèse d'un médicament montre que les disciplines concernées sont surtout des disciplines de connaissances accumulées plutôt que de calcul pur et dur.

Voyons cependant pourquoi et où les mathématiques sont appliquées.

C'est d'abord parce que les objets que l'on manipule dans un centre de recherche pharmaceutique sont des molécules : on ne les étudie pas seulement chimiquement, mais aussi et de plus en plus par le calcul : c'est la "chimie computationnelle".

C'est ensuite parce que les données sont très nombreuses : il faut préparer quelques milliers de molécules avant d'en mettre une sur le marché, il faut donc pratiquer aussi beaucoup de tests pharmacologiques, chimiques, etc...

#### a) La chimie *computationnelle*

On peut regrouper sous cette désignation la mécanique quantique, la mécanique moléculaire, le graphisme moléculaire, les études QSAR (quantitative structure-activity relationship), des problèmes de reconnaissance de forme, la manipulation de l'information chimique (structures topologiques des molécules), etc...

Le chercheur industriel peut avoir deux attitudes : par exemple, il se pose peu de questions sur les programmes de calcul quantique, ils existent et il les utilise. Par contre, dans les autres domaines mentionnés ci-dessus qui représentent un intérêt spécialement pour l'industrie pharmaceutique, il est possible d'avoir une attitude créative, originale, car le milieu professionnel y est propice, probablement plus qu'à l'université. On peut dire que toutes les techniques mathématiques appliquées doivent pouvoir être mises à contribution : problèmes de minimisation ; problèmes de graphes ; de recherche opérationnelle ; méthodes de Monte Carlo ; reconnaissance de formes, etc., etc...

On peut même avoir la chance de tomber sur des problèmes plus fondamentaux (peut-on associer aux noeuds d'un graphe une "coordonnée" telle que par une opération simple on obtienne la distance de deux noeuds ?).

Les conditions requises pour qu'une véritable activité de mathématiques appliquées existe sont :

- avoir une bonne culture mathématique
- avoir un champ de connaissances étendu dans les sciences naturelles et expérimentales de la recherche pharmaceutique (Thèse).
- une certaine latitude dans le travail.

Les spécialistes de ces domaines proviennent souvent des grandes écoles d'ingénieurs et ont souvent aussi passé une thèse à l'université, ce qui leur donne le tempérament de chercher qui, sinon, risquerait de leur faire défaut. D'autres proviennent de l'université, toujours avec une thèse ; leur niveau mathématique est beaucoup plus variable, mais leur connaissance des biosciences probablement plus grande.

*b) Les données abondantes*

On les trouve en pharmacologie. Cette discipline est aux antipodes des mathématiques, autant par son objet que par les personnes qui la pratiquent : des pharmaciens, des biologistes, des biochimistes ; on peut même se demander si certains n'ont pas fait ces études pour fuir des cours de mathématiques abhorrés..., à moins qu'ils n'aient pensé que les maths étaient, pour ce qu'ils entreprenaient, un luxe non indispensable.

Quoi qu'il en soit, on peut caricaturer une expérience de pharmacologie de la façon suivante : un pharmacologue établit le protocole d'une expérience, puis il dépose un rat dans une boîte ; ensuite c'est un micro-ordinateur qui, à travers des capteurs, va enregistrer des données : physico-chimiques, physiologiques, comportementales. Désormais, c'est une deuxième expérimentation qui va commencer, mais très différente : il s'agit de faire sortir des tableaux de données brutes, les effets fins que l'on souhaite observer, s'il y en a.

Il n'y a pas de doute qu'aujourd'hui la pharmacologie est une mine pour les mathématiques appliquées : analyses de données et statistiques, traitement du signal, analyse d'images, etc..., mais une mine insuffisamment exploitée.

C'est la qualité même des bases sur lesquelles travaillent les pharmacologues, qui est en jeu et menacée, si rien ne change.

Ici comme ailleurs, il faut des personnes ayant une double compétence ou, au moins, qui partagent la vie de la discipline expérimentale.

Ce dernier point est important : lorsque l'on explique à des mathématiciens les traitements que l'on est parfois amené à appliquer, leur réaction est : "mais un mathématicien aurait pu le faire !" ; c'est exact, mais on n'a pas besoin de mathématiciens qui attendent les

problèmes, il faut surtout qu'ils aillent les chercher, c'est-à-dire qu'ils sachent analyser des situations réelles pour les traduire et leur appliquer telle ou telle technique mathématique susceptible d'apporter la solution. Double compétence, travail en équipe..."

Pour compléter ce point de vue, citons une position récente de G. Moreau dans la presse (*Science et Technologie*, 4.4.88) : "...je suis absolument convaincu qu'à l'avenir on pourra appliquer les mathématiques à la modélisation des molécules de la même manière qu'à la mécanique. On parviendra alors à moduler l'activité des protéines de façon insoupçonnée et à influencer sur leur comportement. Dans quinze ou vingt ans peut-être...". Ce défi donne une idée de l'importance que prendra l'application des mathématiques dans ce domaine biomédical de la conception de molécules d'intérêt thérapeutique.

Après ces deux interventions d'industriels du secteur biomédical, et une présentation d'images médicales dont la construction a nécessité l'usage de théorèmes récents (d'approximation *spline* ou de segmentation dynamique), un débat s'instaure avec le public, qui semble ignorer où peut bien s'exercer cette activité de modélisation biomédicale en France (quelques références américaines ou belges sont citées ...); des questions ou commentaires sont apportés par B. Prum, M. Legrand, R. Faure, G. Lumer, J.D. Lebreton et N. Barbichon, dont nous développons ici pour terminer les remarques sur les rapports entre statistiques et biologie théorique :

**N. BARBICHON :**

"Montrons que les stages de statistiques organisés depuis février 1975 au titre de la formation permanente du CNRS ont contribué (et pourront contribuer par la suite) au développement de la biologie théorique.

Il est fort tentant, pour réfuter l'affirmation de cette contribution, de montrer que l'usage du traitement des statistiques et de l'analyse de données fait appel à des connaissances et du savoir-faire sans lien direct avec la biologie théorique. La justification présentée ici ne se réfère nullement à une quelconque relation entre le traitement de données et la biologie théorique ; elle s'appuie plutôt sur la cohérence entre les objectifs généraux des stages de statistiques et les exigences requises pour obtenir des attitudes de disponibilité de la part des chercheurs susceptibles de s'engager dans la biologie théorique.

Il est peut-être utile de rappeler, avant de développer l'argumentation, que la formation a pour effet en général :

- de permettre l'appropriation de connaissances et de savoir-faire
- de faciliter le changement d'attitudes
- d'augmenter ou d'acquérir des compétences
- de permettre une meilleure estimation des connaissances à acquérir pour un perfectionnement ultérieur.

En ce qui concerne les stages de statistiques, les effets attendus portaient principalement sur le changement d'attitude à l'égard du "quantitatif", sur les capacités à présenter une problématique biologique à un mathématicien, et sur l'acquisition d'une autonomie pour prolonger - individuellement ou collectivement - une formation.

On peut remarquer que l'appropriation de connaissances n'est pas citée comme effet attendu dans l'immédiat, mais seulement en différé. A ce propos, il est intéressant de remarquer que le changement d'attitudes et l'appropriation de connaissances sont des "fonctions" liées, qui interagissent entre elles. Il est très fréquent, en particulier pour les chercheurs, que le seul fait d'être informé (acquisition de données, information sur un modèle explicatif ou sur les résultats d'une recherche) provoque une remise en question et, en conséquence, un changement dans une attitude (attitude dans une polémique, dans une démarche méthodologique). Réciproquement, on constate qu'un changement d'attitude (dû lui-même à une modification de l'environnement, par exemple stage résidentiel, introduction d'un mode relationnel nouveau entre enseignant et enseigné) facilite l'appropriation de connaissances.

Pour revenir aux stages de statistiques, le public visé est à classer dans cette deuxième catégorie. Les biologistes potentiellement intéressés par ces stages sont à la fois inhibés par les mathématiques et familiarisés avec un certain formalisme sans signification autre que d'être opérationnel dans l'ordonnancement des résultats chiffrés de l'expérience. Un enseignement purement mathématique n'aurait en définitive que renforcé des attitudes de rejet des mathématiques et de leur perception mythique (et magique). Devant leur complexité, ces biologistes seraient confortés dans leur appel au pur formalisme et à l'appel des sorciers - spécialistes - mathématiciens seulement en cas de nécessité absolue.

En conséquence, l'organisation pédagogique des stages a été conduite pour faire prendre aux stagiaires de la distance par rapport aux mythes mathématiques en les contraignant à abandonner toute expression formalisée mathématiquement dans la présentation de leur problématique de recherche. Cette présentation a été faite systématiquement par tous les stagiaires, en présence des enseignants mathématiciens du stage.

Les premiers exposés ont tenté d'articuler ces diverses problématiques avec une approche probabiliste, en mettant en relief les divers dangers d'interprétation hâtive des résultats.

En définitive, dans ce premier niveau de formation, il s'agissait bien de changer les attitudes à l'égard de la quantification et de la modélisation.

Pour les stages de deuxième niveau, il s'agissait de donner les justifications mathématiques de la démarche probabiliste. Le troisième niveau avait pour but de développer la formation mathématique d'une part, et d'initier les stagiaires en analyse de données. Dans ce dernier domaine, il s'agissait aussi de démythifier les attentes des biologistes à l'égard de l'analyse de données, ne serait-ce qu'en montrant les limites de celle-ci dans la méthodologie de recherche.

Il était prévu de développer une formation mathématique plus poussée (en fait une formation à la modélisation), mais ces projets n'ont pu être mis en oeuvre. Il se trouve que le projet de Biologie Théorique vient rejoindre cette politique de transformation des attitudes des biologistes. L'École de Solignac montre qu'il reste à organiser une formation mathématique approfondie permettant aux biologistes une relative autonomie dans "l'activité" de modélisation".

En conclusion, les opinions exprimées dans cette table ronde mettent en lumière l'urgence de la formation de bons mathématiciens, bien intégrés, par leur formation biologique ou médicale complémentaire, dans des équipes pluridisciplinaires dans lesquelles il existe un continuum de compétences, depuis la théorie jusqu'aux applications. Si l'on inclut l'activité statistique, les besoins annuels peuvent être estimés à environ une soixantaine par an dans les secteurs public et privé. Les DEA existants assurent la formation de manière satisfaisante, mais il reste que la définition du rôle et la promotion des chercheurs biomathématiciens, statisticiens ou biologistes théoriciens, doit être un des soucis de la communauté mathématique dans son ensemble.