

50376
1970
112

50.376
1970
112

N° d'inscription : 188

THESE
PRESENTEE A LA
FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LILLE
POUR OBTENIR LE
TITRE DE DOCTEUR DE 3^{ème} CYCLE MATHEMATIQUES APPLIQUEES
PAR
Gerard COMYN

SIMULATION DE PROCESSUS BIOLOGIQUES
SUR ORDINATEUR



THESE SOUTENUE LE 24 JUIN 1970 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

President : M. P. POUZET
Rapporteur : M. J. C. PAGES
Examineur : M. S. BOUISSET



50376
1970

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DES SCIENCES

112

50.376

1970

112

DOYENS HONORAIRES

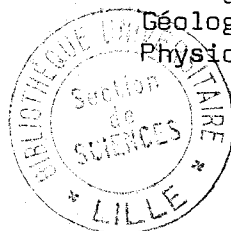
MM. H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARNOULT, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY, CORDONNIER.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	I.U.T. LILLE
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. Le Doyen DEFRETIN René	Directeur du Laboratoire de Biologie Maritime de Wimereux
M. DEHORS	Automatique
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Animale
M. FOURET René	Physique
M. GABILLART Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LIEBAERT	I.U.T. Lille
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. MORIAMEZ Michel	I.U.T. Valenciennes
M. MARTINOT LAGARDE	Mécanique des Fluides
M. PEREZ Jean-Pierre	Physique
M. PHAM MAU QUAN	Mathématiques
M. POUZET Pierre	I.U.T. Lille
Mme SCHWARTZ Marie Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée E.N.S.C.L.
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique



.../...



030 021200 7

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BENABOU Jean	Mathématiques
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. LEBRUN André	C.U.E.F.P.
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHALLER François	Biologie Animale
M. SCHILTZ	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BODART Marcel	Biologie Végétale
M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1 ^{er} Cycle
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie et Minéralogie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique
M. LINDER Robert	Biologie Végétale
Melle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCE
(et chargés des fonctions)

M. ABBAR	I.U.T. Amiens
M. AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BILLARD Jean	Physique
M. BKOUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLET Pierre	Physique
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Calcul Numérique
M. CHOQUET Marcel	I.U.T. Lille
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean-Paul	Electronique
Mme DRAN Raymonde	Chimie Organique
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY	Biologie Animale

.../...

Melle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LAURENT François	Automatique
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	I.U.T. Lille
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Sciences Appliquées
M. MONSIGNY Michel	Chimie Biologique
M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
Mme MORIAEZ BOULLET Claude	I.U.T. Valenciennes
M. NICOLE Jacques	E.N.S.C.L.
M. PANET Marius	Electrotechnique
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mécanique des Fluides
M. PONSOLLE	C.S.U. Valenciennes
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY	Radioélectrique
M. ROOS Philippe	I.U.T. Lille
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SAADA Georges	Physique
M. SALMER Georges	Electronique
M. SMET Pierre	Physique
M. SEQUIER Guy	I.U.T. Béthune
M. THOMAS Daniel	C.S.U. Valenciennes
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme ZINN JUSTIN Nicole	Mathématiques

Durant une année de stage, la Compagnie IBM-FRANCE a bien voulu me supporter et m'a accordé toutes les facilités matérielles requises pour l'élaboration de ce travail.

Le Professeur J.C. PAGES, qui a dirigé cette thèse, et les membres de son équipe, notamment Messieurs BEUGAS et PÂRMENTIER, m'y ont apporté une aide constante. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie également Monsieur POUZET, Professeur à l'I.U.T. D'INFORMATIQUE, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury, ainsi que Monsieur le Professeur BOUISSET qui a bien voulu faire partie de ce Jury.

Ma gratitude ira aussi aux chercheurs médicaux qui m'ont proposé leur collaboration; je pense en particulier aux équipes de Messieurs les Professeurs LESTRADET, BERNIER, LEGRAIN et VALLEE.

Je tiens enfin à remercier Madame DESCARPENTRIES qui a tapé cette thèse et tous ceux dont le travail souvent ingrat en a permis la réalisation.

I N T R O D U C T I O N

Ce travail a été accompli au cours de l'année 1968 et 1969 au Service Développement Scientifique, Département Sciences Humaines, de la Compagnie I.B.M. France, sous la direction du Professeur Agrégé J.C. PAGES.

Les objectifs généraux étaient les suivants : il s'agissait, au départ, d'étudier en mathématicien et en informaticien, sur des exemples réels, la portée des méthodes de simulation dans le domaine biomédical. Plusieurs équipes de recherche médicale prennent actuellement conscience du renouvellement que ces méthodes peuvent apporter dans leurs recherches, voire dans les applications cliniques. Il n'existe toutefois guère de méthodologie bien définie à ce sujet. L'étude critique de cette méthodologie, illustrée sur des réalisations concrètes, a été le but principal de ce travail. Nous pensons aussi avoir, à cette occasion, présenté un apport personnel en ce qui concerne une méthode d'estimation des paramètres d'un modèle différentiel (Cf. Chap. III et IV).

Nous avons choisi, pour exposer notre travail, une présentation qui cherche à mettre en évidence la manière dont se pose ce problème de la simulation pour un mathématicien faisant partie d'une équipe de recherche biomédicale. Nous avons, en effet, eu l'occasion pendant plus d'un an de participer à plusieurs réunions de travail dans de telles équipes, et ceci, en plus de l'équipe de base qui a réalisé les exemples décrits dans cette thèse. C'est cette expérience, encore peu répandue en France, dont nous voudrions communiquer l'essentiel.

Parmi les nombreuses méthodes d'inspiration parfois très différente qui rentrent dans le cadre assez vague de la simulation, nous avons choisi, dans ce travail, de n'étudier que celles qui aboutissent

à des modèles continus, dynamiques et déterministes.

Après avoir, dans un premier chapitre, défini cette classe de modèles, en indiquant les raisons de ce choix, nous décrirons quelques exemples de réalisation dans divers domaines de la biologie et de la médecine. Une analyse critique des résultats obtenus permettra de mettre en évidence divers problèmes; en particulier, la nécessité d'adapter les méthodes d'analyse numérique au problème fondamental de l'estimation des paramètres d'un modèle.

Nous exposerons alors les différentes méthodes envisageables et, parmi celles-ci, celle qui a été concrétisée par la définition et la programmation d'un algorithme ainsi que l'analyse des diverses hypothèses faites et des contraintes qu'elle implique.

Nous envisagerons enfin, dans un dernier chapitre, comment ce travail peut déboucher sur une exploitation générale de cette classe de modèles sur le plan de l'informatique.

La conclusion mettra en évidence que les processus biologiques ne constituent qu'un cas particulier des applications de ce travail.

Cette thèse traduit un aspect d'un travail en équipe effectué en étroite collaboration avec C. BEUGAS et P. PARMENTIER. Les apports plus particulièrement dûs à l'un ou à l'autre sont signalés dans le texte.

CHAPITRE I

CHOIX DES MODELES ETUDIÉS

I-1.- PROPRIETES DES SYSTEMES BIOLOGIQUES

I-2.- LES MODELES DE SIMULATION

I-2-1.- *Définition des modèles*

I-2.2;- *Nature des modèles*

I-2.3.- *Choix des modèles étudiés*

I - CHOIX DES MODELES ETUDIES

La multiplicité des systèmes biologiques rend indispensable une sélection préalable. Avant de définir et de justifier le choix établi, nous essaierons de préciser les caractéristiques de ces systèmes et leurs différentes exploitations possibles dont une, la simulation, sera plus amplement développée.

I-1.- PROPRIETES DES SYSTEMES BIOLOGIQUES.

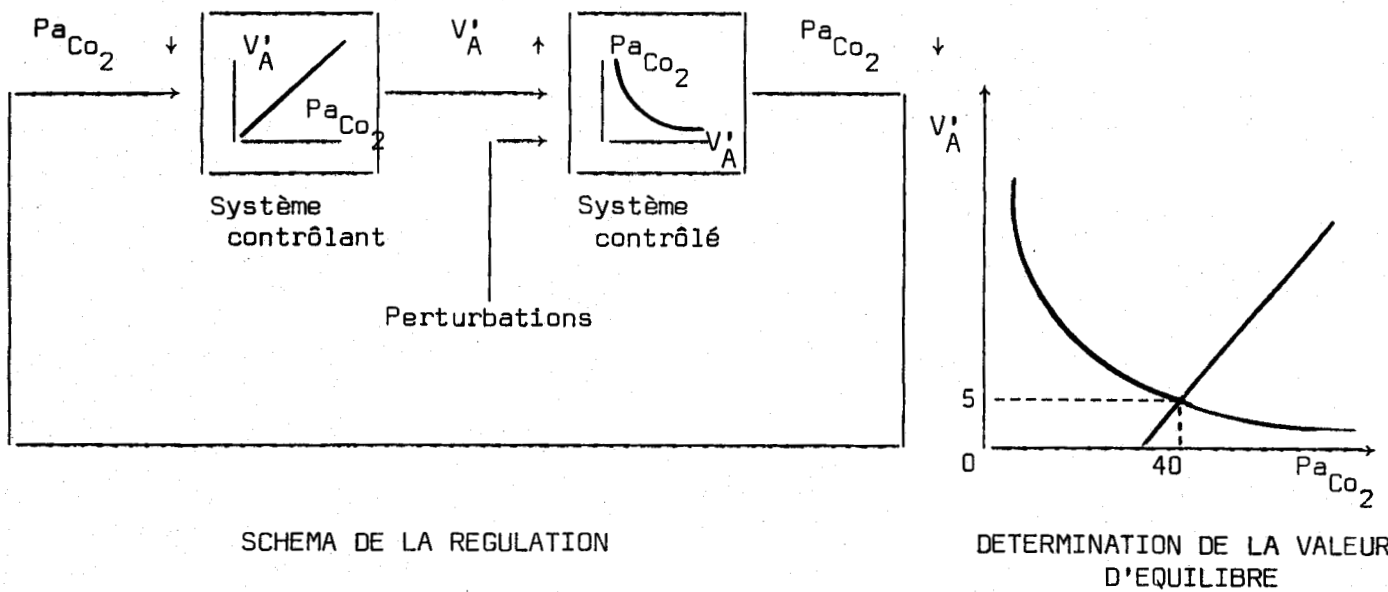
La principale caractéristique d'un système biologique est de nous parvenir en cours d'évolution, contrairement à d'autres systèmes construits en vue d'un objectif donné. On ne peut donc envisager qu'une relation liant les mesures d'entrée aux mesures de sortie de ce système lors d'une épreuve donnée : l'étude de cette "boîte noire" ne sera donc pas orientée vers la conception mais vers la compréhension de la structure du système, c'est-à-dire des lois mathématiques qui en décrivent le fonctionnement.

L'une des difficultés rencontrées lors de l'étude des systèmes biologiques est leur complexité. En effet, ils sont rarement de nature linéaire : il suffit, pour s'en convaincre, de rappeler le modèle d'échanges respiratoires de GRODINS (18) qui nous fournit une loi de variation de la forme :

$$Ca = 0.107(Pa_{CO_2})^{0.415} \quad \text{où} \quad \left\{ \begin{array}{l} Ca \text{ représente la concentration en} \\ \text{dioxyde de carbone dans le sang} \\ Pa_{CO_2} \text{ représente la pression artérielle.} \end{array} \right.$$

Il faudra souvent avoir recours aux procédés classiques de linéarisation pour éviter de telles difficultés, mais les pertes de précision seront parfois gênantes.

Une autre particularité de ces systèmes nous est fournie par les systèmes de contrôle. En effet, ceux-ci ne présentent, dans de nombreux cas, ni signal d'entrée de référence, ni comparateur. La régulation s'effectue par détermination de valeurs d'équilibre à l'intersection de courbes d'état. Considérons, par exemple, la régulation de la concentration en dioxyde de carbone dans le sang; le système contrôlant est constitué par le centre respiratoire médullaire et la partie du système pulmonaire produisant la ventilation alvéolaire V'_A . Le système contrôlé est constitué par la partie du système qui asservit la pression artérielle $P_{a_{CO_2}}$ aux variations de V'_A . Le schéma suivant montre clairement le principe même de cette régulation :



SCHEMA DE LA REGULATION

DETERMINATION DE LA VALEUR D'EQUILIBRE

Signalons enfin que, contrairement aux systèmes technologiques, les systèmes biologiques présenteront rarement une seule sortie pour une seule entrée : il sera plus fréquent de rencontrer plusieurs entrées pour une sortie ou, inversement, plusieurs sorties pour une seule entrée.

Une telle complexité explique le développement tardif de l'étude formelle des systèmes biologiques et le caractère indispensable de la simulation pour une meilleure compréhension de leur structure et de leur fonctionnement.

I-2.- LES MODELES DE SIMULATION.

I-2-1.- Définition des modèles.

La simulation est difficile à définir avec exactitude car elle peut revêtir des aspects très variés. Dans le sens le plus large, nous dirons que la simulation est une technique consistant à construire une représentation appelée "modèle" d'un phénomène réel que l'on se propose d'étudier et à observer le comportement de ce modèle en lieu et place du phénomène étudié : cela revient donc à substituer au système réel étudié un système de nature différente et généralement plus simple mais qui lui soit équivalent à certains points de vue.

En fait, pour distinguer la simulation des autres méthodes de la recherche opérationnelle, il est nécessaire de prendre le terme modèle dans un sens plus large et de ne pas le considérer seulement comme une représentation de la réalité mais aussi comme un système capable de transformer des données connues en des données résultantes exploitables en vue d'un objectif donné.

Un modèle n'est valable que pour une classe d'entrées donnée : il est certain, par exemple, qu'une masse de gelée grise peut constituer un modèle satisfaisant de cerveau dans l'étude des lésions provoquées par certains chocs : les traumatismes constitueront la classe d'entrées considérée et le critère de qualité du modèle sera la façon dont il se comporte vis à vis des chocs par comparaison avec le comportement du cerveau naturel. Mais cette masse de gelée n'a été conçue que pour cet emploi et il serait vain de faire de la physiologie nerveuse, par exemple, avec ce modèle qui serait alors inadapté au but que l'on s'est fixé.

Il est d'autre part fondamental de tenir compte de la portée d'un modèle dans toute étude de simulation. En effet, un modèle est toujours adapté à un type d'exploitation donné et n'est plus valable en dehors des hypothèses qui ont permis son élaboration.

On peut, par exemple, simuler le comportement d'un barrage en négligeant les phénomènes de corrosion dûs aux propriétés chimiques de l'eau. Un tel modèle ne serait alors valable que dans un intervalle de temps donné et ne pourrait être utilisé pour l'étude de l'évolution plus lointaine du barrage.

1-2-1.- Nature des modèles.

Nous parlerons de modèle mathématique dès qu'un phénomène aura été formalisé de façon mathématique, c'est-à-dire dès que les lois mathématiques décrivant son fonctionnement auront été précisées (Un exemple très simple est fourni par le problème du jet de l'aiguille de Buffon qui permet de calculer le nombre π).

Les modèles mathématiques que l'on peut établir peuvent être de plusieurs types :

- continus, lorsque paramètres et variables peuvent prendre des valeurs quelconques; discrets, si ces valeurs ne peuvent être que discrètes;

En fait, l'opposition discret-continu se fait au niveau des concepts et c'est la nature du problème qui déterminera le type de modèle à utiliser. Ainsi, les modèles continus seront utilisés pour la simulation de chaînes de guidage et de pilotage automatique, de servomécanismes et de processus biologiques, alors que les modèles discrets seront mieux adaptés aux études de problèmes de réseaux de transmission, de contrôle de production, d'approvisionnement de stocks, de psychologie de groupe ou de planification financière.

- dynamiques, lorsqu'un phénomène différentiel traduit l'évolution d'un système (modèles de processus chimiques ou biologiques par exemple), statiques dans le cas contraire;
- stochastiques, lorsque des phénomènes aléatoires régissent l'évolution du système (c'est le cas des simulations de files d'attente, par exemple), déterministes dans le cas contraire;

- explicatifs, lorsqu'ils sont associés à une hypothèse de fonctionnement; descriptifs, lorsqu'ils sont définis, par exemple, par des tables de valeurs numériques brutes, ou par les coefficients d'un polynôme.

Cette classification n'est évidemment pas exhaustive : elle permet simplement de mieux situer le problème de la simulation des phénomènes biologiques et de choisir, parmi ces modèles, ceux qui semblent le mieux adaptés à la nature des phénomènes rencontrés.

1-2-3.- Choix des modèles étudiés.

Nous nous intéresserons uniquement, dans ce qui suit, aux modèles continus, dynamiques et déterministes. Certes, l'hypothèse de continuité pourra paraître abusive : nous verrons par la suite dans quels cas elle sera validée. D'autre part, le caractère déterministe de ces modèles n'exclut en aucune façon l'existence de processus aléatoires, tels que le bruit expérimental (cette remarque est essentielle, en particulier pour les études de diffusion de corps radioactifs dans l'organisme). Nous supposerons seulement que les interactions du modèle sont parfaitement définies.

De plus, nous nous attacherons plus particulièrement aux modèles explicatifs : la formalisation de tels modèles fera intervenir des équations aux dérivées partielles, intégrodifférentielles. Nous nous limiterons aux systèmes à constantes réparties, susceptibles d'être décrits par des équations différentielles du type :

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), a) \quad \text{où} \quad \begin{cases} t & \text{est la variable temps} \\ x & \text{représente le vecteur d'état} \\ a & \text{représente un vecteur de paramètres.} \end{cases}$$

Le caractère limitatif de ce choix sera développé dans les exemples qui vont suivre et dont l'élaboration a nécessité une méthodologie particulière et adaptée au type de simulation envisagé.

CHAPITRE II

EXEMPLES DE REALISATIONS

II-1.- ETUDE METHODOLOGIQUE

II-1-1.- Réalisation d'un modèle

II-1-2.- Exploitation sur ordinateur

II-2.- ETUDE DE QUELQUES EXEMPLES

II-2-1.- La spléno-portographie isotopique

II-2-2.- La régulation de la glycémie

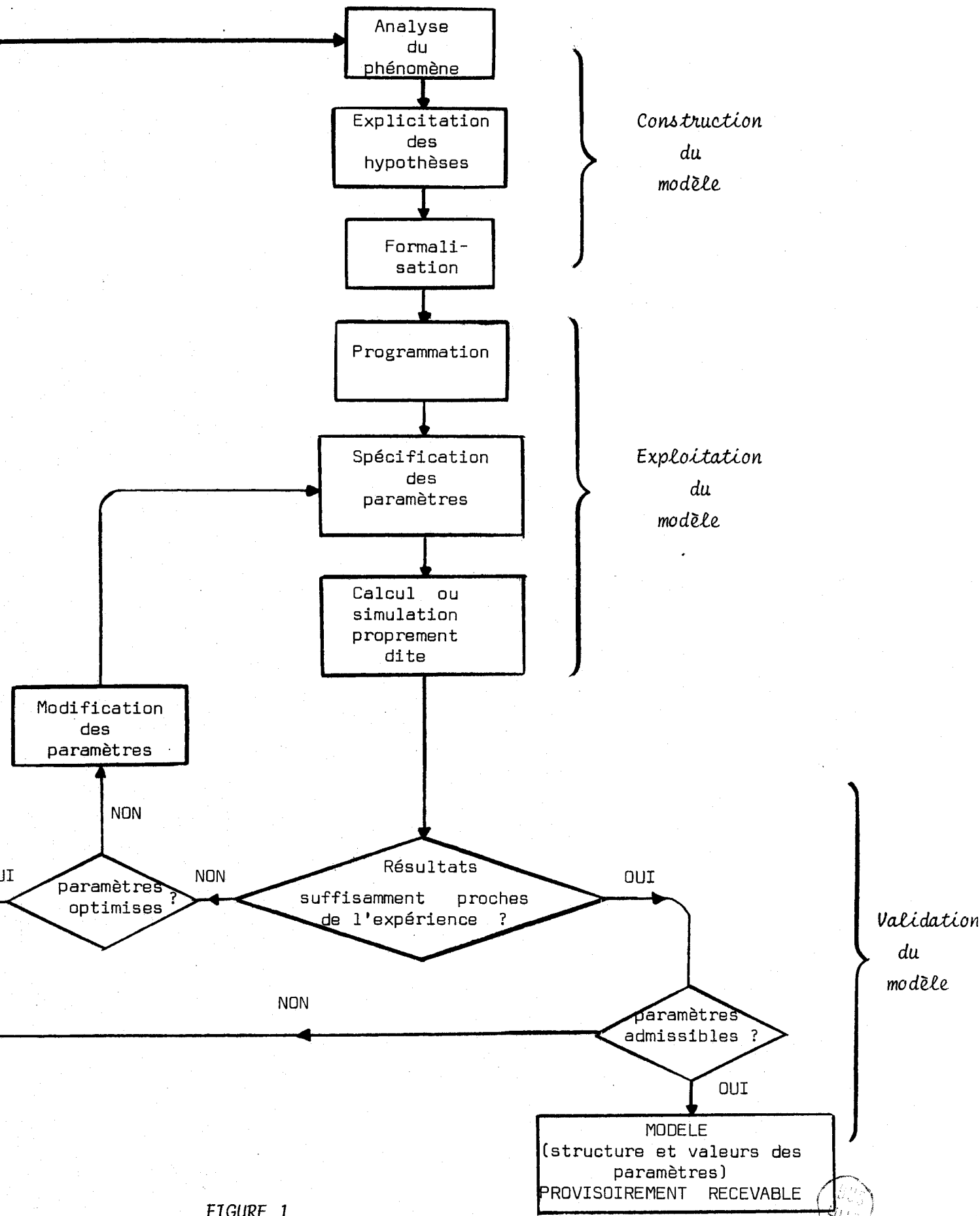


FIGURE 1

Organigramme d'une simulation



II - EXEMPLES DE REALISATIONS

La simulation sur ordinateur d'un phénomène biologique donné, dont le processus est schématisé en figure 1, comporte trois étapes essentielles : les deux premières, réalisation d'un modèle et exploitation systématique sur ordinateur, seront développées sous un angle purement méthodologique; la troisième consiste à établir une comparaison entre résultats théoriques et expérimentaux et sera étudiée au fur et à mesure des exemples proposés, dans lesquels nous essaierons de mettre en évidence l'importance de la méthodologie adoptée.

II-1.- ETUDE METHODOLOGIQUE

II-1-1.- Réalisation d'un modèle.

S'identifiant à la formalisation d'un processus donné, la réalisation d'un modèle peut être entreprise selon deux stratégies différentes : microscopique lorsqu'un système est étudié par le biais du comportement statistique de ses différents composants, macroscopique lorsque la structure logique du système est directement appréhendée. Le type de modèle choisi, la complexité des systèmes biologiques et le nombre de leurs composants imposeront le choix de la seconde stratégie.

Un modèle mathématique ainsi construit doit se présenter sous la forme d'un système d'équations représentant les interactions de différentes variables : cette définition implique deux difficultés de réalisation, l'une au niveau de la nature et des propriétés de ces variables, l'autre au niveau des relations entre ces variables.

La réalisation de tout modèle nécessite en effet la définition, dans une première phase, d'une ou plusieurs variables, dont l'évolution, au cours du temps, permettra de caractériser un phénomène biologique donné.

Comme nous en verrons par la suite un exemple, dans les études compartimentales, ces variables ne correspondent pas nécessairement à une réalité biologique ou physiologique précise : elles seront définies par des propriétés mathématiques et utilisées en tant que fonctions du temps liées à d'autres fonctions par des relations qu'il faudra mettre en évidence.

Soit donc un système biologique caractérisé par plusieurs variables $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$. Des mesures expérimentales ont permis la connaissance de certaines fonctions $x_j : t \rightarrow x_j(t)$ ($j = 1, 2, \dots, q$, avec $q \leq n$) par des méthodes de dosage en continu, par exemple, ou de valeurs discrètes $\{x_i(t_\ell)\}$, $i = 1, \dots, q$ avec $q \leq n$ et $\ell = 1, 2, \dots, k$. La forme la plus générale du modèle mathématique de type continu, dynamique et déterministe représentant l'évolution de ce système sera :

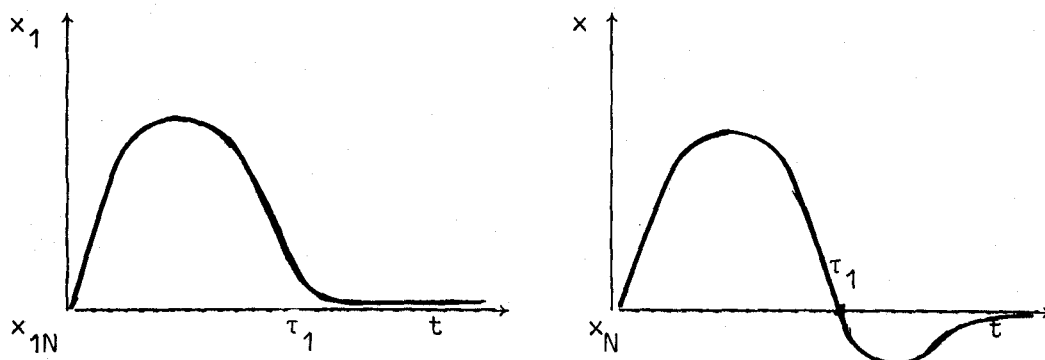
$$\frac{dx_i}{dt} = f(x_i(t), a_j) \quad \begin{array}{l} i = 1, 2, \dots, q \\ j = 1, 2, \dots, p \end{array}$$

ou
$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), a)$$

où $\left\{ \begin{array}{l} x \text{ représente le vecteur d'état} \\ a \text{ est un vecteur de paramètres} \\ t \text{ est la variable temps} \end{array} \right.$

Le travail du mathématicien sera de déterminer, d'après le contexte biologique, la nature et la forme de la fonction f ainsi que la valeur des paramètres a_j . Si certaines variables ne sont pas reliées à des données biologiques directement exploitables, des propriétés mathématiques leur seront attribuées : répartition des flux, élimination exponentielle d'un produit donné, etc... Dans le cas contraire, des données expérimentales permettront parfois de découvrir des relations entre plusieurs variables : l'observation simultanée des deux courbes expérimentales suivantes, par exemple, suggère une expression du type

$$\frac{dx_1}{dt} + ax_1 = b(x - x_N)^+ \quad \text{où : } \left\{ \begin{array}{l} x \text{ représente la glycémie} \\ x_1 \text{ représente l'insuline} \\ x_{1N} \text{ et } x_N \text{ les concentrations au} \\ \quad \quad \quad \text{temps } t = 0 \\ a \text{ et } b \text{ des constantes} \end{array} \right.$$



Malheureusement, dans un grand nombre de cas, les variables ne sont pas toutes accessibles à l'exploration expérimentale : une relation telle que la précédente ne saurait être établie entre l'influx nerveux et l'adrénaline, bien que l'expérience prouve une liaison très étroite entre un stress et l'augmentation de la production en adrénaline. En effet, l'un des deux facteurs ne peut être mesuré et l'autre ne peut l'être que très difficilement.

Notons également qu'une difficulté non moins négligeable est due à l'incertitude pesant sur certaines mesures : lors d'un néphrogramme isotopique, par exemple, l'erreur faite sur les relevés de concentration radioactive au niveau de la vessie est considérable, l'évacuation urinaire se faisant de façon très irrégulière.

Rappelons enfin qu'il faut parfois tenir compte de la nature du sujet expérimental : lors d'une prise de sang sans anesthésie, par exemple, on peut observer chez le chien, par prélèvement plasmatique, une variation brutale de l'hématocrite, alors que ce phénomène, chez l'homme, n'atteint pas un seuil notable. Notons même que les différences de réactions observées entre deux sujets expérimentaux de même nature et placés dans les mêmes conditions peuvent être assez importantes (variabilité biologique).

L'énumération de ces difficultés pourrait être poursuivie. Elle illustre bien les problèmes posés par l'adaptation de structures mathématiques aux phénomènes biologiques.

La réalisation d'un modèle nécessite donc la prise en considération d'un grand nombre de phénomènes spécifiquement biologiques. La vérification de la validité de ce modèle s'effectuera lors de tests permettant de reproduire certaines expériences déjà réalisées et de comparer les réponses du modèle à celles du sujet expérimental : des valeurs numériques seront attribuées aux paramètres intervenant dans les équations du modèle, permettant de passer d'une structure logique à une forme numérique directement exploitable.

Les valeurs numériques de ces paramètres sont parfois définies par l'expérience (demi-vie d'une substance donnée par exemple) mais, dans la plupart des cas, le nombre de tâtonnements nécessaires exclut toute méthode de résolution manuelle : seule la puissance numérique de l'ordinateur permet de résoudre ce problème.

II-1-2.- Exploitation sur ordinateur

Les modèles de type différentiel furent traités, dans une première étape, sur des montages analogiques; leur côté artisanal permettait au chercheur une bonne perception fonctionnelle du phénomène étudié, mais leur rigidité d'emploi restait leur limitation essentielle. L'usage du fer à souder laissa rapidement la place au calculateur analogique, d'utilisation plus souple et de rapidité d'exécution très grande.

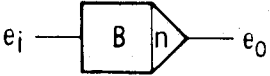
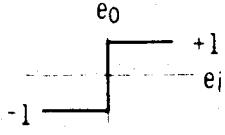
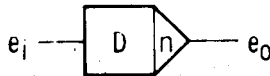
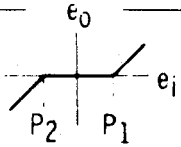
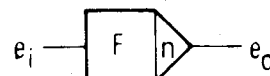
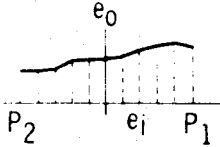
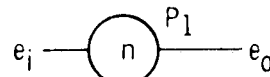
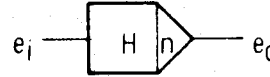
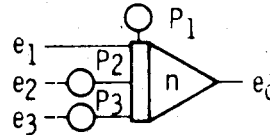
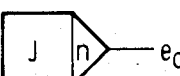
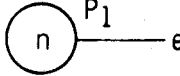

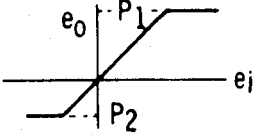
Un tel mode d'exploitation reste cependant insuffisant, le volume des données à absorber étant souvent très important. Il semble plus commode de se tourner vers les méthodes de résolution numériques des équations sur ordinateur, afin de permettre l'exploitation de modèles de taille importante et de faciliter l'introduction des corrections numériques relatives aux paramètres de ces modèles.

Cependant, l'emploi d'un langage général tel que FORTRAN pour le traitement des équations du modèle reste fort peu commode : en effet, une telle solution manque de souplesse pour des travaux de mise au point et de

recherche lorsque des tâtonnements et des essais préalables sont nécessaires (file d'attente pour l'entrée des travaux en ordinateur, correction des erreurs de programmation, analyse des résultats où l'information utile est souvent difficile à retrouver, interprétation, modifications du modèle). Elle exige, d'autre part, une connaissance suffisante des ordinateurs et de la programmation qui n'est pas courante chez les médecins et les biologistes.

C'est la raison pour laquelle se sont développés des programmes qui acceptent, dans un langage simple à utiliser, la définition du problème. Une classe particulière de programmes est celle des simulateurs de calculateurs analogiques qui utilisent une représentation par blocs fonctionnels. De même que le tableau du calculateur analogique relie électriquement des éléments fonctionnels de base (Intégrateurs, sommateurs, etc...), de même le programme superviseur analyse le diagramme et établit des "connexions" entre diverses routines de calcul numérique. Des programmes de ce type, équivalents à des diagrammes analogiques, permettent donc d'associer, à la rapidité de l'analogique, les possibilités du digital.

C'est ce qui nous a poussé à utiliser le langage CSMP (*Continuous System Modeling Program*) (19,20,21,22,23), qui comporte 25 blocs de diagramme différents parmi lesquels : gain, intégrateur, diviseur, relai, générateur de fonctions numériques (Fig. 2, 3, 4). Un des avantages spécifiques de ce langage est qu'il laisse à l'utilisateur la liberté d'adjoindre au diagramme analogique des sous-programmes écrits en FORTRAN, ce qui lui permet de réaliser des fonctions propres à son problème : c'est ce que nous avons fait en réalisant un générateur de retard (voir annexe) dans le premier exemple étudié dans le chapitre suivant. D'autre part, les calculs étant effectués par des méthodes d'intégration numérique (Méthode de RUNGE-KUTTA du 2^o ordre à pas fixe pour le CSMP-1130, d'ordre plus élevé pour le CSMP-360), l'utilisateur n'a pas à se préoccuper des facteurs d'instabilité électronique. Enfin, la mise à l'échelle est grandement facilitée par l'existence de nombres en "virgule flottante" pouvant décrire un domaine beaucoup plus grand

ELEMENT TYPE	LANGUAGE SYMBOL	DIAGRAMMATIC SYMBOL	DESCRIPTION
BANG-BANG	B		
DEAD SPACE	D		
FUNCTION GENERATOR	F		
GAIN	G		$e_o = P_1 e_i$
HALF POWER	H		$e_o = \sqrt{e_i}$ SQUARE ROOT
INTEGRATOR	I		$e_o = P_1 + \int (e_1 + e_2 P_2 + e_3 P_3) dt$
JITTER	J		RANDOM NUMBER GENERATOR BETWEEN ± 1
CONSTANT	K		$e_o = P_1$
LIMITER	L		

n REPRESENTS THE BLOCK NUMBER

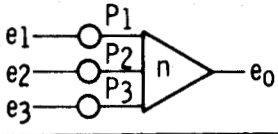

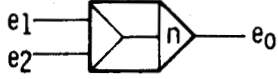
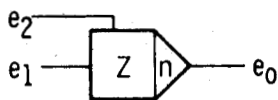
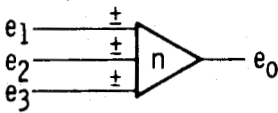
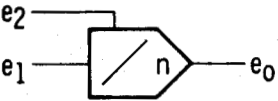
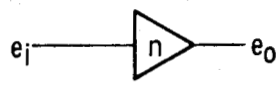
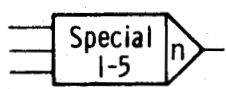


Figure 2

ELEMENT TYPE	LANGUAGE SYMBOL	DIAGRAMMATIC SYMBOL	DESCRIPTION
MAGNITUDE	M		$e_o = \text{ABSOLUTE VALUE } (e_i)$
NEGATIVE CLIPPER	N		
OFFSET	O		$e_o = e_i + P_1$
POSITIVE CLIPPER	P		
QUIT	Q		QUIT (TERMINATE RUN) IF $e_1 > e_2$
RELAY	R		$e_o = \begin{matrix} e_2 & \text{for } e_1 \geq 0 \\ e_3 & \text{for } e_1 < 0 \end{matrix}$
TIME PULSE GENERATOR	T		GENERATES PULSE TRAIN WITH PERIOD EQUAL TO P_1 STARTS WHEN $e_i \geq 0$
UNIT DELAY	U		$e_o = e_i (t - \Delta t/2)$
VACUOUS	V		$e_o \neq f(e_i)$ USED IN CONJUNCTION WITH ELEMENT WYE

n REPRESENTS THE BLOCK NUMBER

Figure 3

ELEMENT TYPE	LANGUAGE SYMBOL	DIAGRAMMATIC SYMBOL	DESCRIPTION
WEIGHTED SUMMER	W		$e_0 = P_1e_1 + P_2e_2 + P_3e_3$
MULTIPLIER	X		$e_0 = e_1e_2$
WYE	Y		LOGICAL BRANCH ELEMENT USED FOR IMPLICIT OPERATIONS
ZERO ORDER HOLD	Z		$e_0 = e_1$ FOR $e_2 > 0$ e_0 UNCHANGED FOR $e_2 \leq 0$
SUMMER	+		$e_0 = \pm e_1 \pm e_2 \pm e_3$ ONLY ELEMENT WHERE NEGATIVE SIGN IS PERMISSIBLE IN CONFIGURATION SPECIFICATION
DIVIDER	/		$e_0 = e_1/e_2$
SIGN INVERTER	-		$e_0 = -e_i$
SPECIAL	1-5		SUBROUTINES SUPPLIED BY USER

n REPRESENTS THE BLOCK NUMBER

Figure 4



que celui attribué aux valeurs des potentiomètres des calculateurs analogiques.

Le traitement sur ordinateur à l'aide de ce langage dépend des terminaux mis à la disposition de l'utilisateur : Dans le cas le plus simple, ce dernier pourra entrer le programme sous forme de cartes perforées; il fournira les valeurs numériques des paramètres du modèle par machine à écrire et obtiendra les courbes sur traceur. Afin de modifier les valeurs numériques fournies, une intervention conversationnelle rapide est prévue par manipulation des clefs du pupitre ; l'utilisateur entre de nouvelles valeurs dès qu'un message lui annonce que l'ordinateur est prêt à recevoir des modifications.

Lorsque l'utilisateur dispose en outre d'un terminal visuel, les possibilités conversationnelles sont bien plus grandes puisqu'il est possible de rentrer, par crayon lumineux, le diagramme cathodique tenant lieu de programme, les blocs dont on désire changer la nature ou la disposition, les paramètres que l'on doit modifier, les temps d'affichage des valeurs de variables désignées par leur numéro de bloc, les pas d'intégration et échelle choisis. Les ajustements de paramètres, les changements de configuration peuvent être ainsi effectués dans des délais de temps raisonnables. Lorsque la courbe obtenue sur l'écran est suffisamment proche de la courbe expérimentale, on pourra en conserver la trace par photographie de l'écran ou, si un support suffisant en software est mis à la disposition de l'utilisateur, par reproduction sur le traceur.

Un tel support permet d'attribuer, avec une très grande rapidité, une série de valeurs numériques aux paramètres du modèle, de vérifier la validité de sa structure et d'établir, dans des conditions optimales, un choix entre plusieurs interprétations d'un même phénomène.

L'utilisation de ce support méthodologique lors de l'étude de quelques cas expérimentaux précis nous a permis d'en apprécier les qualités,

mais également d'en établir une étude critique qui sera la base de ce travail.

II-2.- ETUDE DE QUELQUES EXEMPLES DE REALISATION.

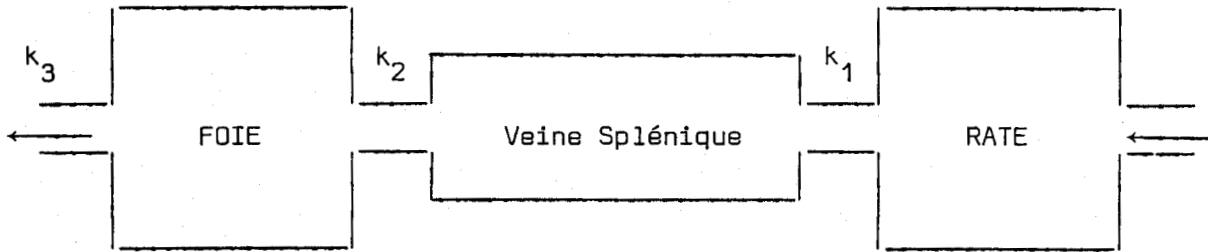
II-2-1.- La splénoportographie isotopique.

La splénoportographie classique consiste à injecter sous pression, dans la rate, 40 à 60 cm³ d'un liquide opacifiant, et à prendre une série de radiographies au niveau de la circulation porte. Malheureusement, une injection sous pression de plusieurs dizaines de cm³ dans une rate souvent fragilisée n'est pas sans danger.

Dans la splénoportographie isotopique, l'injection n'est que de 1 cm³ environ de sérum albumine humaine marquée à l'iode 131 (ce qui correspond à 75 microcuries). On place trois sondes externes localisées sur la rate (zone d'injection), le foie (circulation porte) et la région sous-clavière (circulation systémique) (figures 5 et 6 en annexe). Après passage par un intégrateur, on obtient sur papier les trois courbes correspondantes (figure 7 en annexe). Cet examen est sans danger pour la rate (injection d'un volume faible), pour l'organisme (radioactivité très faible) et pourra être répété.

II-2-1-1.- Modèle ouvert. Au vu de ces courbes, et d'après le contexte physiologique, il a semblé intéressant d'étudier le cas où la dilution s'effectuerait selon un mode compartimental et où le système considéré serait formé de 3 compartiments, nommés rate, veine porte et foie, le passage de la substance marquée d'un compartiment à un autre s'effectuant par décroissance exponentielle. Ces compartiments étant organisés séquentiellement, comme leurs homologues anatomiques, le système est de type ouvert : le premier communique avec le second, le second avec le troisième, lui-même en communication avec l'extérieur :

.../...



On supposera que le système ne comporte ni boucle, ni échange : il s'agit donc bien d'un système ouvert dans les limites de la durée de l'expérience.

La réalisation du modèle mathématique à partir du modèle physique précédent s'effectuera de la façon suivante :

Soient m_1 , m_2 et m_3 les masses de substances radioactives présentes respectivement dans les compartiments 1, 2 et 3.

Soient C_i les concentrations et V_i les volumes de ces compartiments ($i = 1, 2, 3$).

1 - Compartiment splénique

$$\begin{aligned} dm_1 &= -k_1 m_1 dt \\ \text{ou} \\ dC_1 &= -k_1 C_1 dt . \end{aligned}$$

Soit encore, en désignant par C_0 la concentration du liquide injecté :

$$C_1 = C_0 e^{-k_1 t} .$$

Le graphe de C_1 devra donc représenter la courbe obtenue au niveau de la sonde splénique.

2 - Compartiment portal

$$dm_2 = - dm_1 - k_2 m_2 dt$$

$$dm_2 = + k_1 m_1 dt - k_2 m_2 dt$$

ou

$$V_2 dC_2 = k_1 V_1 C_1 dt - k_2 V_2 C_2 dt$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 \frac{V_1}{V_2} C_1 - k_2 C_2$$

$$C_2 = \frac{k_1 V_1 C_0}{V_2 (k_2 - k_1)} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

3 - Compartiment hépatique

$$V_3 dC_3 = k_2 V_2 C_2 dt - k_3 C_3 V_3 dt$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_2 C_2 \frac{V_2}{V_3} - k_3 C_3$$

après résolution :

$$C_3 = \frac{C_0 k_2 k_1 V_1}{V_3 (k_2 - k_1)} \left[\left(\frac{e^{-k_1 t}}{k_3 - k_1} - \frac{e^{-k_2 t}}{k_3 - k_2} \right) - \left(\frac{1}{k_3 - k_1} - \frac{1}{k_3 - k_2} \right) e^{-k_3 t} \right]$$

D'après les courbes expérimentales obtenues, les coefficients qui semblaient convenir étaient :

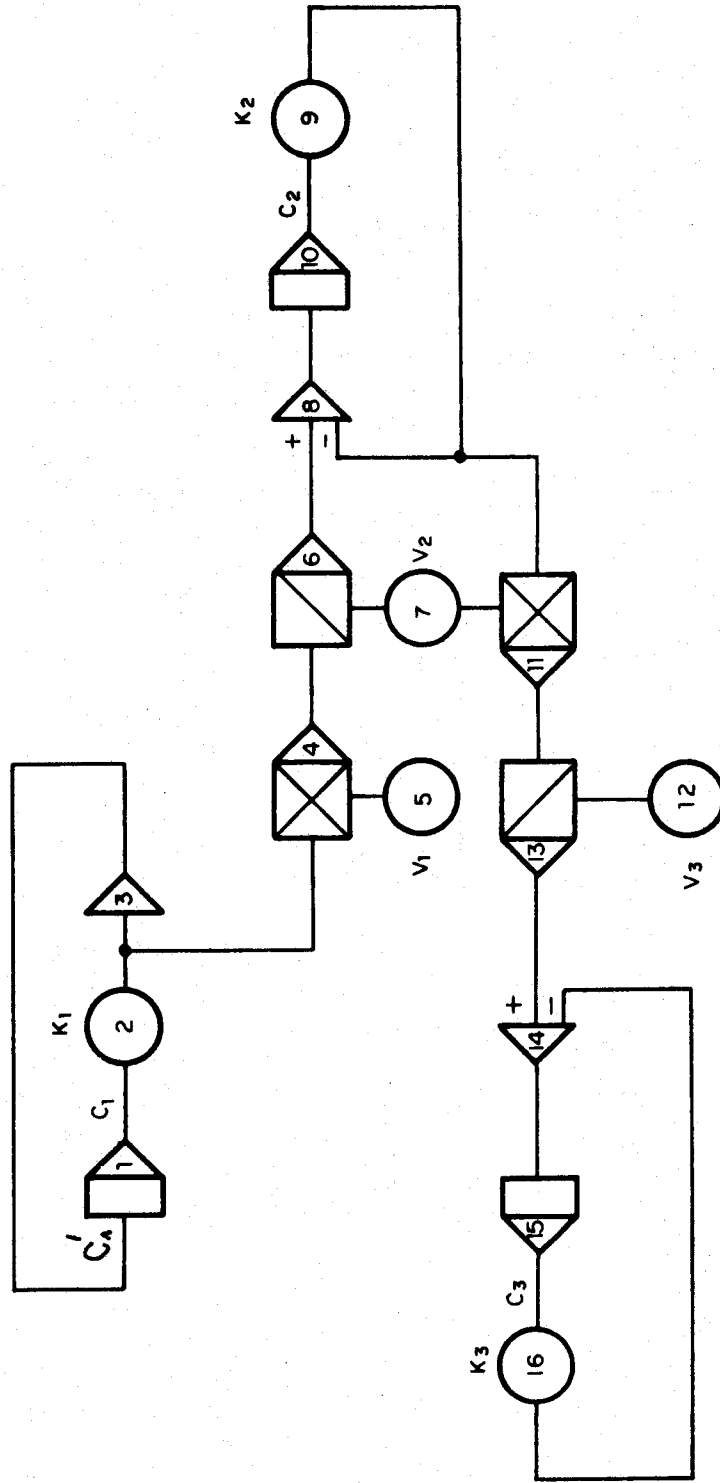
$$k_1 = 0,3$$

$$k_2 = 0,6$$

$$k_3 = 0,8$$

Le modèle mathématique ainsi défini a été programmé en CSMP (Fig. 8) et est passé en machine avec les valeurs indiquées pour k_1 , k_2 et k_3 , en attribuant des volumes de 300 cm^3 pour la rate, de 60 cm^3 pour la veine porte et la veine splénique et de 800 cm^3 pour le foie.

DIAGRAMME DE SIMULATION CSMP/1130
 DE LA SPLENO-PORTOGRAPHIE ISOTOPIQUE
 MODELE OUVERT



BUS
LILLE

Figure 8

Les courbes obtenues ont l'allure générale des courbes réelles mais présentent de grosses imperfections :

- Le compartiment 1 (Rate) est représenté par une décroissance parfaitement exponentielle alors que l'observation nous montre une courbe légèrement en cloche; le maximum d'amplitude n'est pas immédiatement atteint mais seulement au bout d'une seconde et demi. Il existe donc, au niveau du compartiment splénique, une dilution du liquide provenant d'un autre compartiment, qui traduit le fait que les capillaires sinusoidaux de la rate ne constituent pas "une chambre de mélange" parfaite. Nous l'appellerons, pour simplifier, le "compartiment seringue".

- La courbe hépatique n'a pas le léger retard par rapport à la courbe splénique que l'on observe cliniquement. Elle met environ 6 secondes pour atteindre son maximum d'amplitude, contre 3 secondes réellement observées. Elle décroît beaucoup trop lentement; le décalage entre maximum hépatique et maximum splénique est 2 à 3 fois trop élevé.

- Ce modèle ne tient aucun compte de l'effet de recirculation.

- Il n'existe pas de courbe correspondant à la région sous-clavière.

- Par contre, les amplitudes relatives des différentes courbes restent dans les mêmes proportions.

Certains de ces défauts pourraient être supprimés en agissant sur les coefficients k_1 , k_2 , k_3 ; mais nous avons voulu tout de suite passer à un modèle plus complet, qui pourrait rendre compte de la recirculation.

Notons qu'un modèle électronique (figure 9) du même type a été élaboré par P. PERRIN et Ch. SCHULLER (C.H.U. COCHIN, Paris) : Dans ce

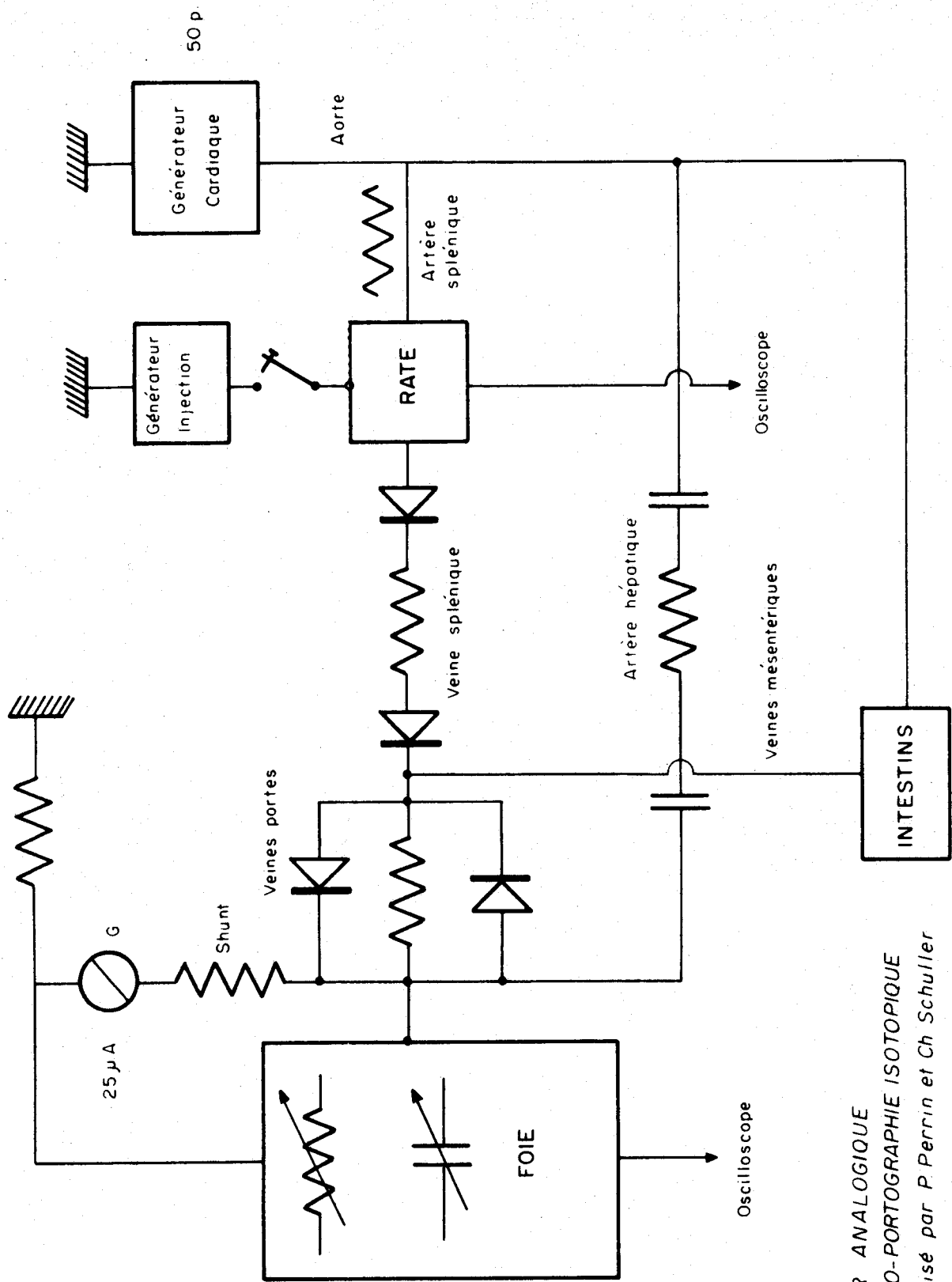


Figure 9



**SIMULATEUR ANALOGIQUE
DE SPLÉNO-PORTOGRAPHIE ISOTOPIQUE**
Réalisé par P Perrin et Ch Schuller

C.H.U. Cochin

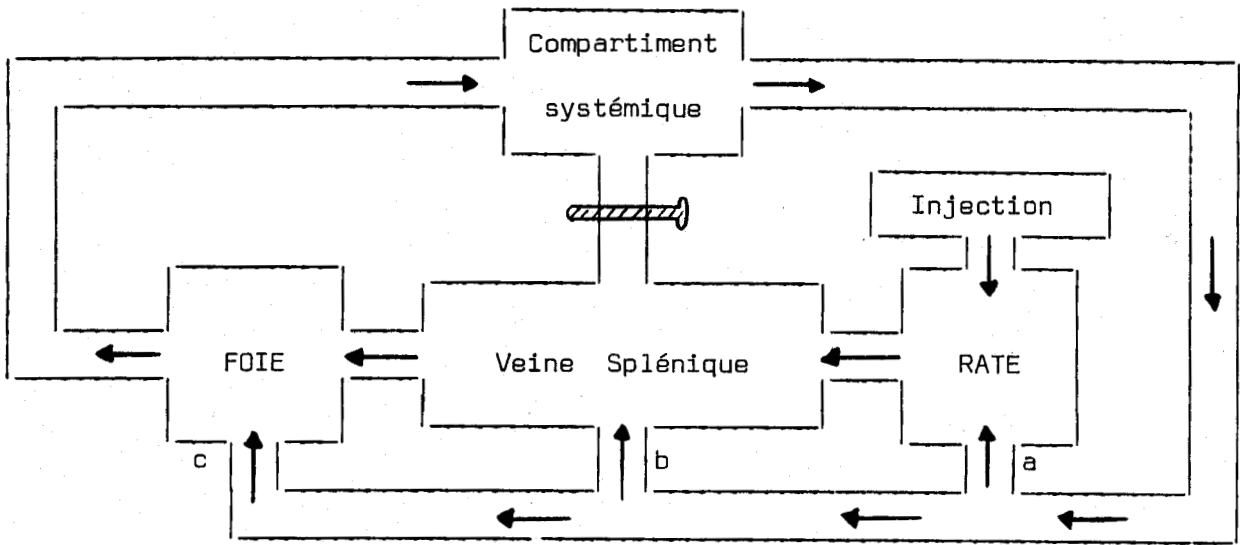
modèle, chaque veine est considérée comme une résistance et un amortisseur d'oscillation (cardiaque) et chaque organe comme un condensateur (charge et décharge exponentielle); le coeur est un générateur et l'injection est simulée par une tension en palier.

Les résultats sont sensiblement les mêmes que ceux qu'a fournis le modèle mathématique.

II-2-1-2.- Modèle fermé. Nous avons imaginé un système qui, en plus des 3 compartiments précités, comporterait un compartiment baptisé "seringue" et un cinquième compartiment dit "systémique", communiquant avec le troisième et éventuellement avec le second (shunt du foie par anastomose porto-cave) et qui aurait pour sortie (suivant les pourcentages a, b, c) les compartiments splénique, portal et hépatique (pour simuler respectivement le retour par l'artère splénique, les veines mésentériques, l'artère hépatique. La somme (a+b+c) est différente de 100 % du fait de la circulation dans les membres, la tête, etc..., c'est-à-dire qu'une partie est considérée comme restant dans le compartiment 4 (environ 60 %), la partie recirculée (environ 40 %) se répartit comme suit : 50 % pour l'artère hépatique, environ 15 % pour l'artère splénique, et 35 % pour les veines mésentériques.

Le volume du compartiment "systémique" a été pris égal au complément à 5 litres de la somme des autres, soit 3,840 litres.

.../...



En adoptant des notations identiques à celles que nous avons utilisées dans l'étude du modèle ouvert, nous pouvons former un modèle mathématique à partir de ce modèle physique en explicitant l'expression des quantités de substance marquée au niveau des différents compartiments :

Seringue

$$dC_0 = -k_0 C_0 dt$$

Rate

$$dm_1 = -k_1 m_1 dt + k_0 m_0 dt + ak_5 m_4 dt$$

$$V_1 dC_1 = -k_1 V_1 C_1 dt + k_0 V_0 C_0 dt + ak_5 V_4 C_4 dt$$

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 C_1 + k_0 \frac{V_0}{V_1} C_0 + ak_5 \frac{V_4}{V_1} C_4$$

Veine porte

$$dm_2 = k_1 m_1 dt - k_2 m_2 dt + k_4 m_2 dt + bk_5 m_4 dt$$

$$V_2 dC_2 = k_1 C_1 V_1 dt - k_2 C_2 V_2 dt + k_4 V_2 C_2 dt + bk_5 C_4 V_4 dt$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 \frac{V_1}{V_2} C_1 - (k_2 + k_4) C_2 + bk_5 \frac{V_4}{V_2} C_4$$

Foie

$$dm_3 = k_2 m_2 dt + ck_5 m_4 dt - k_3 m_3 dt$$

$$V_3 dC_3 = k_2 C_2 V_2 dt + ck_5 C_4 V_4 dt - k_3 V_3 C_3 dt$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_2 \frac{V_2}{V_3} C_2 + ck_5 \frac{V_4}{V_3} C_4 - k_3 C_3$$

Systeme

$$dm_4 = k_4 m_2 dt + k_3 m_3 dt - dk_5 m_4 dt$$

$$V_4 \frac{dC_4}{dt} = k_4 V_2 C_2 + k_3 V_3 C_3 - dk_5 V_4 C_4$$

$$\frac{dC_4}{dt} = k_4 \frac{V_2}{V_4} C_2 + k_3 \frac{V_3}{V_4} C_3 - dk_5 C_4$$

L'expérimentation du modèle CSMP correspondant donne des résultats plus satisfaisants; toutefois, on ne peut obtenir ni le décalage entre les courbes, ni les oscillations dûes à la recirculation.

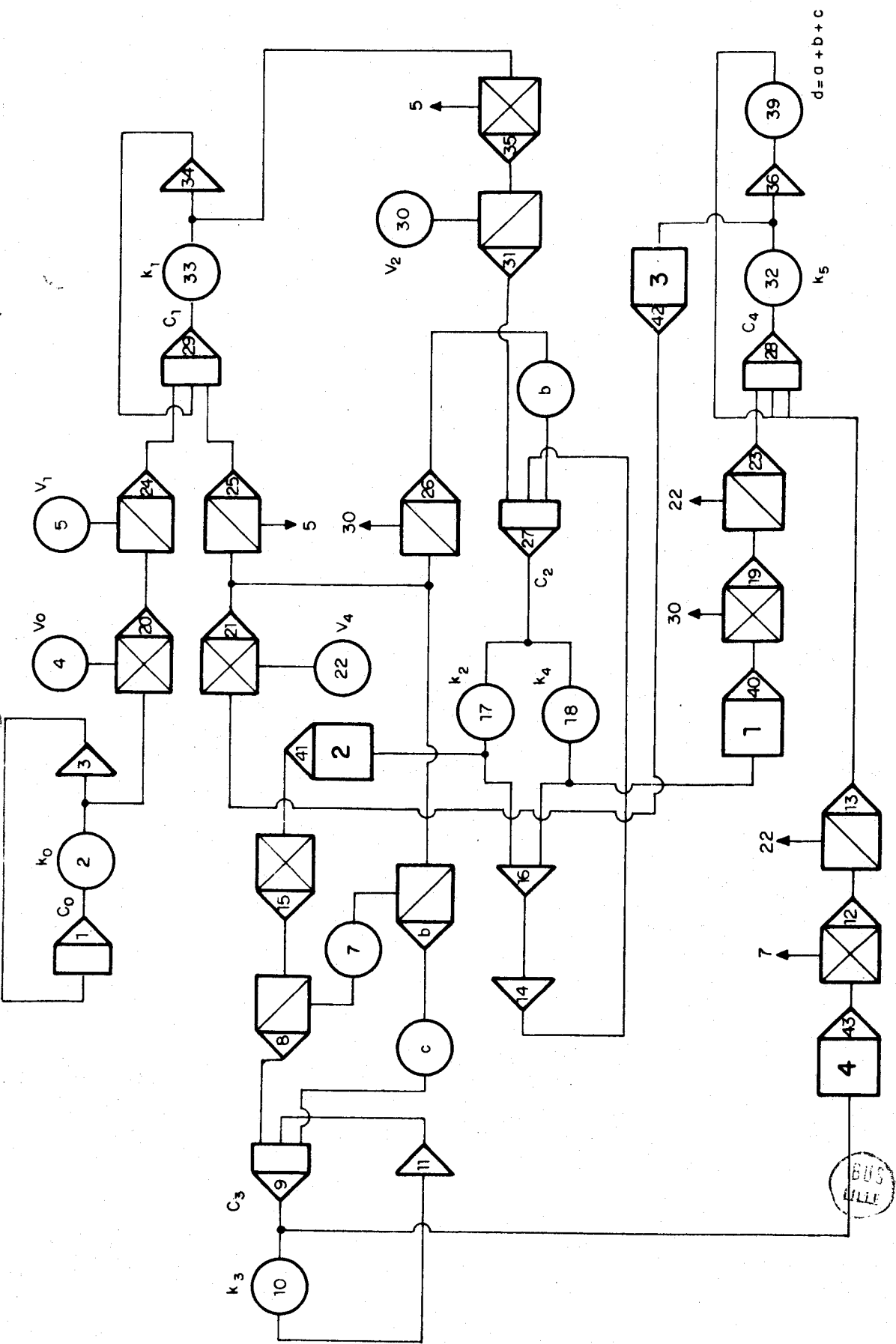
Pour y remédier, nous avons construit quatre blocs retards à partir des blocs spéciaux (annexe 1). Ces blocs ont été placés :

- entre les compartiments 2 et 3 ; le retard ainsi introduit dans les veines spléniques et porte est d'environ une à deux secondes.
- entre le foie et le compartiment systémique, le retard introduit est d'environ 5 secondes.
- entre le compartiment systémique et les autres compartiments (retard à la recirculation) : environ 8 secondes.

Il convient de remarquer que, sur le plan physiologique, l'existence réelle de ces retards semble ne faire aucun doute. Il faut d'ailleurs noter que l'on serait conduit très naturellement à les introduire même sans faire appel à certains renseignements physiologiques. Il n'y aurait en effet aucun espoir de retrouver le phénomène en négligeant ces retards. Ceci est assez rassurant pour la validité des méthodes de simulation qui peuvent parfois donner l'impression que bien des modèles finiraient par simuler le même problème.

L'exploitation du diagramme CSMP ainsi complété (figure 10) a nécessité certaines corrections numériques.

L'activité spécifique dans la seringue a été prise égale à 75000



$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 \frac{C_1}{V_1} - (k_2 + k_4) \frac{C_2}{V_2} + b k_5 \frac{V_4}{V_3} \frac{C_4}{V_2}$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_2 \frac{C_2}{V_3} + c \frac{V_4}{V_3} \frac{C_4}{V_3} - k_3 \frac{C_3}{V_3}$$

$$\frac{dC_4}{dt} = k_4 \frac{V_2}{V_4} \frac{C_2}{V_4} + k_3 \frac{V_3}{V_4} \frac{C_3}{V_4} - d k_5 \frac{C_4}{V_4}$$

$$\frac{dC_0}{dt} = -k_0 C_0$$

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 \frac{C_1}{V_1} + k_0 \frac{V_0}{V_1} C_0 + a k_5 \frac{V_4}{V_1} \frac{C_4}{V_1}$$

Figure 10

microcuries par litre (150 microcuries injectées pour 2 cm³). Les valeurs suivantes ont été adoptées :

$$k_1 = 0,5 \text{ s}^{-1} \quad k_2 = 0,6 \text{ s}^{-1} \quad k_3 = 0,75 \text{ s}^{-1} \quad k_4 = 0 \quad k_5 = 0,9 \text{ s}^{-1}$$

Les résultats de la simulation traduisent bien le retard à la recirculation. Nous avons, pour le foie, une très nette reprise entre 10 et 15 secondes après l'injection ; le compartiment 4, "systémique", qui correspond à la sonde sous-clavière, accuse un retard de 2 à 2,5 secondes.

Après comparaison avec les courbes expérimentales, les constantes furent modifiées comme suit :

- | | |
|---|------------------------------|
| * Montée trop rapide dans la rate et surtout descente trop rapide | $k_1 = 0,325$ au lieu de 0,5 |
| * Foie trop résistant | $k_3 = 0,8$ au lieu de 0,75 |
| * Montée de la courbe de recirculation un peu rapide | $k_5 = 0,75$ au lieu de 0,9 |

Ceci permet en plus de gagner en amplitude pour les recirculations consécutives.

La nouvelle simulation ainsi obtenue était meilleure mais l'amplitude dans le compartiment hépatique retombait à un niveau trop bas avant de reprendre avec la recirculation : il a donc fallu réduire le retard dans le compartiment systémique de 14 secondes à 8 secondes et le coefficient k_5 est repassé de 0,325 à 0,5 .

Les figures 11, 12, 13, 14 et 15 (voir en annexe), pour un sujet supposé normal, montrent que :

- pour le compartiment splénique, on a une montée très rapide, avec décroissance tout à fait conforme aux examens cliniques, la recirculation est faible du fait du faible pourcentage repassant par la rate (celle-ci pourrait être augmentée en jouant sur a).

- pour le compartiment hépatique, la courbe, retardée d'une seconde par rapport à la première, est d'amplitude inférieure. La décroissance est moins rapide jusqu'au 1/10 environ de son amplitude maximale et reprend 16 secondes environ après l'injection, suivant une courbe beaucoup plus plate dont l'amplitude se stabilise rapidement.
- pour la courbe systémique, elle subit le retard de 3,5 à 4 secondes constaté cliniquement : son maximum est nettement moins pointu que les autres et son amplitude se stabilise également assez rapidement après 1 ou 2 oscillations se situant environ aux 2/3 de l'amplitude maximale initiale.

Bien que le compartiment systémique ne soit pas exactement l'analogue de la région sous-clavière, la courbe observée est tout à fait comparable aux courbes obtenues expérimentalement.

II-2-1-3.- Conclusion. La formalisation du phénomène biologique étudié a permis l'obtention de courbes approchant très bien les courbes expérimentales. Cette ressemblance resterait pourtant d'un intérêt limité si d'autres prolongements n'avaient été envisagés.

1 - Avec le même modèle : On a la possibilité d'étudier les conséquences circulatoires de certaines anomalies hépatiques. En effet, on peut, en modifiant k_2 et k_3 , accroître ou diminuer la résistance du foie et simuler ainsi un foie pathologique ou une veine porte obstruée, et étudier les réactions que cela provoque au niveau du modèle. On peut alors envisager de simuler, sur ce modèle, une anastomose portocave (k_4 différent de zéro) plus ou moins importante et d'en étudier les effets sur la circulation.

2 - Avec un modèle plus élaboré : On constate sur certaines courbes cliniques un amortissement très rapide de l'amplitude jusqu'à un niveau constant (en particulier sur la courbe hépatique). Deux hypothèses peuvent être émises à cet égard :

- la sensibilité de la sonde : en effet, le bruit de fond (50.000 coups par seconde) ne permet pas d'avoir la précision voulue au dessous d'un certain niveau.
- la fixation de la substance radioactive sur certains organes (comme le foie) suivant un processus complexe qu'il faudrait aussi simuler et intégrer au modèle.

Il serait même possible de tenir compte de l'élimination rénale qui, même dans le temps très court de 2 ou 3 périodes de recirculation, peut-être suffisamment importante pour ne pas être négligée.

Partant d'un modèle d'abord très simple, on voit donc comment le jeu des hypothèses et des observations permet de corriger le schéma initial. Cette phase de modification est la plus intéressante dans la construction du modèle car elle soulève un grand nombre de problèmes relatifs à la conception même du phénomène biologique.

On peut, en outre, remarquer les facilités apportées par l'ordinateur et le CSMP dans l'exploitation des modèles proposés. Il convient cependant de faire une légère restriction : on ne peut nier l'influence de la nature du phénomène étudié sur les difficultés rencontrées au niveau de son étude. Or, dans le cas présent, la diffusion de l'élément radioactif à travers l'organisme est le seul phénomène pris en considération : pas d'action chimique parasite, pas de problème fonctionnel. On peut donc se demander si un phénomène plus complexe n'aurait pas rendu plus difficile l'exploitation par le CSMP des modèles proposés.

L'exemple suivant a permis de résoudre ce problème : certains systèmes biologiques complexes ne peuvent être abordés d'une façon aussi simpliste et nécessitent, pour la réalisation d'un modèle, une étude approfondie du rôle de leurs différents composants. Se poseront alors les

problèmes de représentativité et de finalité d'un modèle.

II-2-2.- La régulation de la glycémie.

Lors des épreuves d'hyperglycémie provoquée (par ingestion de 50 g environ de glucose), on peut observer, par des prises de sang espacées régulièrement dans le temps, les variations de concentration en glucose présent dans le sang : la glycémie s'élève, puis redescend, tout en restant supérieure à sa valeur normale (soit 0,7 g/l environ), durant deux heures et parfois plus. Elle descend ensuite en dessous de la normale puis paraît se stabiliser après quelques oscillations.

Avant de réaliser un modèle représentant cette régulation glycémique, il semble indispensable de préciser les notions biologiques nous ayant permis la formalisation du phénomène.

II-2-3.- Aspect biologique.

La glycémie de l'homme est une constante physiologique dont les variations au cours du nyctémère sont de faible amplitude. Cette constante résulte d'un équilibre entre apports et utilisation du glucose, équilibre contrôlé par divers éléments tels que facteurs hépatique et pancréatique, et secondairement par les facteurs neuro-endocriniens dont les modalités d'action ne sont pas toujours très bien connues.

Cette régulation se surimpose au simple jeu de facteurs physico-chimiques élémentaires dont l'intervention peut être mise en évidence dans des conditions expérimentales très particulières (par hépatectomie et pancréatectomie).

1 - Les variations physiologiques de la glycémie. Le glucose libre représente la presque totalité des glucides présents dans le sang. Son taux physiologique est inférieur à 1 g/l : la méthode du glucose oxydase donne des valeurs comprises, à jeun, entre 0,5 et 0,7 g/l. Les variations de la glycémie au cours du nyctémère sont la conséquence :

a) de l'apport de glucose par l'alimentation : les glucides ingérés sont transformés au niveau intestinal en sucres simples et transportés jusqu'au foie par la veine porte pour y être stockés. Le glucose passe temporairement dans la circulation générale, ce qui provoque une élévation modérée de la glycémie. C'est cette dynamique qu'étudie la courbe d'hyperglycémie provoquée au glucose administré per os où l'élévation glycémique ne dépasse guère 0,3 g/l et de durée moyenne comprise entre 2 et 3 heures.

b) de l'utilisation du glucose par les tissus : les cellules de l'organisme (cérébrales et autres) vivent du glucose présent dans le sang et provoquent donc un abaissement de la glycémie. Lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, la disparition du glucose est le fait d'une utilisation (par oxydation) accrue et aussi d'une mise en réserve du glucose par le foie sous forme de glycogène et d'une captation par le tissu musculaire (peut-être même les espaces interstitiels ont-ils un rôle dans cette disparition). C'est l'ensemble de ces facteurs qu'apprécie la portion descendante de la courbe d'hyperglycémie provoquée per os.

En contrepartie, la diminution de la glycémie sera compensée par la libération du glucose provenant de la lyse du glycogène du foie et par d'autres facteurs que nous étudierons par la suite.

2 - Le rôle du foie. Ainsi le foie joue, dans cette régulation, un rôle essentiel par stockage ou libération du glucose selon les besoins de l'organisme.

Le glycogène hépatique provient de la transformation du glucose par le foie, mais aussi de la synthèse de certains acides aminés, du glycérol et de certains acides gras (néoglycogénèse). Ce glycogène est lui-même transformé en glucose qui peut passer dans la circulation générale. Cette libération est réglée, semble-t-il, par la glycémie : l'hyperglycémie provoquée est en effet accompagnée d'une diminution du débit de glucose dans les veines sus-hépatiques.

3 - Le rôle du pancréas. Deux substances produites par le pancréas interviennent dans la régulation de la glycémie :

a) l'insuline, dont la sécrétion est déclenchée par une hyperglycémie. Cette substance protéique provenant des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas joue un rôle hypoglycémiant important : la pancréatectomie provoquera des troubles diabétiques chez l'homme. Le rôle de l'insuline s'explique par ses propriétés de stimulation de l'oxydation et de la transformation en glycogène et en acides gras du glucose : l'insuline accroît en effet considérablement la captation du glucose par le muscle et favorise la lipogénèse, surtout au niveau du tissu adipeux.

La sécrétion d'insuline est fonction de la glycémie : l'élévation du glucose sanguin est le stimulant de la sécrétion des cellules β ce qui explique en partie la phase descendante de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

b) le glucagon, localisé au niveau des cellules α du pancréas. Cette substance déclenche une hyperglycémie par glycogénolyse au niveau du foie. Sa sécrétion semble être également fonction de la glycémie, mais sans doute sous contrôle de l'hypophyse et du cortex surrénal.

4 - Le rôle des glandes endocrines et du système nerveux.

a) les hormones thyroïdiennes (qui accélèrent la traversée intestinale des sucres), l'hormone somatotrope, ou hormone de croissance (qu'augmente la glycogénolyse et la néoglycogénèse) et les corticostéroïdes (qui favorisent la néoglycogénèse) semblent avoir un rôle hyperglycémiant moins important cependant que celui de l'hormone de la médullo-surrénale.

b) l'adrénaline. Son injection provoque une élévation de la glycémie et éventuellement une glucosurie. Cette action est due à une augmentation de la glycogénolyse dans le foie et les muscles. Sa sécrétion obéit à une commande nerveuse : ainsi s'expliquent l'hyperglycémie et la

glycosurie d'origine émotionnelle. Le mécanisme neuro-hormonal ne jouera qu'en cas d'urgence dans la régulation de la glycémie; les autres, par contre, interviennent de façon permanente.

5 - L'autorégulation chimique. En fait, ces mécanismes ne font qu'accélérer un phénomène de régulation qui finirait par se produire par la loi d'action de masse mais au bout d'un temps incompatible avec les nécessités de l'organisme. Cette autorégulation ne pourra être mise en évidence que dans des conditions très particulières.

6 - Le rôle du rein. Lorsque l'organisme est débordé par une arrivée secondaire de glucose, la soupape de sûreté rénale entre en action : le glucose, normalement filtré par le glomérule, puis réabsorbé par le tube proximal, ne subit plus une réabsorption suffisante et passe dans l'urine définitive. Ceci se produit au dessus d'un niveau glycémique (de l'ordre de 1,80 g/l) appelé seuil rénal. Cette fuite rénale s'oppose donc mécaniquement à une ascension trop élevée de la glycémie.

Ainsi, par un mécanisme complexe, l'organisme permet d'assurer un niveau glycémique relativement constant. L'apport de glucose est, rappelons-le, un nutriment indispensable aux tissus : aussi cette régulation glycémique est-elle fondamentale et ses troubles, considérés comme graves, n'ont pu être limités que très récemment.

II-2-4.- Aspect méthodologique.

La régulation de la glycémie nous a paru offrir un exemple intéressant de simulation car il s'agit d'un système biologique régulé dont l'évolution dynamique est soumise à des perturbations intérieures et extérieures : dans de tels systèmes, où le nombre des variables qui interagissent est relativement grand, une solution manuelle du problème est exclue et l'aide d'un calculateur indispensable.

Le modèle que nous avons utilisé ici correspond à un système

régulé classique où la régulation est linéaire et où la variable régulée est asservie à une valeur fixe prédéterminée. Une fois sa structure définie, le comportement du système dépend des valeurs données aux paramètres, lorsqu'il est soumis à une perturbation.

Dans cette méthode de simulation, toutes les variables choisies représentent des écarts par rapport à la valeur de repos (ou d'équilibre) statique, c'est-à-dire à sa valeur en l'absence de perturbations. En conséquence, au temps $t = 0$, et pour t tendant vers l'infini, ces variables sont toutes nulles; cela ne veut pas dire que, dans ces conditions, le système est totalement inactif, mais simplement que les variables prennent leur valeur normale correspondant au régime non perturbé, puisque les écarts par rapport à ces valeurs sont nuls.

II-2-5.- Modèle mathématique.

Différents modèles de la régulation glycémique ont été réalisés jusqu'à ce jour. La plupart d'entr'eux ont été utilisés pour la classification des courbes expérimentales (séméiologie paramétrique). Ils ont été réalisés par V.W. BOLIE (12) (Modèle linéaire de 2 équations à 2 variables) A. ACKERMAN (1) (même type de modèle), E. CERASI (13) (simulation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse lors d'un flash suivi d'une perfusion prolongée, modèle non linéaire de 3 équations à 3 variables), Y.G. ANATOMOV (2) (modèle linéaire de 6 équations à 6 variables). Les réalisations les plus performantes semblent être celles de L.E. WOLAVER (34) (modèle de 4 équations à 4 variables, non linéaire, comportant 2 compartiments glucose et 2 compartiments insuline) et de P. PARMENTIER (27) (10 équations, non linéaire).

Le modèle mathématique proposé ici ne tient compte que des facteurs essentiels de la régulation glycémique et néglige dont l'action du glucagon, des hormones thyroïdiennes, de l'hormone somatotrope et des glucocorticoïdes.

L'écriture des équations différentielles, dont les paramètres caractérisent les diverses fonctions concernées, a été effectuée en considérant successivement le rôle joué par chaque organe (voir schéma fonctionnel, fig. 16) au cours de la régulation :

1 - Variation de la concentration en glucose dans la veine porte.

L'introduction de glucose dans l'estomac augmente la concentration en glucose dans la veine porte. L'absorption est effectuée au niveau intestinal à un taux constant. D'autre part, le débit sanguin de la veine porte au niveau du foie diminue la variation de concentration. On déduit de ces deux hypothèses l'équation différentielle suivante, en tenant compte de la recirculation :

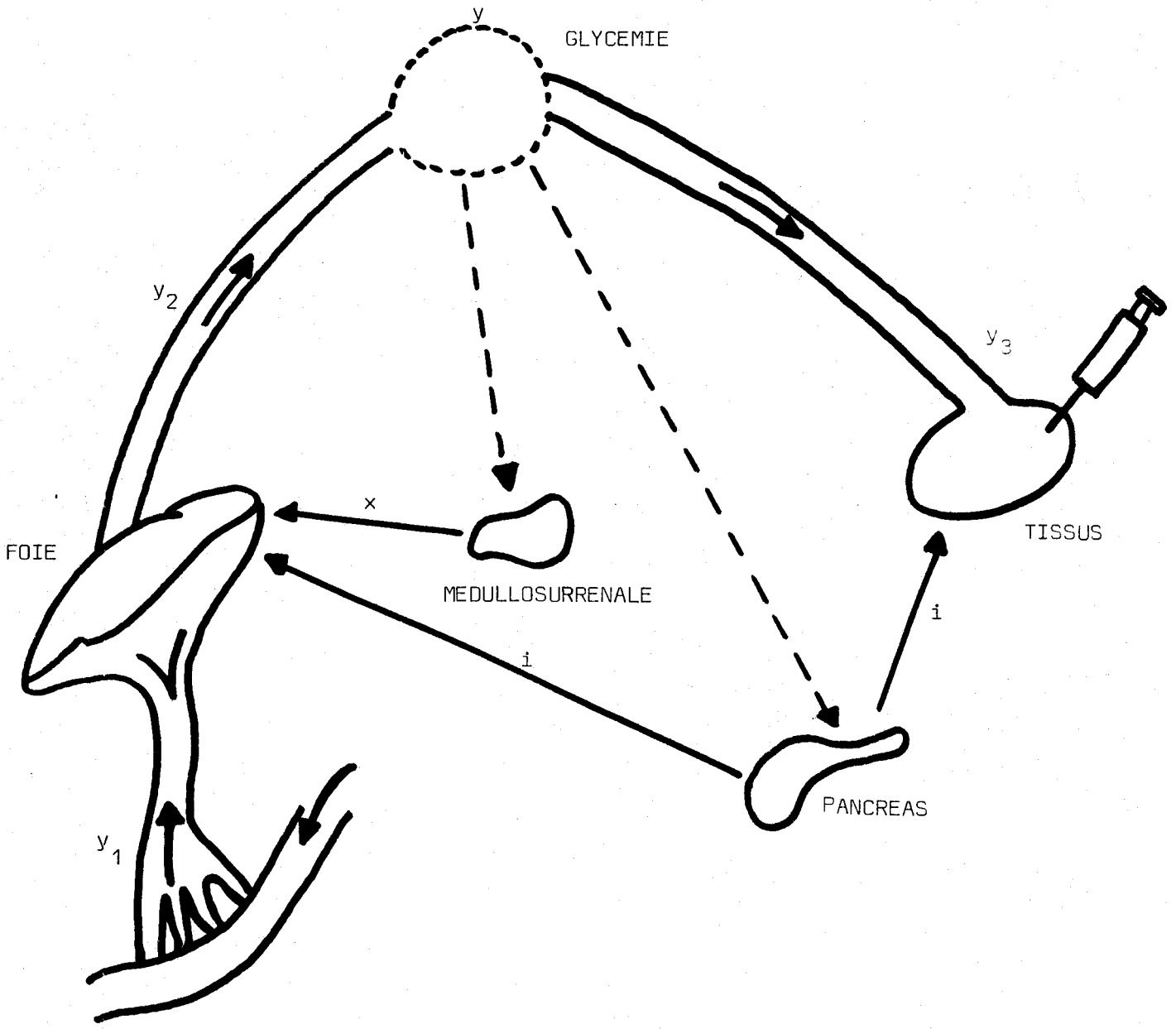
$$(1) \quad \frac{dy_1}{dt} + a_1(y_1 - y_2 - y_3) = \begin{cases} k_1 g_1 & \text{pour } 0 \leq t \leq \tau_g \\ 0 & \text{pour } t > \tau_g \end{cases}$$

- avec :
- y_1 = écart, par rapport à la normale, de la concentration en glucose dans la veine porte
 - g_1 = taux d'absorption intestinal
 - τ_g = durée de l'absorption
 - k_1 et a_1 = coefficients de proportionnalité.

2 - Mécanismes de régulation au niveau du foie. Les fonctions régulatrices les plus importantes sont effectuées par le foie : si la concentration de glucose est inférieure à la normale, il la rétablit par glycogénolyse; dans le cas contraire, il absorbe l'excès de glucose et le stocke sous forme de glycogène.

On suppose que la variation de concentration en glucose dans la veine hépatique :

- est proportionnelle à l'écart y_1 de la concentration en glucose dans la veine porte par rapport à la normale.
- croît ou décroît (suivant le signe de $y - y_n$) lorsqu'augmente la différence de concentration entre la valeur trouvée dans le sang, soit y , et la valeur normale, soit y_n .



SCHEMA FONCTIONNEL

Figure 16



- décroît lorsque la quantité d'insuline, acheminée par la veine pancréoduodénale vers le parenchyme hépatique augmente.
- décroît avec le flux sanguin s'écoulant, avec le glucose, par la veine hépatique pour rejoindre la circulation de retour.
- croît avec une augmentation de la quantité d'adrénaline atteignant le foie.

La synthèse de ces renseignements permet d'écrire l'équation suivante :

$$(2) \quad \frac{dy_2}{dt} = a_2 y_1 - a_3 y_2 - a_4 (y - y_n) - b_1 i + c_1 x$$

avec :

- y_2 = écart, par rapport à la normale, de la concentration en glucose dans la veine hépatique.
 - y_n = concentration normale
 - y = concentration calculée
-) dans le sang
- i = valeur trouvée pour la concentration en insuline
 - x = valeur trouvée pour la concentration en adrénaline
 - a_2, a_3, b_1, a_4 sont des coefficients de proportionnalité.

3 - Fonction régulatrice du pancréas. Une augmentation de la concentration en glucose au dessus de la normale provoque un accroissement de la quantité d'insuline dans le sang, d'ue à la réaction pancréatique. On suppose aussi que le taux de sécrétion en insuline du pancréas est proportionnel à l'élévation du niveau du glucose au dessus du niveau normal, et décroît lorsque la valeur de la concentration en insuline dans le sang augmente.

L'équation de sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas sera donc de la forme :

$$(3) \quad \frac{di}{dt} + b_2 i = a_5 (y - y_n)$$

Cette équation reste vraie tant que $y - y_n$ est positif.

4 - Fonction régulatrice de la glande médullo-surrénale. En cas d'hypoglycémie, la fonction adrénalinique de la glande médullo-surrénale augmente. Si $y - y_n$ est négatif, l'équation suivante sera donc valable :

$$(4) \quad \frac{dx}{dt} + c_2 x = - a_6 (y - y_n)$$

avec :

- $y - y_n \leq 0$
- x = concentration en adrénaline contenue dans le système
- a_6 et c_2 = coefficients de proportionnalité.

Il est possible d'ajouter à cette équation une fonction du temps simulant un stress.

5 - Utilisation du glucose par les tissus. On suppose que la variation de la concentration en glucose dans le sang après le passage à travers les tissus est proportionnelle à l'insulinémie.

Mais, tout le glucose traversant les tissus avec le sang n'est pas absorbé : en effet, une partie, après son passage à travers les tissus, retourne dans la circulation principale.

L'équation différentielle traduisant cette situation sera donc de la forme :

$$(5) \quad \frac{dy_3}{dt} + a_7 y_3 = - b_3 i - b_4 i_1$$

avec : - y_3 = écart, par rapport à la normale, de la concentration

en glucose dans le sang après son passage à travers les tissus

- b_3, b_4, a_7 = coefficients de proportionnalité
- i_1 = valeur observée de la concentration en insuline dans tous les tissus musculaires de l'organisme.

6 - Concentration résultante en glucose. Nous aurons donc, au niveau de la circulation générale, la relation suivante :

$$y = y_n + y_2 + y_3$$

7 - Injection d'insuline intramusculaire. La variation de concentration de l'insuline dans les tissus musculaires est proportionnelle à la résorption due au flux sanguin de la zone des tissus dans laquelle l'injection a été faite. Elle est d'autant plus faible que la concentration de l'insuline dans les tissus à un instant donné est plus élevée.

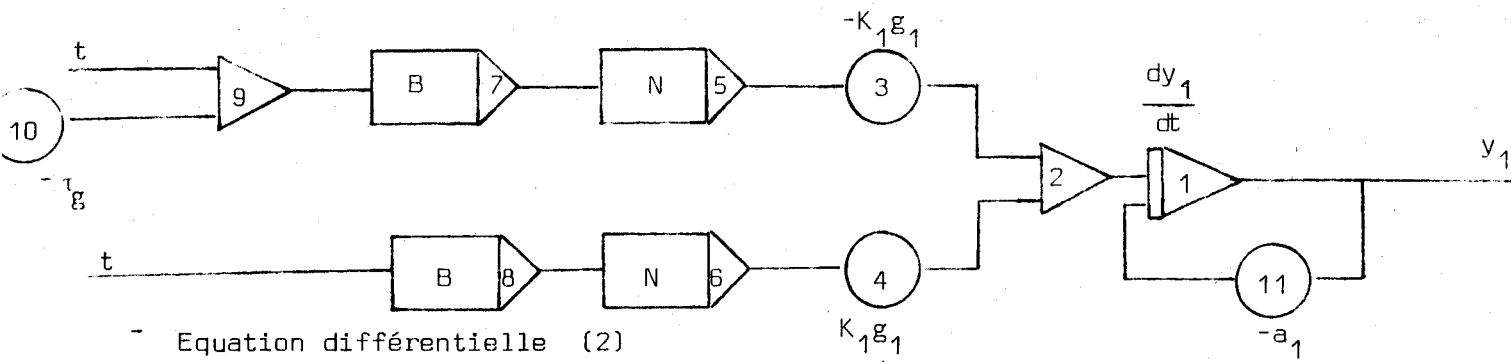
L'équation différentielle suivante décrit le processus d'évolution de la concentration en insuline introduite dans l'organisme par voie intramusculaire :

$$(6) \quad \frac{di_1}{dt} + b_5 i_1 = \begin{cases} k_2 i_1^{(1)} & \text{pour } 0 \leq t \leq \tau_i \\ 0 & \text{pour } t > \tau_i \end{cases}$$

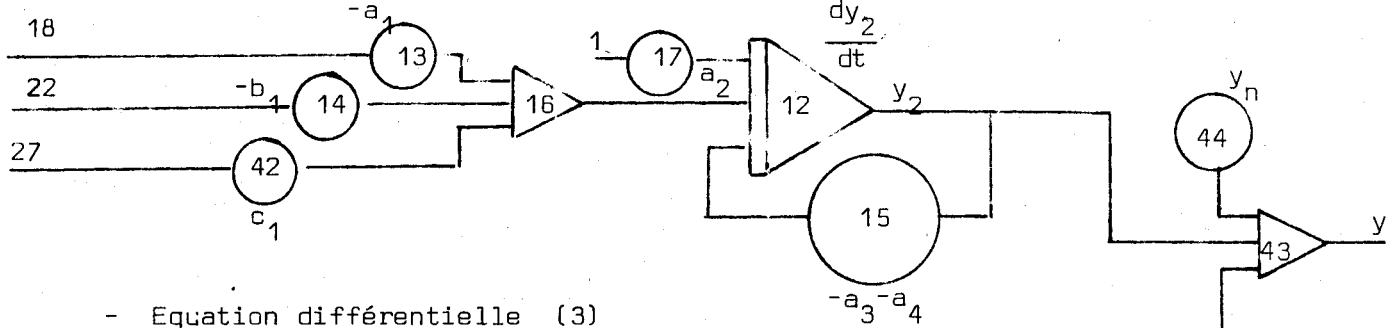
- avec :
- i_1 = valeur observée de la concentration en insuline dans les tissus musculaires de l'organisme
 - $i_1^{(1)}$ = taux de résorption
 - b_5 et k_2 = coefficients de proportionnalité.

Les valeurs des paramètres obtenues par ajustements successifs (voir annexe 2), ont permis la programmation CSMP du modèle (figure 17). Les résultats obtenus pour une ingestion de 50 g. ce glucose sont les suivants :

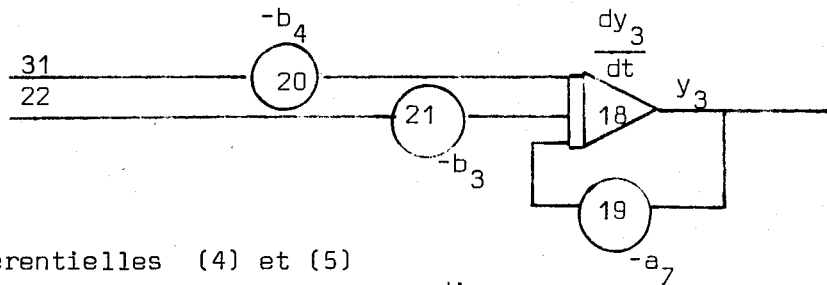
- Equation différentielle (1)



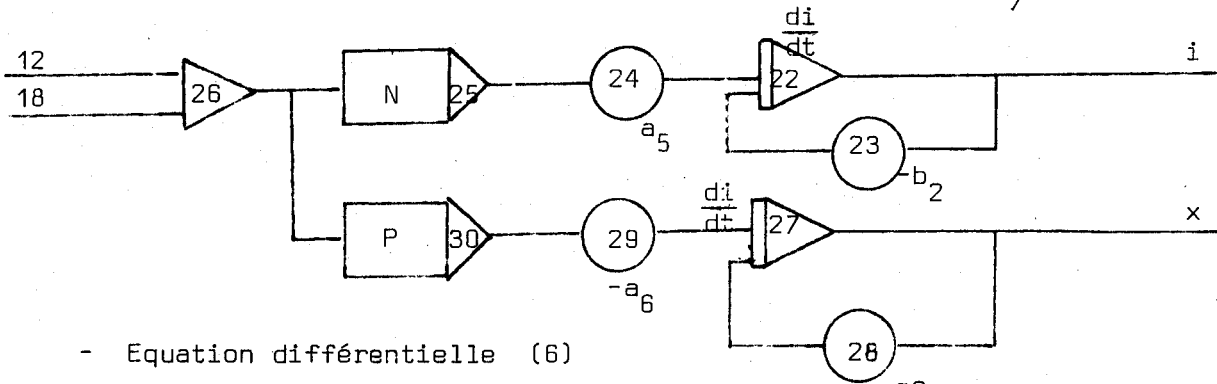
- Equation différentielle (2)



- Equation différentielle (3)



- Equations différentielles (4) et (5)



- Equation différentielle (6)

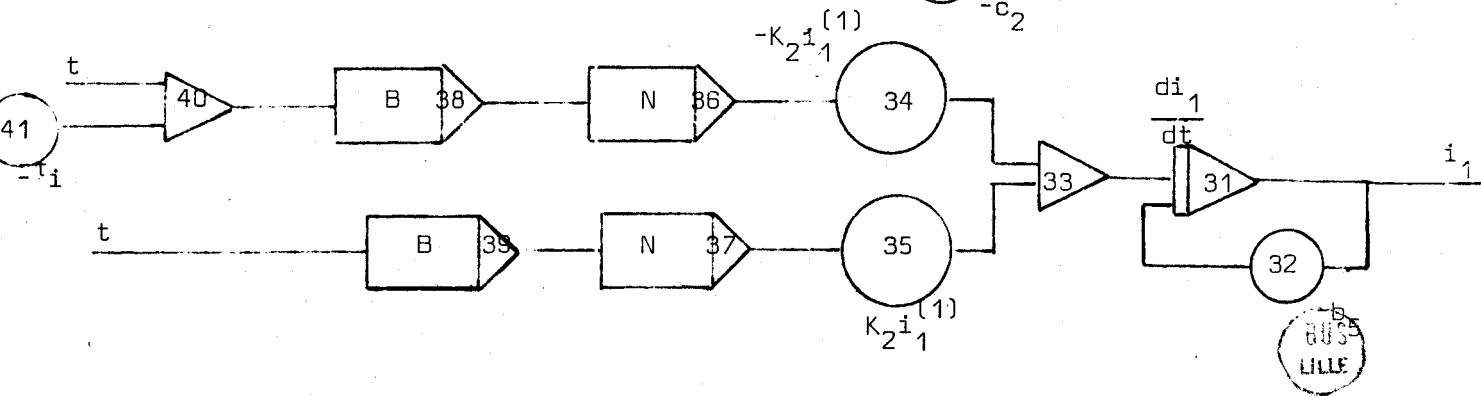


Figure 17

Diagramme CSMP du modèle de régulation de la glycémie

- Simulation d'un cas normal. (Figure 18 en annexe) : La courbe obtenue reflète bien le comportement du système biologique. On pourra remarquer notamment la légère hypoglycémie réactionnelle précédant le retour à la normale. Il faut cependant noter que la retombée est trop rapide : en effet, la glycémie revient à sa valeur normale au bout de 70 minutes environ au lieu de 120 minutes.

Afin de tester le comportement du modèle pour certains cas pathologiques, nous avons agi sur les paramètres de la façon suivante :

- Simulation d'un hyperinsulinisme. (Figure 19 en annexe) : Une diminution du paramètre b_2 (équation 3) permet de simuler une augmentation du temps d'action de l'insuline. La forme générale de la courbe correspond bien à ce que l'on pouvait attendre.

- Simulation du prédiabète. (Figure 20 en annexe) : On diminuera pour cela le temps d'action de l'insuline en augmentant le paramètre b_2 . La courbe obtenue indique une augmentation de la valeur du maximum, une diminution de pente de la phase de décroissance et l'absence de la phase hypoglycémique, ce qui est exact. Cependant, la valeur du maximum obtenu reste dans le domaine du normal : il faudrait atteindre une valeur de l'ordre de 2 g/l pour entrer dans le pathologique.

- Simulation d'une intervention thérapeutique. (Figure 22 en annexe) : En prenant une valeur de b_2 (équation 3) égale à celle correspondant au cas prédiabétique, nous avons simulé un apport exogène d'insuline, effectué de manière continue et régulière (par perfusion). On pourra remarquer que les résultats obtenus pour des doses variables d'insuline et des durées variables de la perfusion semblent compatibles avec la réalité.

- Simulation d'un para-diabète. En augmentant le paramètre a_7 (équation 5), on peut simuler une insuffisance de la consommation tissulaire. La courbe obtenue (figure 21 en annexe) est de type diabétique (avec la même remarque que dans le cas prédiabétique) et indique un résultat intéressant : Le diabète obtenu ne provenant pas d'une modification des

paramètres liés à l'insuline, le modèle semble compatible avec les hypothèses émises récemment par certains diabétologues selon lesquels deux formes de diabète peuvent être rencontrées : l'une, ou "diabète de l'enfant" proviendrait d'une insuffisance en insuline et l'autre, ou "diabète de l'adulte", d'une consommation tissulaire réduite. Cet exemple montre tout le bénéfice qui peut être tiré d'un tel modèle.

II-2-6.- Conclusion.

Il ressort de ces différents tests les observations suivantes :

Dans les simulations de cas pathologiques, on peut constater un comportement satisfaisant du modèle sur le plan qualitatif, mais non quantitatif. Jamais les courbes obtenues ne sont vraiment sorties du domaine du "normal"; il aurait fallu, pour y parvenir, changer la valeur d'autres paramètres, mais les modifications apportées donnaient un sens totalement différent du modèle.

Il existe, certes, une spécificité du modèle : une simulation réalisée par un diabétologue à partir d'un ensemble d'hypothèses relatives au comportement de l'organisme en l'absence d'insuline donnera sans doute des résultats plus satisfaisants que ceux que nous avons obtenus dans les simulations de diabète. On voit qu'il serait alors intéressant de pouvoir délimiter avec précision le domaine de validité d'un modèle à partir des hypothèses ayant permis son élaboration et d'être en mesure de prévoir si tel ou tel test effectué sur ce modèle peut être ou ne pas être valide. Dans le cas présent, il est évident que cette représentation du "normal" n'est pas adaptée au traitement des cas pathologiques.

Il n'en reste pas moins vrai que certaines hypothèses, telles que la linéarité du modèle, peuvent paraître trop simplistes et non conformes aux vérifications expérimentales (on peut se demander, par exemple, si le paramètre a_4 , intervenant dans l'équation du foie et indiquant la libération ou la conservation du glucose, n'est pas fonction de la variable x ;

on peut également douter de la validité de l'impulsion créneau correspondant au passage de l'intestin à la veine porte et ne tenant pas compte de la continuité du phénomène).

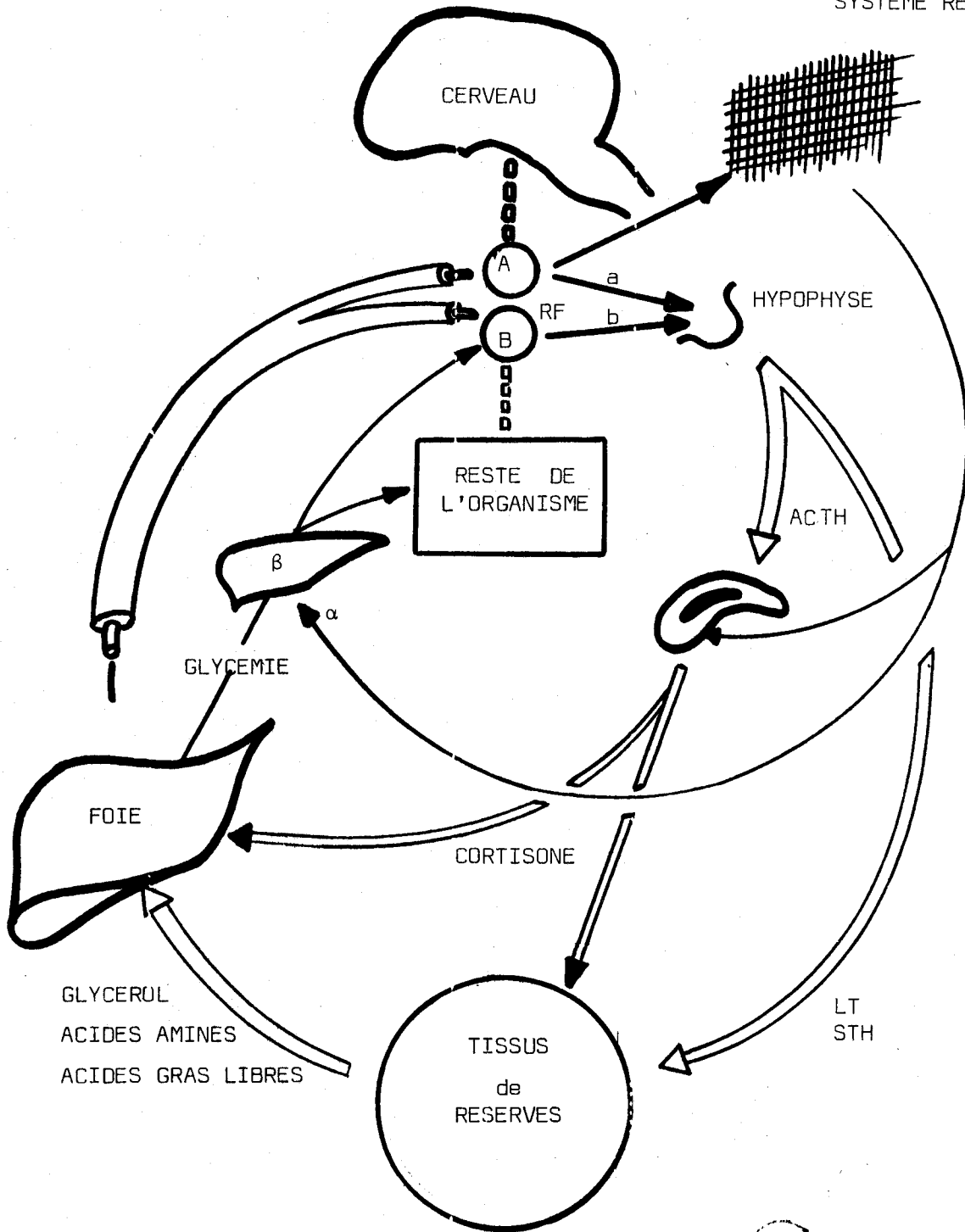
D'autre part, il semble souhaitable de revoir la conception même du modèle. En effet, les travaux de H. LESTRADET and All (25,26) mettent en évidence une confusion entre :

- l'adaptation continue de l'apport énergétique, processus dans lequel l'insuline n'est pas indispensable, et
- la régulation de la glycémie où elle tient une place importante.

L'adaptation énergétique est seule indispensable pour le maintien de la vie cellulaire et le sujet privé d'insuline pourra survivre dans des conditions à vrai dire difficiles; la régulation de la glycémie n'est qu'un phénomène de luxe établissant un confort osmotique remarquable : en effet, l'insuline permettra d'éviter des élévations brutales du taux de glucose sanguin entraînant des remaniements osmotiques incessants et désordonnés entre les deux compartiments extra et intra-cellulaires.

Ainsi, la régulation de la glycémie ne représente qu'une partie d'un processus de survie complexe dont la variable de base est la variable énergétique. Un schéma fonctionnel plus complet aurait dû tenir compte des centres régulateurs hypothalamiques (A pour les cellules cérébrales et dépendant uniquement de l'apport de glucose, B pour les cellules du reste de l'organisme et comme elles insulino-sensibles) et du rôle joué par les acides gras et les hormones hypophysaires (figure 23) : un modèle a été réalisé à partir de ce schéma par P. FARMETIER (27), qui traduit correctement le comportement de l'organisme dans les cas pathologiques envisagés et dans le cas "normal" (obtenu ici par addition de l'insuline au cas du diabète insulino-prive : on voit donc la différence de conception par rapport au modèle proposé ici).

SYSTEME RETICULE



BUS
LILLE

Figure 23

Le modèle que nous avons étudié n'est qu'un point de départ : il a permis la mise au point, après consultation de spécialistes, d'hypothèses complémentaires et de remises en forme diverses. L'intérêt qu'il présente est surtout pédagogique car il favorise la prise de conscience de l'insuffisance de certaines conceptions couramment répandues en matière de régulation de la glycémie.

L'étude de ces exemples, jointe à une autre réalisation (14) que nous ne développerons pas ici, met en évidence les deux points suivants :

- Le type d'exploitation utilisé jusqu'ici permet la reproduction de la forme des courbes expérimentales, mais seule une approche qualitative peut être envisagée. En effet, aucun critère de ressemblance n'ayant été défini de façon précise, il est hors de question de pouvoir reproduire quantitativement les phénomènes expérimentaux.

- On peut également constater que l'ajustement numérique des paramètres reste l'étape la plus fastidieuse de la simulation : en effet, les valeurs approximatives fournies au départ sont parfois éloignées de la valeur optimale et les tâtonnements risquent de durer très longtemps.

Il nous a paru intéressant de nous pencher plus particulièrement sur ces problèmes qui constituent les difficultés essentielles posées par la simulation, et dont la résolution permettrait de fournir à l'utilisateur une méthode simple et rapide d'exploitation d'un modèle donné.

Nous essaierons donc, dans une première étape, de poser plus précisément le problème du critère de ressemblance; nous étudierons ensuite quelques méthodes d'identification de paramètres pour ne retenir que celle qui nous a paru la mieux adaptée au type de modèles envisagés.

CHAPITRE III

IDENTIFICATION DES PARAMETRES D'UN MODELE DIFFERENTIEL

III-1.- ASPECTS STATISTIQUES DU PROBLEME

III-2.- ASPECTS MATHÉMATIQUES DU PROBLEME

III-3.- PROBLEMES PRATIQUES AU NIVEAU DE L'UTILISATION

Considérons un modèle différentiel décrivant un phénomène biologique donné :

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x(t), a) \\ x(t_0) = x_0 = g(a) \end{cases} \quad \text{où} \quad \begin{cases} x \text{ représente le vecteur d'état} \\ a \text{ est un vecteur de paramètres} \end{cases}$$

Identifier le système biologique étudié, c'est trouver une fonction f et un ensemble de paramètres a_k décrivant au mieux le système, c'est-à-dire se comportant comme lui dans une classe donnée de situations.

- La question de la détermination de la fonction f n'a pas de sens, du moins si l'on pose brutalement le problème. En effet, une courbe, même continue et connue avec une précision arbitraire, peut être caractérisée par une infinité d'équations mathématiques.

On peut cependant, dans certains cas, obtenir des résultats intéressants : supposons, par exemple, qu'à une perturbation double corresponde une réaction double; on pourra alors formuler une interaction linéaire. Dans ce cas, il est possible (32) d'estimer de façon satisfaisante la dimension du système, c'est-à-dire le nombre probable de composants. Mais, dans le cas général d'un modèle non linéaire, il sera obligatoire de recourir à une hypothèse sur la structure de la fonction f .

Cette hypothèse devra traduire les connaissances théoriques et expérimentales sur le problème étudié. En général, cette structure est contestable et pourra être modifiée.

Nous supposerons pour le moment que, dans un cas précis, la fonction f est connue et que seul le problème d'identification des paramètres reste à élucider.

- La détermination des paramètres se pose dans les termes suivants : Etant donné un modèle du type (1) , quelles sont les valeurs des paramètres a_k qui minimisent (au sens d'un critère) l'écart entre les observations de certaines variables d'état à des temps donnés et les valeurs théoriques correspondantes ?

La résolution d'un tel problème ne peut être entreprise qu'après avoir défini un critère de ressemblance : l'étude statistique du problème posé permettra de pallier cette difficulté.

III-1.- ASPECTS STATISTIQUES DU PROBLEME.

Le modèle mathématique étudié étant du type (1) , x est fonction de t et de a : nous poserons

$$x = \chi(a,t)$$

Le problème est d'estimer les paramètres a qui minimisent une certaine fonction F des écarts, ces derniers pouvant être définis par :

$$(2) \quad \begin{aligned} \epsilon_{ij} &= e_i(t_j) - \chi_i(a,t_j) \\ \text{ou} \\ \rho_{ij} &= \frac{e_i(t_j) - \chi_i(a,t_j)}{e_i(t_j)} \end{aligned} \quad \text{où} \quad \left\{ \begin{array}{l} e_i(t_j) \text{ représente le mesure} \\ \text{au temps } t_j \text{ de la com-} \\ \text{posante d'indice } i \text{ du} \\ \text{vecteur d'état.} \end{array} \right.$$

En fait, cette seconde définition semble plus compatible avec la réalité biologique que la première. En effet, les fluctuations importantes observées dans des intervalles de temps parfois très brefs (stress brutal, injection flash, etc...) ne permettent pas de raisonner sur des critères absolus. De plus, pour le biologiste, en général, l'erreur relative a plus de signification que l'erreur absolue.

D'autre part, une telle définition va dans le sens d'une généralisation des méthodes employées, les écarts relatifs permettant de passer sans danger d'un système d'unités à un autre, de l'étude d'un phénomène lent à celle d'un phénomène rapide.

Nous devons donc minimiser une certaine fonction F des écarts δ_{ij} . En fait, il est possible d'envisager une infinité de critères F . Chacun donnerait des estimations différentes. Nous allons essayer d'en choisir un plus particulièrement adapté au type de problème étudié en nous basant sur des hypothèses statistiques.

- a) Une première méthode envisageable est la méthode d'estimation bayésienne.

Dans l'expression des δ_{ij} , nous supposons que les a_k sont des variables aléatoires. Soit donc $P_a(e)$ la densité de probabilité de l'observation e , le vecteur de paramètres a étant fixé. De même, soit $P_e(a)$ la densité de probabilité de a pour une observation e donnée.

Le théorème de Bayes donne, dans ce cas :

$$P_e(a) = \frac{P_a(e) P_0(a)}{\int P_a(e) P_0(a) da}$$

où $P_0(a)$ est la distribution a priori de probabilité de a avant l'observation.

Le problème est donc de maximiser, par rapport à a , la densité $P_e(a)$, soit encore le logarithme de $P_e(a)$, c'est-à-dire :

$$\text{Log}(P_a(e)) + \text{Log}(P_0(a)) - \text{Log}\left(\int P_a(e) P_0(a) da\right)$$

Le dernier terme de cette expression étant indépendant de a , il est équivalent de maximiser par rapport à a la quantité :

$$G(a) = \text{Log}(P_a(e)) + \text{Log}(P_0(a))$$

Bien que simple en théorie, cette méthode ne peut être retenue, la probabilité a priori des paramètres étant inconnue.

b) On peut alors envisager une estimation du maximum de vraisemblance (maximum LIKELIHOOD). Nous supposerons pour cela que la loi de probabilité de a tend vers la loi de probabilité d'une constante. Cette hypothèse est tout à fait plausible, mais il convient d'ajouter que la méthode du maximum de vraisemblance nécessite la connaissance de la loi de probabilité des écarts; cette loi étant très rarement connue, la méthode est inapplicable dans le cas étudié.

On peut déjà remarquer que l'inconvénient majeur des deux types d'estimation envisagés jusqu'ici est d'exiger un respect très strict des hypothèses relatives à la loi de probabilité des écarts. Or la nature même des phénomènes biologiques ne permet pas d'espérer une telle précision.

Il paraît donc indispensable de définir un critère "robuste", susceptible de rester valide lorsque les hypothèses de départ ne sont pas rigoureusement vérifiées.

c) Cette dernière remarque conduit à une estimation selon les moindres carrés, moyennant les deux hypothèses suivantes :

- Indépendance des mesures dans le temps
- Indépendance des mesures entre composantes.

Ces hypothèses sont valables tant que les écarts ne sont dûs qu'à des erreurs expérimentales, mais peuvent devenir erronées lorsqu'ils résultent d'un phénomène aléatoire interne au système.

Supposons les valables et définissons le critère d'identification suivant :

$$\phi(a) = \sum_{j=1}^k \sum_{i \in E(j)} \left(\frac{e_i(t_j) - x_i(a, t_j)}{e_i(t_j)} \right)^2$$

où $E(j)$ représente l'ensemble des indices des composantes mesurées à l'instant t_j , cet ensemble étant rarement la totalité du vecteur d'état, ou encore :

$$\phi(a) = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \left(\frac{e_i(t_j) - x_i(a, t_j)}{e_i(t_j)} \right)^2 \quad \text{avec } q \leq n$$

les variables x_1, x_2, \dots, x_q représentant les variables mesurées aux instants t_j considérés.

La justification de ce critère nécessite en outre des hypothèses complémentaires : nous supposons que les rapports $\frac{x_i}{e_i}$ restent voisins de 1 et sont répartis symétriquement par rapport à 1 ; nous supposons également qu'ils suivent une loi lognormale, c'est-à-dire que $\text{Log}\left(\frac{x_i}{e_i}\right)$ suit une loi normale. En effet :

$$\begin{aligned} \text{Log}\left(\frac{x_i}{e_i}\right) &= \text{Log}\left(\frac{x_i - e_i}{e_i} + 1\right) \\ &= \frac{x_i - e_i}{e_i} \quad (\text{aux termes d'ordre } \geq 2 \text{ près}) \end{aligned}$$

Le critère des moindres carrés appliqué aux logarithmes :

$$\sum \sum (\text{Log } x_i - \text{Log } e_i)^2$$

devient effectivement

$$\sum \sum \left(\frac{x_i - e_i}{e_i}\right)^2 \quad \text{c'est-à-dire } \phi(a)$$

Il convient de remarquer que :

$$\sum \sum (\text{Log}(x_i) - \text{Log}(e_i))^2 \leq \phi(a)$$

On peut considérer que l'optimum de $\phi(a)$ constitue une bonne approximation de l'optimum du premier membre de cette inégalité.

Le choix du critère ϕ est évidemment conditionné par celui des écarts δ_{ij} définis par (2). Il semble plus compatible avec la réalité biologique qu'un schéma de type additif pour les raisons citées au début de ce chapitre.

Les hypothèses nécessaires à la validation du critère des moindres carrés peuvent paraître abusives; la robustesse de ce critère permet en fait de ne pas les rendre aussi strictes que celles qui s'appliquaient aux deux types d'estimation précédents. C'est un point essentiel sur lequel il convient d'insister.

Pour minimiser la quantité $\phi(a)$, nous procéderons par itérations en linéarisant $\chi_i(a, t_j)$; c'est-à-dire que, en passant du vecteur $\chi(a)$ à l'itération m au vecteur $\chi(a+h)$ à l'itération $(m+1)$, nous aurons :

$$\chi_i(a+h, t_j) = \chi_i(a, t_j) + \sum_{\ell=1}^p \frac{\partial \chi_i}{\partial a_{\ell}}(a, t_j) h_{\ell}$$

La recherche du vecteur h se fera en écrivant qu'à l'approximation linéaire, ϕ est minimum, c'est-à-dire que :

$$\frac{\partial \phi}{\partial h_{\ell}} = 0 \quad \text{pour } \ell = 1, 2, \dots, p$$

Nous obtenons ainsi un système d'équations linéaires de p équation à p inconnues :

$$\begin{aligned}
& 2 \sum_{m=1}^p h_m \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \frac{1}{e_i^2(t_j)} \frac{\partial x_i}{\partial a_\ell}^T(a, t_j) \frac{\partial x_i}{\partial a_\ell}(a, t_j) \\
& = 2 \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \frac{1}{e_i^2(t_j)} \frac{\partial x_i}{\partial a_\ell}^T(a, t_j) (e_i(t_j) - x_i(a, t_j)) \\
& \text{pour } \ell = 1, 2, \dots, p
\end{aligned}$$

Soit encore, sous forme matricielle :

$$Ah = B$$

Supposons l'optimum atteint pour une valeur de a . Il est alors possible d'estimer l'incertitude sur a . En effet, la matrice de covariance du vecteur a est donnée par :

$$\sigma^2 A^{-1}$$

où σ^2 représente la variance de l'erreur expérimentale relative, facile à estimer a posteriori.

En particulier, l'écart type $s(a_i)$ du paramètre a_i est donné par

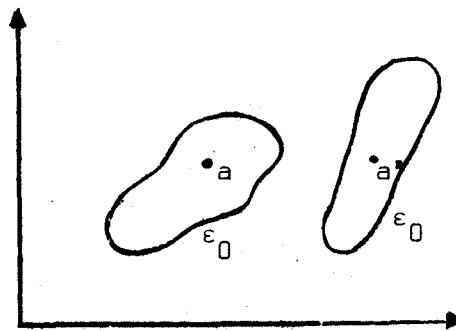
$$s(a_i) = \sigma \sqrt{(A^{-1})_{ii}}$$

Cet écart reflète l'incertitude moyenne sur a . Il faut noter que des configurations particulières du bruit de fond peuvent conduire à une estimation plus mauvaise de a .

On pourrait s'intéresser particulièrement à la détermination précise du domaine d'incertitude des paramètres et entreprendre une exploration

systematique de l'espace des paramètres : si ϵ est le critère d'erreur choisi, on définit pour cela l'isoepsilon correspondant, c'est-à-dire l'ensemble des points a tels que $\epsilon(a) \leq \epsilon_0$ donné.

Cette approche, extrêmement coûteuse en temps-machine, nous semble seulement repousser le problème. En effet, la forme et la dimension de cet espace de confiance sont beaucoup trop dépendants du seuil statistique servant à fixer la valeur de référence ϵ_0 , et surtout de la nature du critère d'erreur, sujette à contestation comme nous l'avons vu. Si l'on considère deux critères ϵ et ϵ' , rien ne prouve même que les espaces de confiance aient une intersection non vide.



Nous écarterons donc ce type de méthode pour le traitement du problème étudié. Nous ne retiendrons que la procédure itérative précédemment décrite; cette procédure soulève cependant certains problèmes mathématiques qu'il convient d'explicitier.

III-2.- ASPECTS MATHÉMATIQUES DU PROBLÈME.

Nous omettrons, dans ce paragraphe, les caractéristiques statistiques du bruit; pour une étude des méthodes d'identification stochastique, on pourra se référer à (29 et (35).

Le problème d'identification des paramètres d'un modèle peut alors être résolu par les méthodes suivantes :

a) Une première approche intéressante, a priori, est de calculer une dérivée numérique e' des courbes expérimentales et de résoudre le système non linéaire en a :

$$e' = f(e,a)$$

Cette méthode se révèle en fait inapplicable en raison du bruit important sur e et surtout à cause du manque de connaissance de toutes les composantes du système.

Il semble plus intéressant de considérer le problème sous la forme

$$\text{Min}_a \phi(a)$$

c'est-à-dire sous la forme d'un problème de programmation linéaire sans contraintes.

On peut d'ores et déjà noter que la fonction ϕ n'a aucune raison d'être convexe; en effet, aucune propriété mathématique concernant ϕ n'a été formulée afin de ne pas nuire à la généralité des solutions envisagées. Il faut donc s'attendre à un certain nombre de difficultés dues à l'existence possible de minima locaux.

Il existe de nombreuses méthodes pouvant donner des solutions

partielles à ce problème (Gradients conjugués, DAVIDON-FLETCHER et POWELL (17, 24), etc...)

b) Nous avons d'abord choisi la méthode de BELLMAN (8, 9, 10) dont le principe est le suivant : soit un système différentiel de type :

$$(1) \quad \frac{dx}{dt} = f(x(t), a)$$

$$\text{où } \begin{cases} x \text{ est une fonction de } t \text{ à valeurs dans } \mathbb{R}^n \\ a \in \mathbb{R}^p \\ f \text{ admet des dérivées continues sur } \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^p \end{cases}$$

La fonction f étant lipschitzienne pour la première variable, le système (1) admet une solution x telle que :

$$x_i \in C_1[\mathbb{R}^p \times [0, T], \mathbb{R}] \quad \forall i = 1, 2, \dots, n$$

Pour minimiser par rapport à a :

$$\phi(a) = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \left(\frac{e_i(t_j) - x_i(a, t_j)}{e_i(t_j)} \right)^2$$

BELLMAN remplace les paramètres a par des fonctions de t soumises aux équations :

$$\frac{da}{dt} = 0$$

Le problème initial devient alors un problème aux conditions initiales.

La procédure utilisée est une linéarisation de la fonction f : soit a^{ℓ} la valeur obtenue pour a à l'itération ℓ ; le système à résoudre à l'itération $(\ell+1)$ sera :

$$(3) \left\{ \begin{array}{l} \frac{dx^{l+1}}{dt} = f(x^l(t), a^l) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^l, a^l) \cdot (x^{l+1} - x^l) + \frac{\partial f}{\partial a}(x^l, a^l) \cdot (a^{l+1} - a^l) \\ \frac{da^{l+1}}{dt} = 0 \end{array} \right. \quad \text{avec } x^{l+1}(0) = 0$$

x^{l+1} devient donc une fonction linéaire de a^{l+1} . La solution de (3) pourra se mettre sous la forme :

$$x^{l+1} = g + \sum_{j=1}^p c_j^{l+1} h_j$$

où - c_j^{l+1} , $j = 1, 2, \dots, p$ sont des constantes à déterminer

- g est une fonction de même nature que x , solution particulière de (3) et déterminée par :

$$\frac{dg}{dt} = f(x^l(t), a^l) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^l, a^l) \cdot (g - x^l) - \frac{\partial f}{\partial a}(x^l, a^l) \cdot a^l$$

- les fonctions h_j ($j = 1, 2, \dots, p$) sont solutions du système

$$\frac{dh_j}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^l, a^l) \cdot h_j + \frac{\partial f}{\partial a}(x^l, a^l)$$

La détermination des constantes c_j^{l+1} se fera par régression linéaire sur l'expression :

$$(4) \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \left(\frac{e_i(t_j) - g_i(t_j) - \sum_{m=1}^p c_m^{l+1} h_{m,i}(t_j)}{e_i(t_j)} \right)^2$$

On posera ensuite :

$$a_j^{l+1} = c_j^{l+1} \quad j = 1, 2, \dots, p$$

et on passera à l'itération suivante.

On peut remarquer que le problème initial aurait pu aussi être posé sous la forme plus générale :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Minimiser } \phi(y) \\ y \in E \\ \text{sous la contrainte } \psi(y) = 0 \end{array} \right.$$

- où
- $E = (L^\infty)^n \times \mathbb{R}^p$
 - ϕ est une forme quadratique continue définie positive
 - ψ est une application linéaire de classe C^1 de E dans $(L^\infty)^n$ définie par :

$$(\psi(x,a))(t) = x(t) - \int_0^t f(x(v), a) dv$$

La solution employée étant alors une linéarisation des contraintes :

$$\psi(y^{l+1}) = \psi(y^l) + \psi'(y^l) \cdot (y^{l+1} - y^l)$$

BELLMAN avait appliqué cette méthode à la recherche des paramètres dans le modèle :

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x)^2 - Kx^2$$

- où
- $$\left\{ \begin{array}{l} K \text{ et } k \text{ sont les paramètres à déterminer} \\ a \text{ et } b \text{ sont des constantes.} \end{array} \right.$$

Les résultats obtenus avec ce modèle sont satisfaisants (8) mais les tests que nous avons effectués sur des modèles plus conséquents ont permis de mettre en évidence les inconvénients suivants :

- La conservation des différentes valeurs prises par le vecteur $y(t)$ lors des itérations successives est indispensable, ce qui impose une occupation en place mémoire très importante.

- Le temps d'exécution est important et croît très rapidement avec la taille du modèle étudié.

- Enfin, et surtout, la convergence n'est obtenue qu'à partir de valeurs expérimentales dépourvues de tout bruit, ce qui est pratiquement irréalisable dans le type d'applications choisi.

En effet, lorsque les observations sont dépourvues de toute incertitude, la convergence a lieu rapidement à partir de valeurs initiales des paramètres assez éloignées de l'optimum. Mais, en présence d'un bruit de fond de l'ordre de 1 %, les valeurs des paramètres se stabilisent autour d'une valeur erronée, même dans le cas où l'optimum sert de point de départ. Ce phénomène est probablement dû au fait que, dans la régression linéaire de l'expression (4), p est voisin de e et que l'erreur relative sur $(e-p)$ devient très importante.

Cette limitation étant trop importante pour les applications biologiques, nous n'utiliserons pas la méthode de Bellman pour l'identification des paramètres. Notons cependant que le programme réalisé pourra être mis à la disposition du lecteur.

b) La méthode de GAUSS semble plus apte à traiter ce type de problème.

1 - Justification de la méthode.

Soit une fonction économique ϕ de paramètres a . Considérons la suite d'itérations définie par :

$$a^{l+1} = a^l - \lambda M \frac{\partial \phi}{\partial a^l}$$

- où
- . l est l'indice d'itération
 - . λ est une constante strictement positive
 - . M est une matrice définie positive

et où $\frac{\partial \phi}{\partial a^l}$ est la valeur prise en a par $\frac{\partial \phi}{\partial a}$.

Il vient, par développement en série de Taylor limité aux termes de premier ordre en λ :

$$\phi(a^{l+1}) = \phi(a^l) - \lambda \frac{\partial \phi}{\partial a}^T M \frac{\partial \phi}{\partial a} + O(\lambda^2)$$

Nous aurons, pour un λ suffisamment faible :

$$\phi(a^{l+1}) \leq \phi(a^l)$$

Comme $\phi(a)$ est une quantité positive, la suite ainsi formée converge vers un point stationnaire de ϕ ($-\frac{\partial \phi}{\partial a} = 0$).

2 - Description de l'algorithme.

On remarque que, suivant les notations utilisées en III-1 dans la linéarisation de ϕ :

$$B = \frac{\partial \phi}{\partial a}$$

(Nous noterons $\frac{\partial \phi}{\partial a}$ pour désigner le vecteur des gradients $\frac{\partial \phi}{\partial a_j}$, $j = 1, 2, \dots, p$).

D'autre part, la matrice A est définie positive. Elle pourra être singulière dans les deux cas suivants :

- deux paramètres ne sont pas indépendants : Ce cas se produirait si l'on essayait d'estimer les paramètres a et b dans un modèle du type :

$$\frac{dx}{dt} = - (a+b) x$$

- $\det(A) = 0$ représente l'équation d'une variété de dimension $p-1$ au plus. Considérons, par exemple, le modèle défini par :

$$\frac{dx}{dt} = -ax$$

de conditions initiales

$$x(0) = b$$

La solution de cette équation est :

$$x(t) = be^{-at}$$

ce qui donne :

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial b} = e^{-at} \\ \frac{\partial x}{\partial a} = -bte^{-at} \end{cases}$$

d'où :

$$A = \begin{pmatrix} b^2 \sum_j t_j^2 e^{-2at_j} & -b \sum_j t_j e^{-2at_j} \\ -b \sum_j t_j e^{-2at_j} & \sum_j e^{-2at_j} \end{pmatrix}$$

La matrice A est singulière pour $b = 0$, bien que le gradient ne soit pas nul.

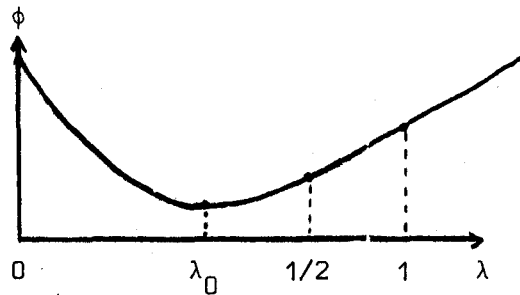
En dehors de ces deux cas (modèle absurde pour le premier exemple, point critique pour le second), nous pourrions prendre

$$M = A^{-1}$$

Cette forme particulière de la méthode du gradient a l'avantage d'être invariante dans l'espace des paramètres définis par :

$$a^{l+1} = a^l - \lambda A^{-1} B$$

Le facteur λ permet ici d'ajuster le pas de l'itération et joue le rôle d'un facteur de convergence. On pourrait, par exemple, déterminer les valeurs de ϕ pour $\lambda = 0$ ($\phi(a^{l+1}) = \phi(a^l)$), $\lambda = \frac{1}{2}$ et $\lambda = 1$, et faire passer une parabole par les trois points obtenus.



La détermination de la valeur λ_0 de λ correspondant au minimum pourrait certainement accélérer la convergence mais augmenterait surtout le temps de calcul.

Aussi avons-nous adopté la procédure suivante : Nous poserons $\lambda = 1$ au départ (critère des moindres carrés classiques) et, si la valeur de la somme des carrés augmente, nous diviserons λ par 2 jusqu'à l'obtention d'un résultat meilleur.

Il convient de remarquer qu'il est essentiel de disposer, pour initialiser les itérations, de valeurs approchées suffisamment bonnes pour que le processus converge vers le minimum global et non vers un minimum local, ce qui constitue évidemment, en théorie, une limitation importante de la méthode. En pratique, il s'agira de vérifier si la convergence peut être obtenue dans un domaine suffisamment large dans lequel il soit possible de déterminer, par des considérations externes, des valeurs approchées : Seuls des tests numériques permettront de se prononcer à ce sujet.

3 - Calcul du gradient $\frac{\partial \phi}{\partial a}$.

Le calcul du gradient $\frac{\partial \phi}{\partial a}$ lors de chaque itération pose évidemment des problèmes importants. Certes, des méthodes numériques pourraient être envisagées, telles que :

$$\lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{\phi(a+\lambda h) - \phi(a)}{\lambda} \quad \text{où } h \text{ est un vecteur de } \mathbb{R}^p$$

Ce fut en fait notre première approche du problème. Malheureusement, de telles méthodes nécessitent un excellent conditionnement des problèmes étudiés. En effet, $\phi(a)$ s'obtient par intégration numérique et l'erreur commise est du même ordre que la différence $\phi(a+\lambda h) - \phi(a)$.

Nous avons préféré utiliser la relation liant $\frac{\partial \phi}{\partial a}$ et la matrice $\frac{\partial \chi}{\partial a}$ (formée des gradients $\frac{\partial \chi_i}{\partial a_\ell}$, $i = 1, 2, \dots, q$, $\ell = 1, 2, \dots, p$)

$$\frac{\partial \phi}{\partial a} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^q \frac{\partial \chi_i}{\partial a} (t_i, a) \left[\frac{e_i(t_j) - \chi_i(a, t_j)}{e_i(t_j)} \right]^2$$

Tout revient donc au calcul de $\frac{\partial \chi}{\partial a}$. Nous résoudrons pour cela l'équation aux variations :

$$(5) \quad \frac{d}{dt} \frac{\partial \chi_i}{\partial a_j} = \sum_{k=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \frac{\partial \chi_k}{\partial a_j} + \frac{\partial f_i}{\partial a_j} \quad \begin{array}{l} i = 1, 2, \dots, n \\ j = 1, 2, \dots, p \end{array}$$

Le vecteur $\frac{\partial \chi}{\partial a}$, de dimension qp , est donc solution du système linéaire :

$$y' = \frac{\partial f}{\partial x} \cdot y + \frac{\partial f}{\partial a} \quad \text{avec} \quad y(0) = \frac{\partial \chi(0)}{\partial a}$$

sous la condition que les dérivées $\frac{\partial f}{\partial x}$ et $\frac{\partial f}{\partial a}$ soient continues (on pourra vérifier que toutes les autres conditions d'application de l'équation aux variations sont vérifiées).

Le système (5) dépend implicitement de x . Il est donc nécessaire de résoudre simultanément :

$$(6) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x(t), a) \\ \frac{dy}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x, t, a) y + \frac{\partial f}{\partial a}(x, t, a) \end{cases}$$

Ceci représente un système d'ordre $q(p+1)$ qui se décompose en $(p+1)$ systèmes d'ordre q . Cette nécessité de calculer simultanément x et $\frac{\partial \chi}{\partial a}$ nous a fait écarter toute procédure d'exploration unidimensionnelle ou d'interpolation.

4 - Programmation de cette méthode.

La programmation de cette méthode a été faite en FORTRAN. Le programme réalisé nécessite, comme données, les valeurs de certaines composantes en différentes valeurs du temps. On doit indiquer également les valeurs approchées des paramètres. Le programme a été conçu de la façon suivante :

Le système d'équations différentielles (6) est d'abord résolu par une méthode de Runge Kutta du quatrième ordre à pas variable. La matrice A , le vecteur B et la somme des carrés ϕ sont ensuite calculés.

On vérifie que ϕ a bien diminué (en fait, on arrête l'intégration dès que ϕ dépasse la valeur trouvée à l'itération précédente). Les conditions d'erreur (dépassement de capacité, racine carrée d'un nombre négatif, etc...) sont récupérées et simulent une valeur de $(\phi(a))$ infinie.

La matrice A est ensuite inversée par la méthode de CHOLEVSKY (factorisation de A sous la forme $R^T R$ où R est une matrice triangulaire).

Le programme s'arrête lorsque la variation relative de chaque paramètre ou la somme des carrés entre deux itérations est inférieure à un seuil donné, ou lorsqu'un nombre limite d'itérations est atteint, ou encore en cas d'erreur irrécupérable.

L'erreur peut provenir de la résolution du système différentiel pour les valeurs initiales des paramètres. Ceci peut arriver, par exemple, dans le cas d'un modèle du type :

$$\frac{dx}{dt} = ax^2 \quad x(0) = 1$$

étudié sur l'intervalle $[0,1]$.

La solution est :

$$x = \frac{1}{1-at}$$

et n'est pas définie, pour $a > 1$, sur l'intervalle $[0,1]$. Un autre cas d'erreur est l'impossibilité d'inverser la matrice A . Ceci peut arriver lorsque les valeurs initiales des paramètres sont des points critiques ou en sont voisines, ou lorsque le modèle est absurde (voir en 2) ou simplement mal conditionné :

$$\frac{dx}{dt} = -ax - bx^{1,0001}$$

Dans ces derniers cas, la solution à conseiller est de procéder à une simulation pour estimer la sensibilité de chaque paramètre et de ne conserver que les plus importantes.

5 - Contraintes d'utilisation du programme.

Deux limitations sont à noter dans l'utilisation de ce programme :

- Comme nous l'avons remarqué, la fonction ϕ à optimiser étant quelconque, l'existence de minima locaux est à craindre et il est indispensable de fournir des valeurs initiales des paramètres suffisamment bonnes pour éviter de converger vers un vecteur paramètre ne donnant pas l'optimum.

Le CSMP suffit, à ce niveau, pour déterminer les valeurs approximatives des paramètres : en effet, par une série d'ajustements, il est possible de faire grossièrement coïncider les courbes théoriques et les courbes expérimentales et de retenir les paramètres ainsi obtenus. Le traitement du modèle par le programme permet, par la suite, de déterminer les valeurs optimales.

- Il convient également de remarquer que, sous cette forme, le programme ne serait utilisable que dans des cas simplistes et par une

personne très entraînée. Il faut en effet introduire, sous forme de sous-programmes FORTRAN, la structure des équations du système et des équations aux variations adjointes :

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), a)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x} \cdot y + \frac{\partial f}{\partial a}$$

Ce qui nécessite le calcul des dérivées partielles $\frac{\partial f}{\partial x}$ et $\frac{\partial f}{\partial a}$. Cette solution brutale est à rejeter, car la nécessité de modifier fréquemment le modèle fait partie intégrante du problème d'identification tel que nous l'avons conçu.

Il semble donc indispensable de trouver un moyen commode d'introduire la structure du modèle (devant être accessible à n'importe quel utilisateur) et de mettre au point, avant l'utilisation du programme lui-même, un préprocesseur permettant la mise en forme de la structure mathématique et le calcul des dérivées partielles.

Nous étudierons donc maintenant les extensions de cet algorithme, notamment sa mise en oeuvre sous la forme d'un langage d'identification de systèmes; notons que ce dernier travail a été récemment développé par C. BEUGAS (5) , (6) .

CHAPITRE IV

EXTENSIONS

IV-1.- DEFINITION D'UN "LANGAGE" D'IDENTIFICATION

IV-2.- APPLICATION A L'ETUDE DE LA DIFFUSION DU SODIUM
DANS L'ORGANISME

IV-2-1.- *Théorie des compartiments*

IV-2-2.- *Application à la diffusion du sodium*

IV-3.- LIMITATIONS ET DEVELOPPEMENTS POSSIBLES

IV-4.- PORTEE METHODOLOGIQUE

IV - EXTENSIONS

Pour résoudre le problème précédemment soulevé, les méthodes de dérivation numériques sont à écarter; en effet, les calculs doivent être suffisamment précis pour l'obtention de résultats corrects. D'autre part, l'interconnexion du système n'est jamais totale; de nombreuses dérivées partielles

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \quad \text{et} \quad \frac{\partial f_i}{\partial a_k}$$

sont donc identiquement nulles. Il serait alors regrettable d'être constamment obligé de calculer par différences finies la valeur 0.

C'est pourquoi de telles méthodes n'ont pu être retenues ici; il était préférable d'adopter une méthode de dérivation formelle pour le traitement de ce problème. Il a fallu pour cela mettre au point un préprocesseur écrit en PL/1-FORMAC permettant de définir, de façon aussi proche que possible de la formulation mathématique, les équations du modèle et effectuant toutes les transformations de variables et les calculs formels.

IV-1.- DEFINITION D'UN "LANGAGE" D'IDENTIFICATION.

a - Dans une première étape a été utilisé le langage FORMAC (15,16,31) qui se présente comme une extension du langage PL/1 et dont la propriété essentielle est d'effectuer des calculs formels sur des expressions littérales données, par les opérations d'addition, soustraction, multiplication, division, utilisation des fonctions transcendentes, substitution de variables, comparaison, dérivation et manipulation non algébriques : on pourra, par exemple, dériver SIN(X) pour obtenir COS(X), une instruction telle que Y = SIN(X) ayant pour effet

de définir Y comme une fonction de l'indéterminée X : contrairement aux langages habituels, FORMAC ne procède donc pas par traitement numérique des variables.

Ce langage comprend en outre un préprocesseur ayant pour effet de traduire les instructions FORMAC en instructions PL/1. Le programme résultant est ensuite compilé, link-édité avec des modules d'exécution FORMAC, puis exécuté.

b - Il a donc paru intéressant de définir un langage d'identification dont le compilateur aurait été le préprocesseur PL/1-FORMAC et dont la bibliothèque aurait été constituée par le programme mathématique (figure 24). Les spécifications d'un tel langage sont les suivantes :

La première carte porte la mention `MODELE` suivie d'un nom facultatif de 8 caractères.

Exemple : `MODELE GLYCEMIE`

Ce nom est destiné à caractériser le programme et à permettre de le retrouver dans un fichier partitionné.

La seconde carte porte :

- soit la mention `DATA` suivie de cartes données dans le cas où le modèle existe déjà;
- soit une définition de modèle par ses variables, ses paramètres et ses formules de définition.

On fera d'abord figurer les équations du modèle, puis les conditions initiales, puis les noms des différents paramètres.

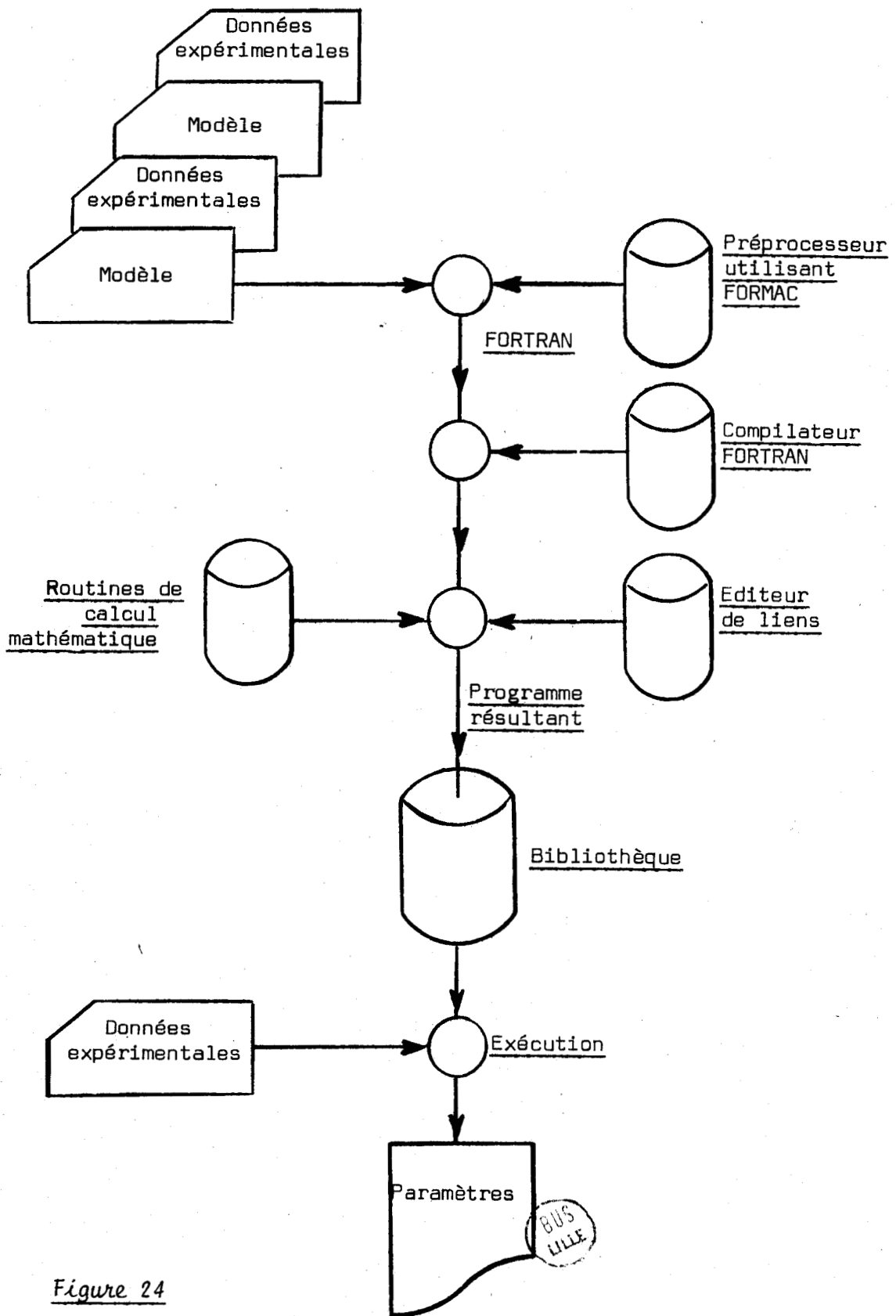


Figure 24

Exemple : $X1' = A * X1 + B * X2$
 $X2' = C * X1 + D * X2$
 INIT
 Y1 : 1/C
 Y2 : 0
 PARAM
 A
 B
 C CONSTANT
 D > 0

Chaque équation est caractérisée par la présence du signe d'égalité; le signe de dérivation permet de mettre en évidence les variables notées X(1) et X(2) suivant leur ordre d'apparition.

C est un paramètre constant et ne sera pas modifié au cours des itérations : les constantes apparaissant dans le modèle seront numérotées E(1) , E(2) , etc... . Quant au paramètre D , il sera remplacé dans les calculs par $D = \text{ABS}(D1)$. Les paramètres seront rangés au fur et à mesure de leur traitement dans un tableau.

Après cette traduction des cartes données, le programme effectuera le calcul formel des différents éléments de l'équation aux variations par FORMAC et les convertira en FORTRAN, en y incorporant les instructions de DIMENSION et de SUBROUTINE. On obtient donc un nouveau programme FORTRAN qui, associé au programme précédent (après appel dynamique du compilateur FORTRAN H2 et de l'édition de liens), permet de traiter le problème dans son ensemble.

Avec un tel langage, l'utilisateur peut exploiter lui-même son modèle et, selon les résultats, le modifier à son gré. Il est donc possible d'aboutir rapidement à un modèle valide du phénomène étudié. On peut alors envisager une exploitation de ce modèle au niveau de la routine pour en déduire une interprétation des différents cas pathologiques. La méthode de

dérivation formelle permet d'obtenir un code résultant très performant, ce qui rend cette utilisation de routine relativement peu onéreuse.

Avant de passer en revue les difficultés rencontrées au cours de l'utilisation de ce langage, nous étudierons le traitement d'un cas particulièrement intéressant et permettant d'introduire un procédé d'étude très répandu en biologie : la théorie compartimentale.

IV-2.- APPLICATION A L'ETUDE DE LA DIFFUSION DU SODIUM DANS L'ORGANISME.

IV-2-1.- Théorie des compartiments.

a) Définition du problème. Afin d'observer une population d'éléments spécifiques, tels que les molécules par exemple, les biologistes utilisent de plus en plus fréquemment la méthode dite "des traceurs" qui procède par marquage, puis par étude du déplacement des éléments marqués ou non-marqués. Le marqueur pourra être un atome radioactif, une molécule ou un autre moyen d'identification.

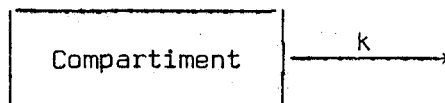
Cette méthode est surtout employée dans l'étude des phénomènes cinétiques et permet de déterminer, à partir du mouvement de l'espèce marquée, le comportement du système entier. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux marqueurs radioactifs : la courbe de décroissance d'activité de substances marquées permet alors de mettre en évidence la présence d'un ou de plusieurs compartiments, c'est-à-dire d'espaces théoriques de diffusion. Chacun d'eux est un sous-ensemble du système où la vie moyenne d'un constituant donné est constante : la nature de ces compartiments est donc essentiellement abstraite et leurs frontières ont une existence plus formelle qu'anatomique. Leur définition suppose, bien entendu, que la vitesse avec laquelle le traceur se mélange à la substance marquée est très supérieure à la vitesse de disparition de cette substance hors du compartiment.

Cette notion est liée à celle de pool, ou quantité totale d'une substance contenue dans un compartiment, et d'espace, ou volume apparent obtenu en divisant la valeur du pool par la concentration, dans ce pool, de l'élément étudié.

b) Exploitation d'un "modèle compartimental". Cette notion de compartiment est très précieuse dans la mesure où les courbes d'évolution, en fonction du temps, de la variable obtenue par détection pourront être interprétées comme des sommes d'exponentielles dont les paramètres conduiront aux éléments d'un modèle, image du métabolisme de la substance marquée dans l'organisme. Nous supposerons pour cela :

- que le phénomène est stationnaire (échanges et volumes constants au cours de l'expérience),
- que les échanges sont proportionnels aux variations de concentration (approximation linéaire).

Plaçons-nous, en effet, dans le cas simple d'un modèle mono-compartimental :



En désignant par R la variable "activité" au niveau du compartiment, nous obtenons une équation du type :

$$\frac{dR}{dt} = - kR$$

où k est le coefficient de fuite hors du compartiment.

Dans le cas plus général d'un modèle à n compartiments de disposition arbitraire, nous aurions obtenu de même un système d'équations du type :

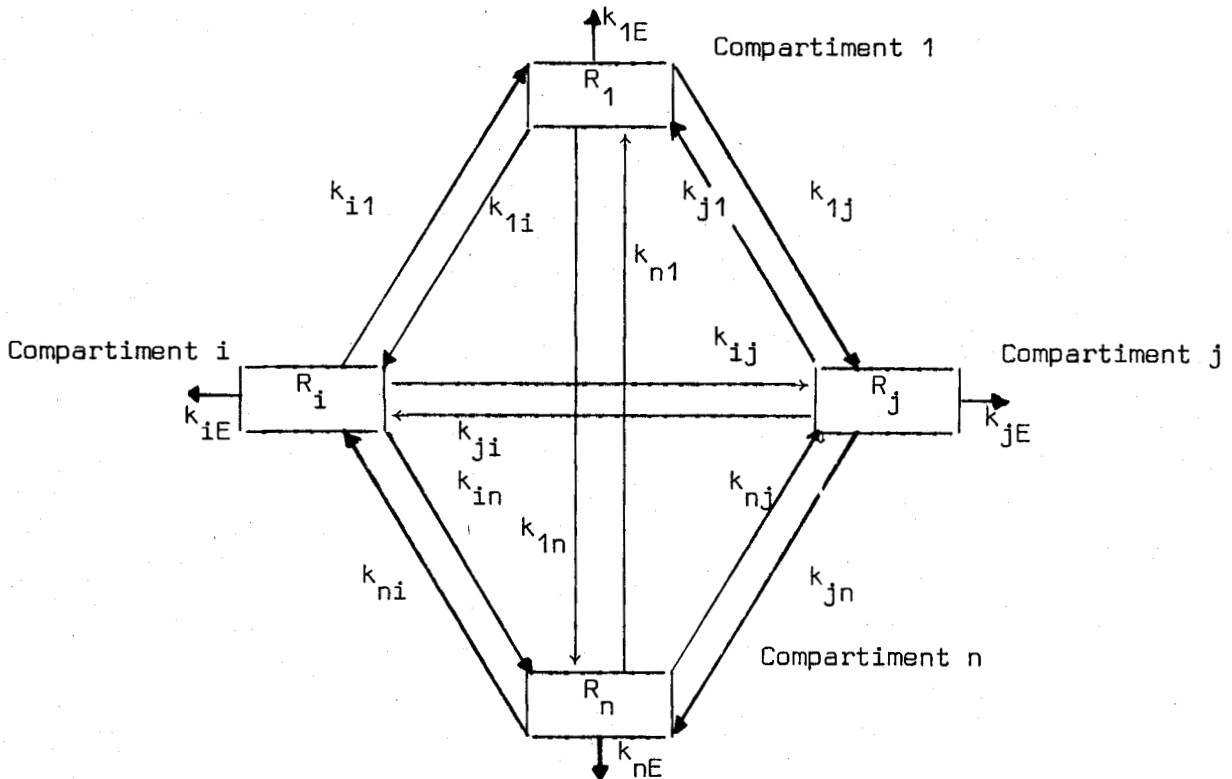
(1) $\frac{dR}{dt} = KR$ où R est un vecteur et K une matrice définis par :

$$R = \begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \\ \vdots \\ R_n \end{pmatrix} \begin{array}{l} \text{activité au niveau du compartiment 1} \\ \text{activité au niveau du compartiment 2} \\ \text{-----} \\ \text{activité au niveau du compartiment 3} \end{array}$$

et

$$K = \begin{pmatrix} -k_1 & k_{21} & k_{31} & \dots & k_{n1} \\ k_{12} & -k_2 & k_{32} & \dots & k_{n2} \\ \text{-----} & \text{-----} & \text{-----} & \text{-----} & \text{-----} \\ k_{1n} & k_{2n} & k_{3n} & \dots & -k_n \end{pmatrix}$$

où k_{ij} représente le coefficient de transfert du compartiment i vers le compartiment j et $k_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} + k_{iE}$ (les coefficients du type k_{iE} représentant des sorties vers le milieu extérieur). La configuration compartimentale serait donc la suivante :



On sait que la solution du système (1) a la forme d'une somme d'exponentielles : Soit (2) $R = CY$ cette solution.

avec :

$$C = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & \dots & C_{1n} \\ C_{21} & C_{22} & \dots & C_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ C_{n1} & C_{n2} & \dots & C_{nn} \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad Y = \begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 t} \\ e^{-\lambda_2 t} \\ \dots \\ e^{-\lambda_n t} \end{bmatrix}$$

Le but à atteindre est la détermination de K de telle façon que la fonction R_1 du système (1) ait pour graphe une courbe superposable à celle qui est représentée par :

$$C_{i1} e^{-\lambda_1 t} + C_{i2} e^{-\lambda_2 t} + \dots + C_{in} e^{-\lambda_n t}$$

Afin de résoudre ce problème, on pourra identifier les transformées de Laplace des deux systèmes : soient L_R et L_Y les vecteurs ayant pour composantes les transformées des composantes des vecteurs R et Y .

Soit V le vecteur $\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}$ représentant les conditions initiales

et soit D la matrice carrée suivante :

$$\begin{bmatrix} p+k_1 & -k_{21} & \dots & -k_{n1} \\ -k_{12} & p+k_2 & \dots & -k_{n2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ -k_{1n} & -k_{2n} & \dots & p+k_n \end{bmatrix}$$

où p est la variable symbolique de Laplace.

Les systèmes (1) et (2) deviennent, après transformation :

$$(1') : D \cdot L_R = V$$

$$(2') : L_R = C \cdot L_Y$$

avec :

$$C = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & \dots & C_{1n} \\ C_{21} & C_{22} & \dots & C_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ C_{n1} & C_{n2} & \dots & C_{nn} \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad Y = \begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 t} \\ e^{-\lambda_2 t} \\ \dots \\ e^{-\lambda_n t} \end{bmatrix}$$

Le but à atteindre est la détermination de K de telle façon que la fonction R_i du système (1) ait pour graphe une courbe superposable à celle qui est représentée par :

$$C_{i1} e^{-\lambda_1 t} + C_{i2} e^{-\lambda_2 t} + \dots + C_{in} e^{-\lambda_n t}$$

Afin de résoudre ce problème, on pourra identifier les transformées de Laplace des deux systèmes : soient L_R et L_Y les vecteurs ayant pour composantes les transformées des composantes des vecteurs R et Y .

Soit V le vecteur $\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}$ représentant les conditions initiales

et soit D la matrice carrée suivante :

$$\begin{bmatrix} p+k_1 & -k_{21} & \dots & -k_{n1} \\ -k_{12} & p+k_2 & \dots & -k_{n2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ -k_{1n} & -k_{2n} & \dots & p+k_n \end{bmatrix}$$

où p est la variable symbolique de Laplace.

Les systèmes (1) et (2) deviennent, après transformation :

$$(1') : D \cdot L_R = V$$

$$(2') : L_R = C \cdot L_Y$$

Le résultat cherché s'écrit donc :

$$D^{-1} V = C L_Y$$

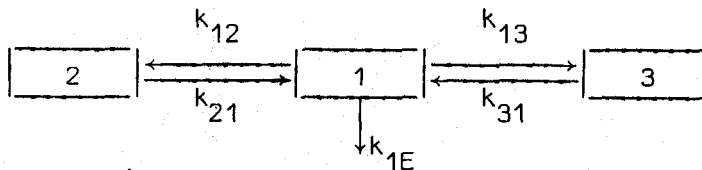
On ne retiendra que la $i^{\text{ème}}$ composante relative au pool étudié. Plaçons-nous plus particulièrement dans le cas où $i = 1$ (on ne s'intéresse donc qu'au premier compartiment), et où le modèle envisagé est tri-compartimental. On aurait alors :

$$\begin{vmatrix} p+k_2 & -k_{23} \\ -k_{32} & p+k_3 \end{vmatrix} = \sum_{j=1}^3 \frac{C_{1j}}{p+\lambda_j}$$

$$\begin{vmatrix} p+k_1 & -k_{12} & -k_{13} \\ -k_{21} & p+k_2 & -k_{23} \\ -k_{31} & -k_{32} & p+k_3 \end{vmatrix}$$

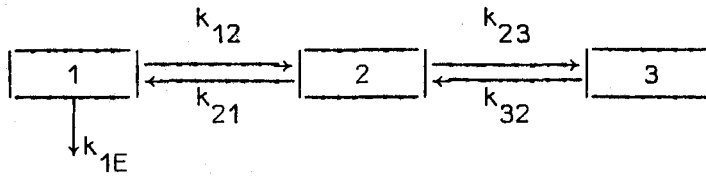
Une telle identification fournit $(2n-1)$ équations pour n^2 inconnues. Il faut donc supprimer $n^2 - 2n+1$ degrés de liberté, soit 4 dans l'exemple choisi.

On pourra, dans ce cas, laisser subsister une seule sortie et poser $k_{2E} = k_{3E} = 0$ et $k_{23} = k_{32} = 0$; on obtient ainsi un système de 5 équations à 5 inconnues. La configuration compartimentale obtenue :



est celle d'un système dit "mamillaire".

On aurait pu également, toujours en laissant une seule sortie, poser $k_{13} = k_{31} = 0$: on obtient alors un système dit "caténaire".

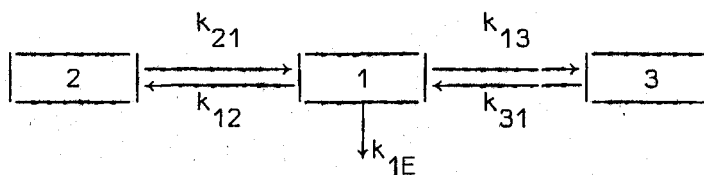


Dans la pratique, les coefficients de la matrice C , ainsi que $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ sont déterminés en reportant les points expérimentaux sur papier sémi-logarithmique et en décomposant la courbe obtenue sous forme d'une somme d'exponentielles. Les erreurs de mesure, les fluctuations statistiques liées à la radioactivité et le manque de précision des extrapolations graphiques ne permettent pas souvent une bonne détermination. Il semble plus judicieux d'opter pour des méthodes mathématiques d'approximation pluri-exponentielle. (32) qui permettent d'obtenir tous les renseignements voulus, ou, si la nature du problème s'y prête, pour des méthodes d'identification.

IV-2-2.- Application à la diffusion du sodium.

L'étude de la diffusion du sodium dans l'organisme humain peut être effectuée par injection de $\text{Na } 24$: le comportement du sodium radioactif étant identique à celui du sodium normal, une étude de la courbe de décroissance d'activité du sérum marqué fournira une image exacte de la courbe de diffusion du sodium. Cette activité sera obtenue par des prises de sang étalées régulièrement dans le temps ou par des mesures en continu.

Le modèle le plus utilisé jusqu'ici pour représenter ce phénomène est un modèle tricompartimental, de type mamillaire, comportant une fuite vers l'extérieur au niveau du compartiment 1 :



Nous supposons ce modèle exact et, à partir des points expériment-

taux fournis, déterminerons les coefficients k_{ij} par la méthode d'identification développée dans le chapitre précédent. On fournira donc au programme le modèle mathématique $X' = KX$, où K est une matrice (3 x 3) et où X représente la matrice des activités au niveau des compartiments 1, 2 et 3. Nous prendrons comme conditions initiales :

$$\begin{cases} X_1(0) = \frac{C_{11} + C_{12} + C_{13}}{V_1} \\ X_2(0) = 0 \\ X_3(0) = 0 \end{cases} \quad \text{où } V_1 = \text{volume du compartiment 1}$$

Les paramètres à déterminer sont donc k_{1E} , k_{12} , k_{13} , k_{21} , k_{31} et V_1 . Les valeurs initiales qui leur ont été attribuées dans le traitement du modèle par le programme précédemment étudié sont respectivement :

$$10^{-5}, \quad 10^{-2}, \quad 3 \cdot 10^{-3}, \quad 4 \cdot 10^{-2}, \quad 2 \cdot 10^{-3} \quad \text{et} \quad 10^{-4}.$$

Les résultats donnés par ce programme sont indiqués en annexe, avec la précision obtenue au cours des itérations successives.

On pourra constater que l'identification est obtenue avec une excellente précision si l'on tient compte des erreurs expérimentales. Le modèle tricompartimental de type mamillaire choisi semble donc satisfaisant quant à la reproduction du phénomène étudié. D'autres recherches ont d'ailleurs permis d'aboutir à cette même conclusion (7).

Ce premier exemple permet de se rendre compte de l'importance de la théorie compartimentale dans l'élaboration des modèles de systèmes biologiques et de tout le profit qui peut être tiré des méthodes mathématiques d'identification.

Notons cependant que le travail de réalisation du modèle a été facilité par l'existence d'autres études concernant ce même phénomène et que la nature même du modèle ne rendait pas le problème d'identification

particulièrement ardu. Il convient donc de se pencher sur les difficultés posées par d'autres simulations dans des cas plus complexes et d'essayer de définir les limites d'application du programme mis au point.

IV-3.- LIMITATIONS ET DEVELOPPEMENTS POSSIBLES.

Le programme mis au point n'est évidemment pas un instrument universel capable de résoudre tous les problèmes d'identification. Les problèmes essentiels rencontrés au cours de son utilisation sont les suivants :

a) Détermination des valeurs approchées des paramètres. Nous avons vu que, pour éviter de n'obtenir qu'un optimum local, il était indispensable de fournir des valeurs approchées des paramètres suffisamment bonnes. Un des problèmes essentiels posés par l'utilisation du programme est la détermination de ces valeurs. Nous ne proposerons ici aucune méthode générale, mais il est utile d'émettre les idées suivantes :

- On peut partir d'un modèle très simple reproduisant grossièrement le phénomène biologique étudié et utiliser un langage tel que le CSMP pour ajuster au mieux les courbes théoriques obtenues : nous avons vu que CSMP pouvait suffire pour de telles applications;

Le modèle ainsi construit au départ peut être complété au fur et à mesure de la prise en considération d'hypothèses supplémentaires : on peut alors reprendre, comme valeurs initiales des paramètres, celles qui correspondaient au modèle simplifié. L'expérience montre que ces valeurs sont, en général, suffisamment bonnes pour l'obtention de l'optimum global.

- Lorsque toutes les composantes du système sont disponibles, on peut utiliser une procédure de dérivation numérique des courbes expérimentales. On obtiendra alors le système d'équations surabondantes.

$$e_1^j(t_j) = f_1(e(t_j), a)$$

qui, dans le cas d'un modèle linéaire par rapport aux paramètres a , pourra se traiter par régression.

Notons cependant que l'hypothèse de départ relative à la disponibilité de toutes les composantes du système est rarement réalisée.

- Enfin, pour les systèmes différentiels linéaires, on pourra utiliser des méthodes d'approximation des données expérimentales par une courbe pluriexponentielle (32). Les valeurs des coefficients des exponentielles et les valeurs au temps $t = 0$ permettent d'obtenir de très bonnes valeurs de départ.

Notons que, dans l'étude de la diffusion du sodium, cette méthode a été utilisée et donne, comme on peut le constater, d'excellents résultats.

Le problème des valeurs initiales des paramètres peut donc être résolu de plusieurs façons; dans la plupart des cas étudiés, les méthodes précédemment citées ont été suffisantes, mais elles ne sauraient évidemment suffire à recouvrir tous les cas expérimentaux possibles.

b) Entrées discontinues. L'équation aux variations :

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial x}{\partial a} = \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial a} + \frac{\partial f}{\partial a}$$

suppose que les dérivées partielles $\frac{\partial f}{\partial x}$ et $\frac{\partial f}{\partial a}$ sont continues.

Cette équation reste vraie presque partout pour des fonctions singulières en un point, telles que $|x|$. Mais elle ne l'est plus pour des entrées discontinues du type :

$$\frac{dx}{dt} = K(x-a)$$

où H est la fonction de Heaviside.

Il serait intéressant de pouvoir prolonger la validité du programme à de telles entrées; une telle extension pose des problèmes mathématiques importants, la notion de dérivée étant prise alors au sens des distributions.

c) Phénomènes à retard. L'utilisation du langage d'identification, tel qu'il est conçu, ne permet pas actuellement le traitement de modèles comme celui de la splénoportographie isotopique (Cf. II-2-1) : en effet, les phénomènes à retard représentés par des modèles tels que :

$$\frac{dx}{dt} = g(x(t), t, a, x(t-b))$$

ou

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), t, a, b, u(t)) \quad \text{avec} \quad u(t) = x(t-b)$$

n'entrent pas dans le cadre des équations pouvant être traitées par le programme. On peut cependant prolonger l'application de ce dernier à de tels phénomènes en utilisant l'équation aux variations sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \frac{\partial x}{\partial b} &= \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x(t)}{\partial b} + \frac{\partial f(t)}{\partial b} + \frac{\partial f}{\partial u} \left(\frac{\partial x}{\partial b}(t-b) - x'(t-b) \right) \\ &= \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial x(t)}{\partial b} + \frac{\partial f(t)}{\partial b} + \frac{\partial f}{\partial u} \left(\frac{\partial x}{\partial b}(t-b) - f(x(t-b), (t-b), a, x(t-2b)) \right). \end{aligned}$$

D'autres extensions pourraient être envisagées, telles que l'écriture d'un programme graphique permettant à l'utilisateur de définir son modèle, d'obtenir les valeurs approchées par tâtonnements, de contrôler les

itérations et d'étudier la sensibilité du modèle en mode conversationnel. Ce langage semble donc ouvrir la voie à de nombreuses applications, moyennant certains aménagements. Il est donc logique de s'attendre à des conséquences d'ordre méthodologique importantes.

IV-4.- PORTEE METHODOLOGIQUE.

Les possibilités offertes par le CSMP et les terminaux visuels étaient déjà considérables, quand on songe que la modification d'un paramètre aurait pu nécessiter un passage-moniteur et quand on considère le nombre de tâtonnements nécessaires pour aboutir à des valeurs correctes des paramètres. Nous avons calculé, que, sur écran cathodique, une minute suffisait pour modifier un paramètre; il fallait donc autant de minutes que de changements paramétriques, ce qui impliquait un temps d'occupation de la machine trop élevé pour les tests relatifs à des modèles conséquents.

Le langage d'identification, comprenant la mise en forme des données et le traitement mathématique du problème d'identification, permet d'obtenir très rapidement les valeurs des paramètres et d'agir sur le modèle si les résultats ne sont pas satisfaisants.

L'utilisation de ce langage nécessite évidemment l'utilisation de moyens technologiques évolués (hardware et software) mais ne requiert pas de connaissance approfondie en matière de langages. C'est là, semble-t-il, un aspect très positif de cette réalisation : il est désormais possible à un praticien, ou à un chercheur médical de façon plus générale, de ne plus s'occuper de la phase purement numérique de la programmation et de s'orienter davantage vers la recherche de la structure du modèle et vers l'étude approfondie des systèmes considérés.

Placé dans le contexte médical, un tel langage permet donc l'accès du chercheur médical aux méthodes de simulation sur ordinateur,

avec tout ce que cela implique en matière de recherche et aussi, il convient de la souligner, d'enseignement. Mais on peut également se demander si un tel instrument ne peut être utilisé que dans ce contexte ou si, au contraire, il n'est pas en mesure de trouver d'autres applications dans des domaines différents.

C O N C L U S I O N

Il ressort très nettement de cette étude que l'instrument méthodologique que nous avons mis au point dépasse le cadre de la biologie dans lequel nous l'avons expérimenté et que la biologie n'a été qu'un prétexte à son élaboration.

Nous avons en effet défini, dès le début, le domaine de validité de ce langage en précisant que l'étude porterait essentiellement sur les modèles continus, dynamiques et déterministes. Ce domaine a ensuite été restreint par des conditions mathématiques (continuité des dérivées partielles par exemple). Il est évident que tout modèle répondant aux conditions précédemment définies pourra faire l'objet d'un traitement identique à celui qui a été présenté, quelle qu'en soit l'origine et quelle qu'en soit l'inspiration (d'autres applications sont d'ailleurs déjà envisagées, notamment en économie et en chimie des radioisotopes). Tout domaine pouvant donner lieu à de telles simulations pourra donc constituer un nouveau terrain d'applications pour le langage d'identification : le cadre restreint qui avait été défini au départ est donc largement dépassé.

Il convient cependant de préciser les raisons qui nous ont poussé à chercher, dans la biologie, les exemples nécessaires à l'élaboration de ce travail. Il est certain que le développement récent de l'informatique médicale n'a pas été sans conditionner notre choix. Mais c'est avant tout la complexité des systèmes à étudier qui nous a poussé dans cette voie : en effet, les difficultés énoncées au cours de ce travail (méconnaissance de certaines composantes des systèmes étudiés, variabilité biologique, etc...) ont paru intéressantes, dans la mesure où leur résolution permettrait d'étendre la généralité de la méthode établie.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) E. ACKERMAN, J. ROSEVAER and W. MAC GUCKIN
A mathematical model of the glucose-tolerance test.
Phys. Med. Biol. (1964), vol. 9, N°2, pp 203-213
- (2) Y.G. ANTONOV, M.K. GNILITSKAYA, S.I. KIFORENKO and I.A. MIKULSKAYA
Mathematical description of the blood sugar system.
Mathematical biosciences - 2 - pp. 435-450 (1968)
- (3) E. AZERAD
Régulation de la glycémie
Collège de médecine des hôpitaux de Paris
Biologie générale - T. B - pp. 295-302
- (4) C. BEAUGAS, G. COMYN, J.C. PAGES, P. PARMENTIER
Simulation de processus physiologiques sur ordinateur.
Etude I.B.M. n° FF2 - 0088 - 0 (Mars 1969)
et Revue d'Informatique médicale n° 9 (Nov. 1969)
pp. 15-25
- (5) C. BEAUGAS
L'identification des systèmes dynamiques.
Etude du service développement scientifique
I.B.M. France - N° 100 (Janvier 1970)
- (6) C. BEAUGAS, G. COMYN
Estimation des paramètres des modèles de simulation.
Communication soumise aux Journées internationales
d'Informatique médicale de Toulouse (Mars 1970)
- (7) J.P. BELIN, G. DELORME, A. FROMAGET, J.C. PAGES, G. VALLEE
Détermination automatique des compartiments chez l'homme par le sodium marqué.
Etude I.B.M. n° 119 (Septembre 1966)
- (8) R. BELLMAN, J. JACQUEZ, R. KALABA, S. SCHWIMMER
Quasilinearization and the estimation of chemical rate constants from raw kinetic data.
Mathematical biosciences - Vol. 1 - N° 1 (Mars 1969)
- (9) R. BELLMAN
Dynamic programming, system identification and suboptimization.
SIAM Journal of control (66) - 4 - N° 1-5

- (10) R. BELLMAN *Quasilinearization and nonlinear boundary values problems.*
Americal Elsevier
- (11) J.J. BERNIER, R. MODIGLIANI, N. VIDON
Interprétation mathématique des épreuves d'hyperglycémie intraveineuse.
Extrait des journées annuelles de diabéto-
logie de l'Hôtel-Dieu (1968)
- (12) V.W. BOLIE *Coefficients of normal blood glucose regulation*
J. Appl. Physiol. 16 (1961) - pp. 783-788
- (13) E. CERASI *An analogue computer model for the insuline response to glucose infusion.*
Acta Endocrinologica - 55 - (1967) pp. 163-183
- (14) G. COMYN, J. LESIEUR, P. PARMENTIER, C. BEUGAS et J.C. PAGES
Le néphrogramme isotopique. Modèle analogique exploité sur ordinateur.
Journées françaises d'informatique médicale et hospitalières. (1969) pp. 189-198
- (15) F. CUTHILL *A FORMAC program for the solution of linear boundary and initial values problems.*
Department of the Navy, David TAYLOR Model Basin (1966) SICSAM Symposium.
- (16) S.K. FERRIERA, L.G. SOBEL, G.G. WRENN
On the application of the FORMAC computer programs to aid in the symbolic formulation and solution of engineering and scientific problems.
Loockeed Missiles and Space Company, Palo Alto Research Laboratory - California (Juin 1967)
- (17) R. FLETCHER, C.M. REEVES *Function minimization by conjugate gradients.*
Computer Journal, 1964, vol. 7, N° 2, pp. 149-154
- (18) F.S. GRÖDINS *Control theory and biological systems.*
(1963) (Columbia)
- (19) I.B.M.-1130-CSMP System Manual - H 20 - 0284 - 1
- (20) I.B.M.-1130-CSMP Program Reference Manual H-20-02822-0
- (21) I.B.M.-360-CSMP System Manual Y-20-0111
- (22) I.B.M.-360-CSMP System Manual H-20-0367
- (23) I.B.M.-360-CSMP System Manual H-20-0240

- (24) J. KOWALIK and M.R. OSBORNE
Methods for unconstrained optimization problems
Modern analytic and computational methods in
science and mathematics. N° 13 - pp. 71-75
- (25) H. LESTRADET et L. BILLAUD
Les facteurs de variations de la courbe d'hyper-
glycémie provoquée.
Entretiens de Bichat - Biologie (1966)
- (26) H. LESTRADET et Collaborateurs.
Le diabète de l'enfant et de l'adolescent.
Maloine (1968)
- (27) P. PARMENTIER, H. LESTRADET, J.C. PAGES
Expérimentation, par les méthodes de simulation,
d'un nouveau modèle de la régulation glycoéner-
gétique.
Communication soumise aux Journées Internationales
d'Informatique Médicale de Toulouse (Mars 1970)
- (28) J.F. SAMMET, F. BOND *Introduction to FORMAC*
I.E.E.E. transactions on electronic computers,
vol. EC 13, N° 4 (Août 1964).
- (29) G.N. SARIDIS, Z.J. NIKOLIC, K.S. FU
Stochastic approximation algorithms for system
identification estimation and decomposition of
mixtures.
I.E.E.E. transactions on systems science and
cybernetics - Jan. 1969, vol. SSC-5 - N° 1 pp. 8-15
- (30) C.W. SHEPPARD *Basic principles of the tracer method.*
John WILEY & Sons, Inc. Publishers pp. 1-70
- (31) R. TOBEY *PL/I FORMAC interpreter*
I.B.M. Type III Program, 360 D-03.3.004
- (32) G. VALLEE, J.P. BELIN, C. BEAUGAS, L. GOIOT, J.C. PAGES
Programme approchant par une courbe pluriexpo-
nentielle des données expérimentales discrètes
obtenues chez l'homme par détection radioactive.
Etude I.B.M. N° FF2-0056 (Avril 1968)

GENERATEUR DE RETARD

```
SUBROUTINE SUB1
DIMENSION REALS(395),INTS(587)
DIMENSION C(76),MTRX(75),PAR1(75),PAR2(75),A(142)
COMMON REALS, INTS
EQUIVALENCE (INTS(76),MTRX2(1)),(REALS(2),C(1))
EQUIVALENCE (REALS(81),PAR(1)),(REALS(156),PAR2(1))
IF(T)1,1,3
1  NDT S2 = PAR2(I)/DTS2
   P1 = PAR1(1)
   J = MTRX2(I)
   DO 2 N1 = 1,NDTS2
2  A(NI) = P1
   N1 = 142
3  IF(N1 - NDT S2)5,5,4
4  N1 = 1
5  C(I) = A(NI)
   A(NI) = C(J)
   N1 = N1 + 1
   RETURN
END
```



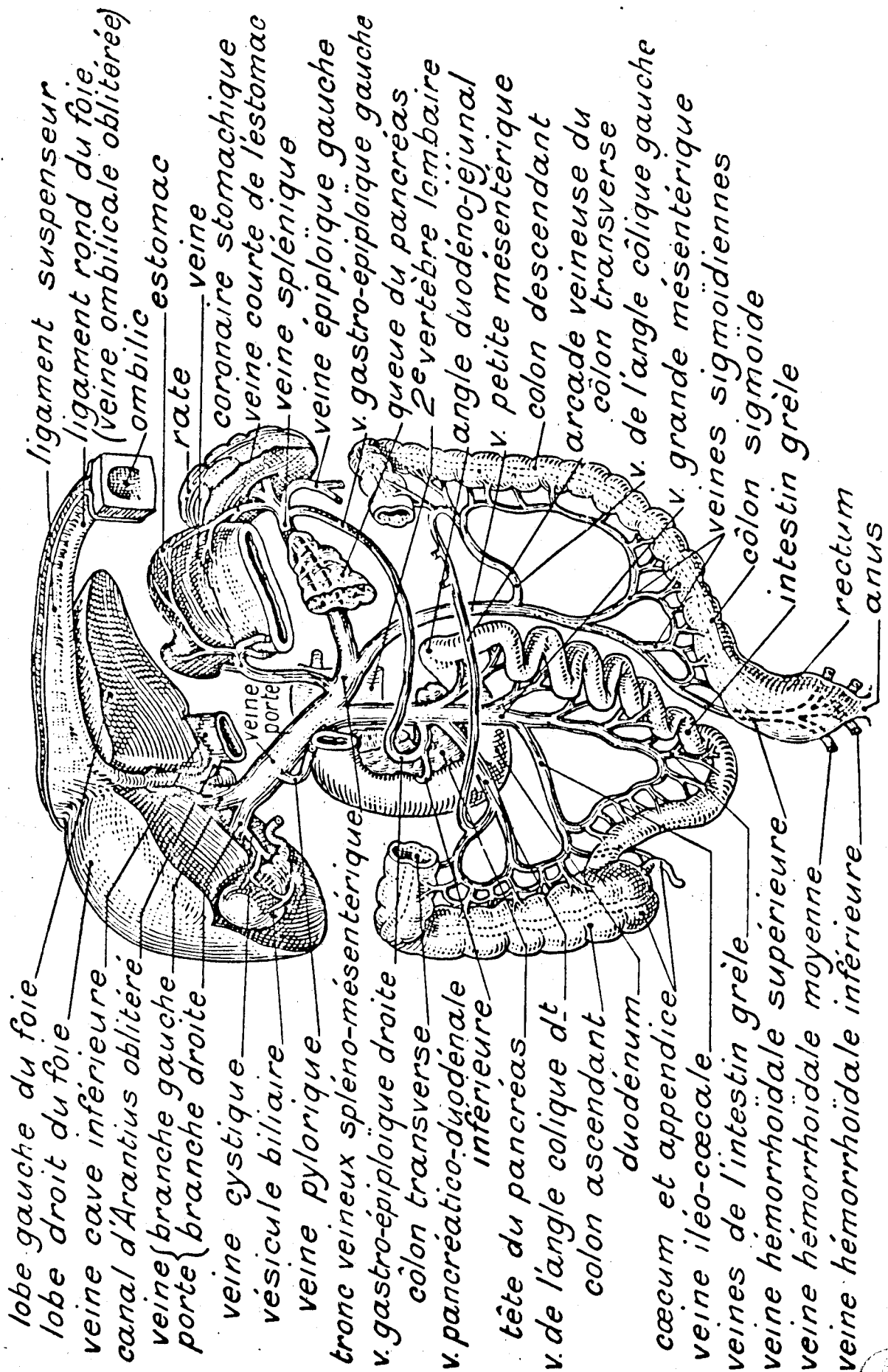


Figure 5

— VEINE PORTE ET SES BRANCHES D'ORIGINE

SCHÉMA FONCTIONNEL DE LA CIRCULATION SPLENO-PORTO-CAVE

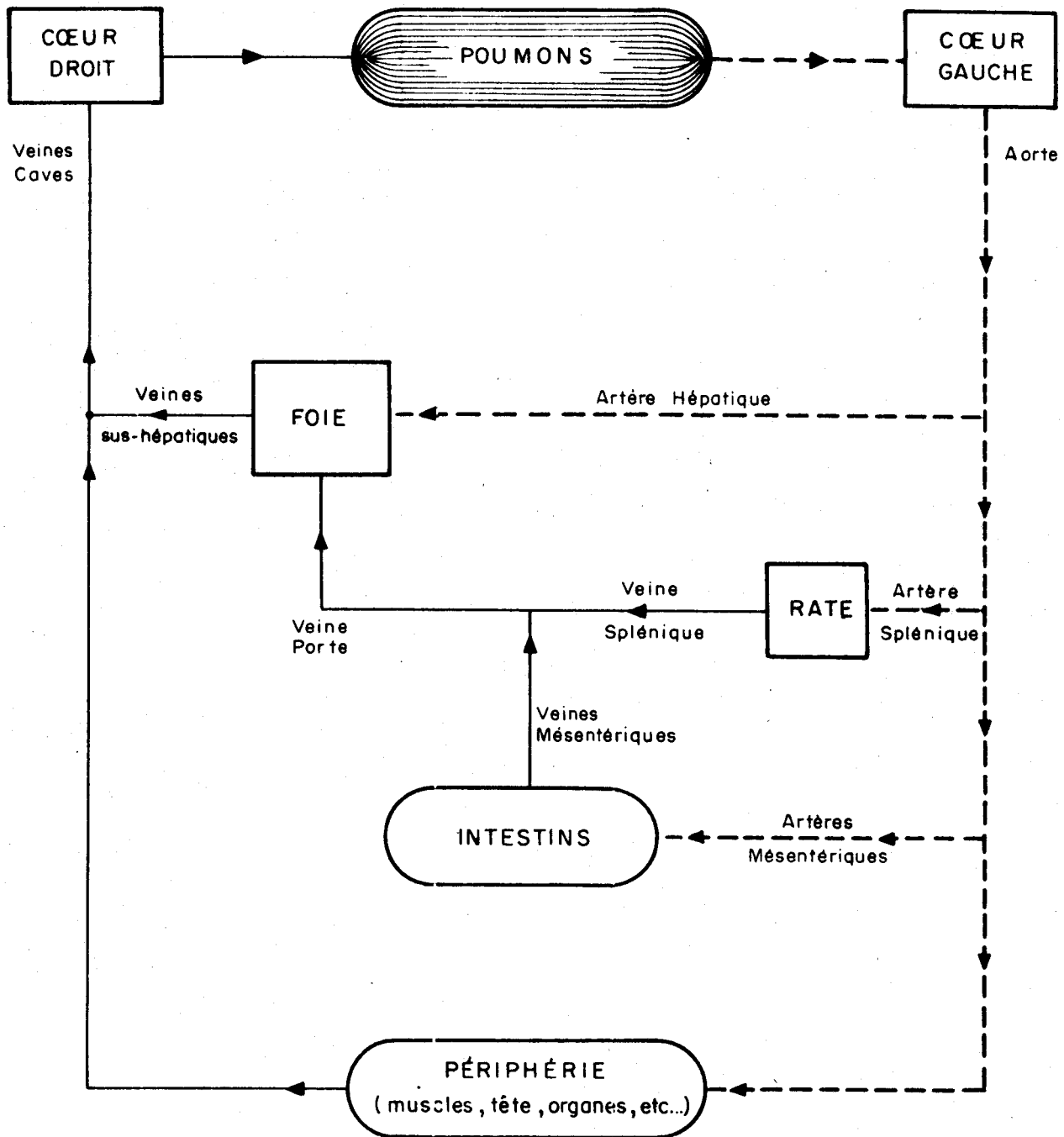


Figure 6

BUS
JLLE

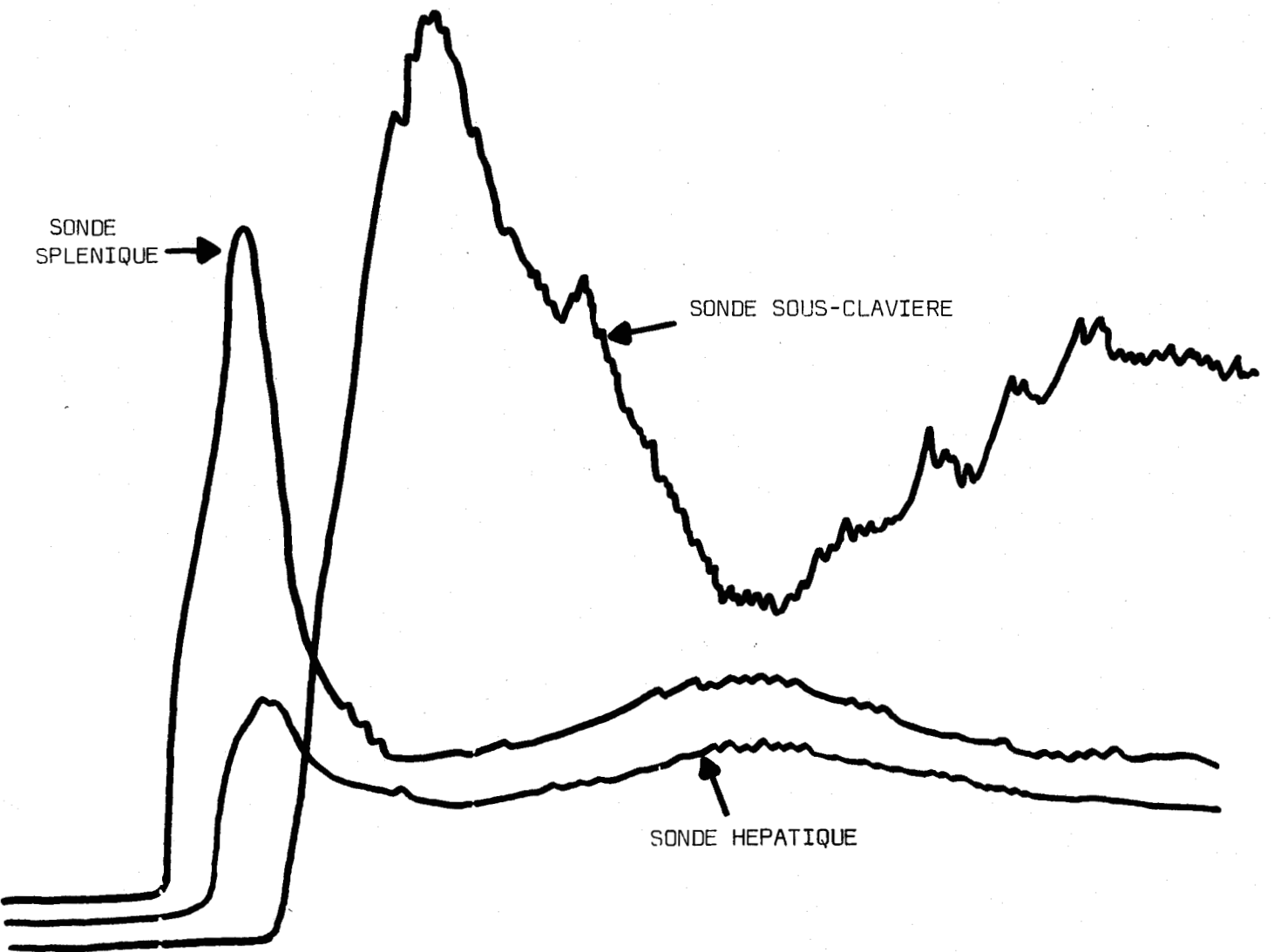
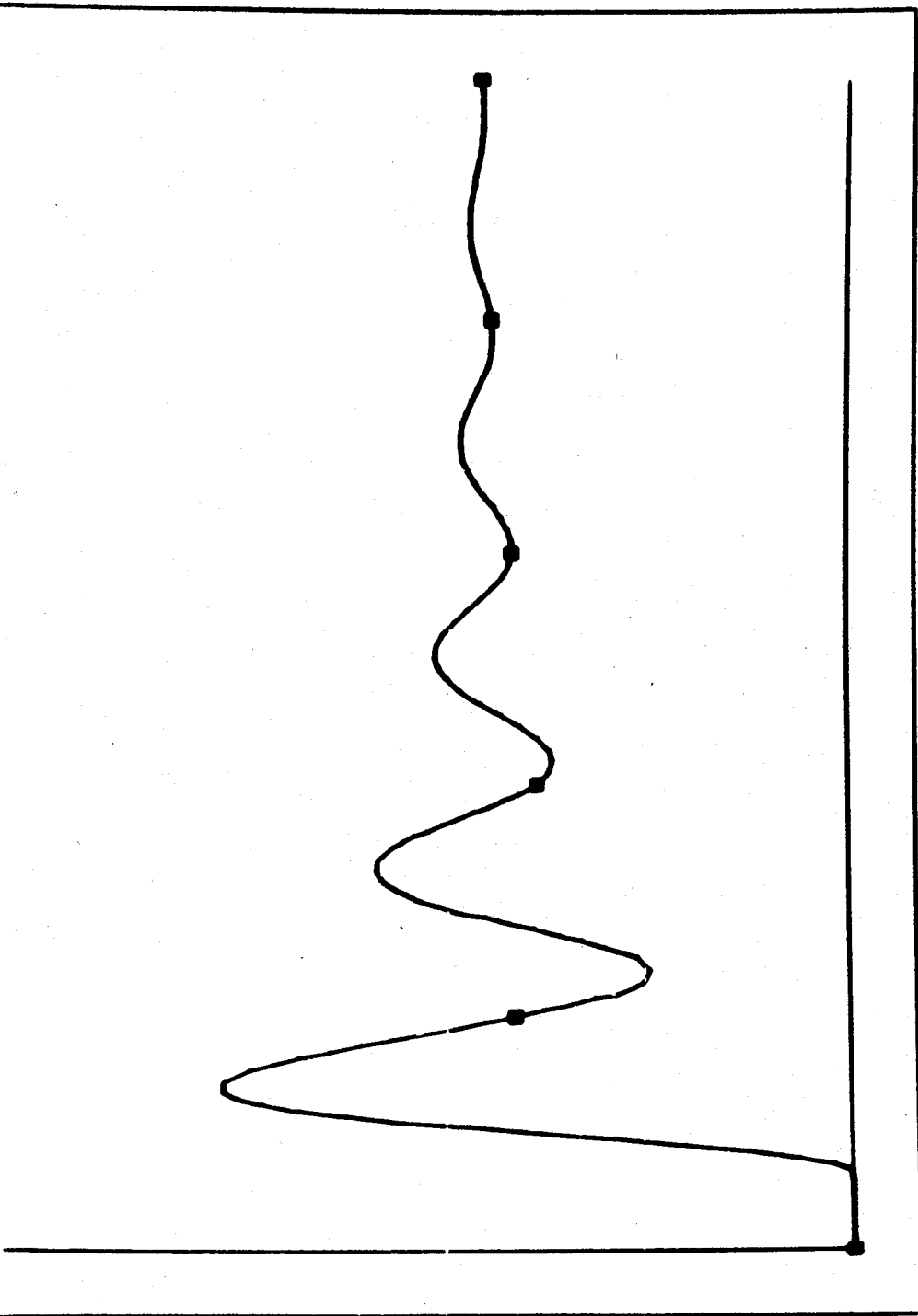


Figure 7
Courbes expérimentales



INIG INTVL= 0.500, STOP WHEN T= 100.000; MARK EVERY 20.000 TIME UNITS

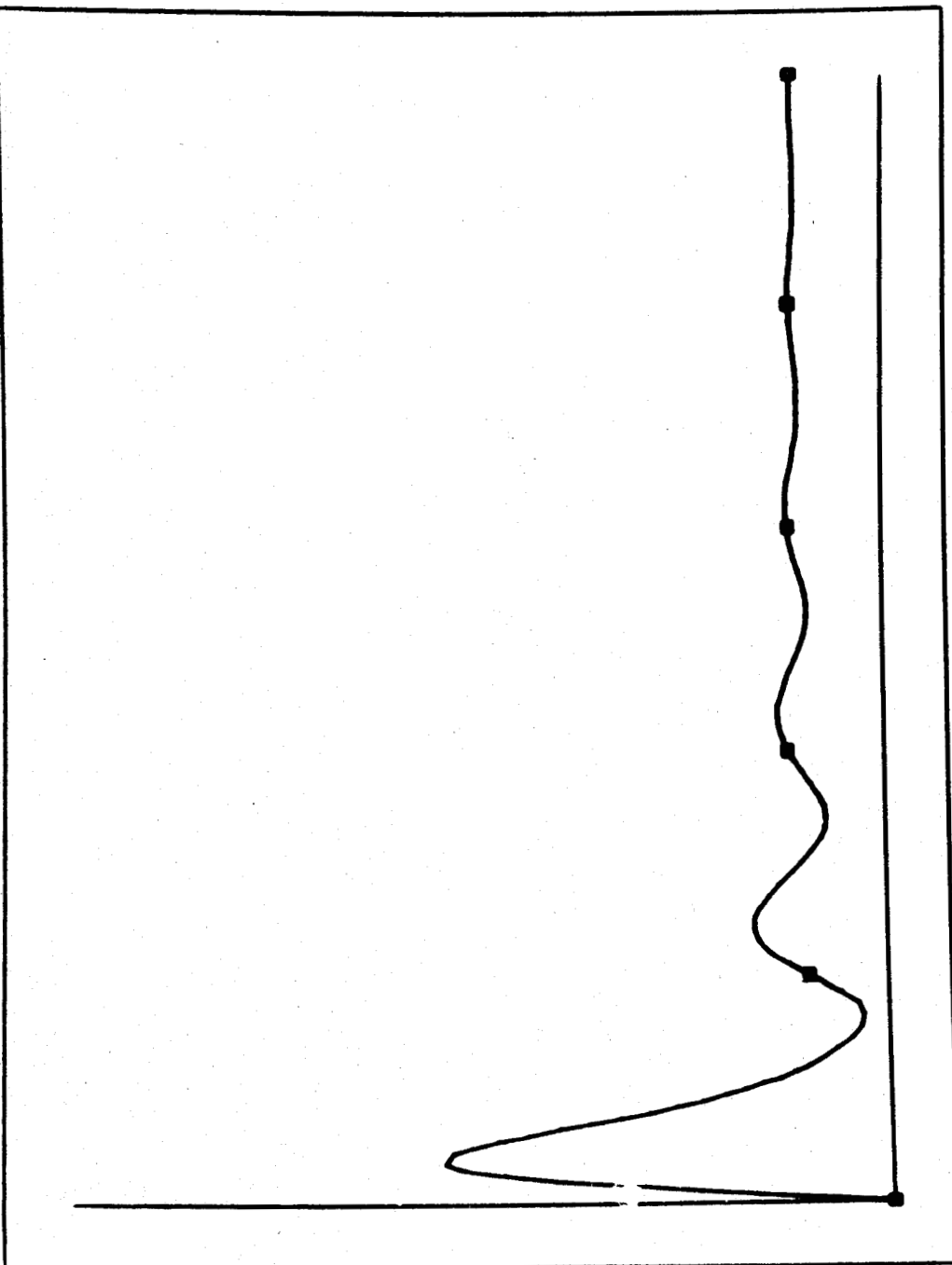
0.000=XMIN, 100.000=XMAX
 0.000=YMIN, 15.000=YMAX

PUNCH DECK	RELOAD	CONFIGURE
WRITE DISK	RESUME	COMPUTE
READ DISK	NEW FRAME	COPY IMAGE
(0) [▲]	(0)	•
0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0000

(76) (28)[■]
 60.0000 5.9731
 80.0000 6.3035
 100.0000 6.4536
 NORMAL END. T=IMAX

Figure 11
 Compartiment systématique





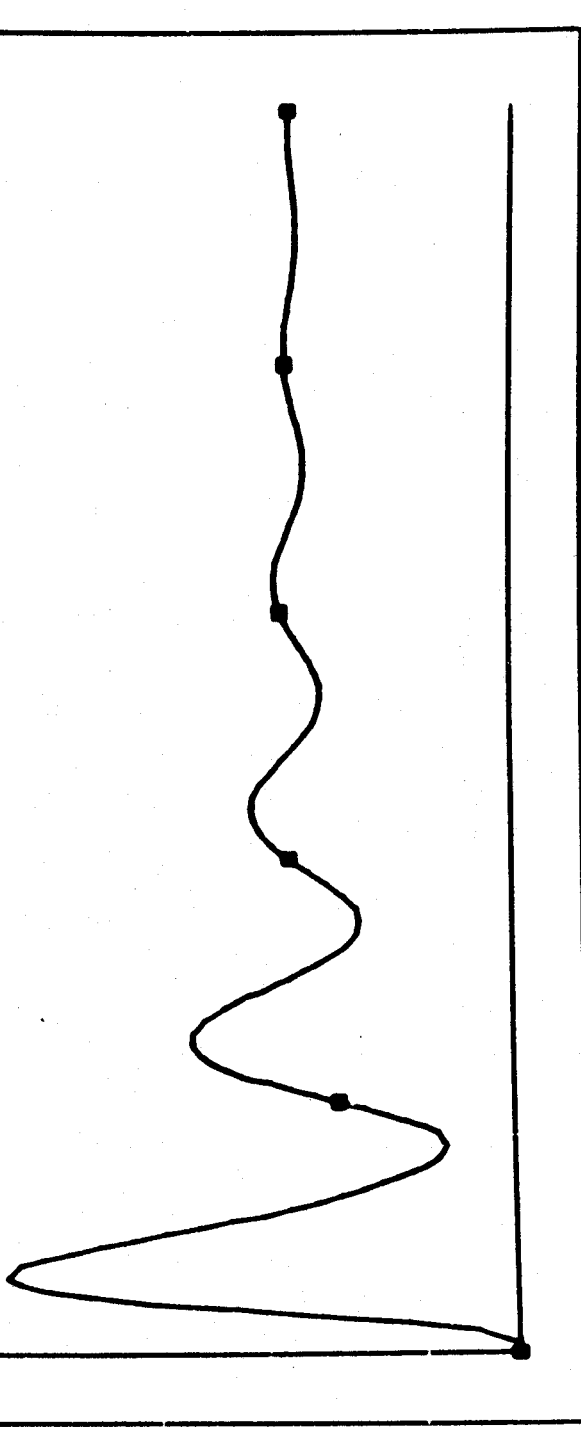
INTG INTVL= 0.500, STOP WHEN T= 100.000: MARK EVERY 20.000 TIME UNITS
 0.000=XMIN, 100.000=XMAX
 0.000=YMIN, 1000.000=YMAX

	PUNCH DECK	RELOAD	CONFIGURE
	WRITE DISK	RESUME	COMPUTE
	READ DISK	NEW FRAME	COPY IMAGE
(7b)	(27) □	(0) ▲	(0) ●
60.0000	116.9217	0.0000	0.0000
80.0000	112.3099	0.0000	0.0000
100.0000	109.5123	0.0000	0.0000

NORMAL END, T=TMAX

Figure 12
Compartment "rate"



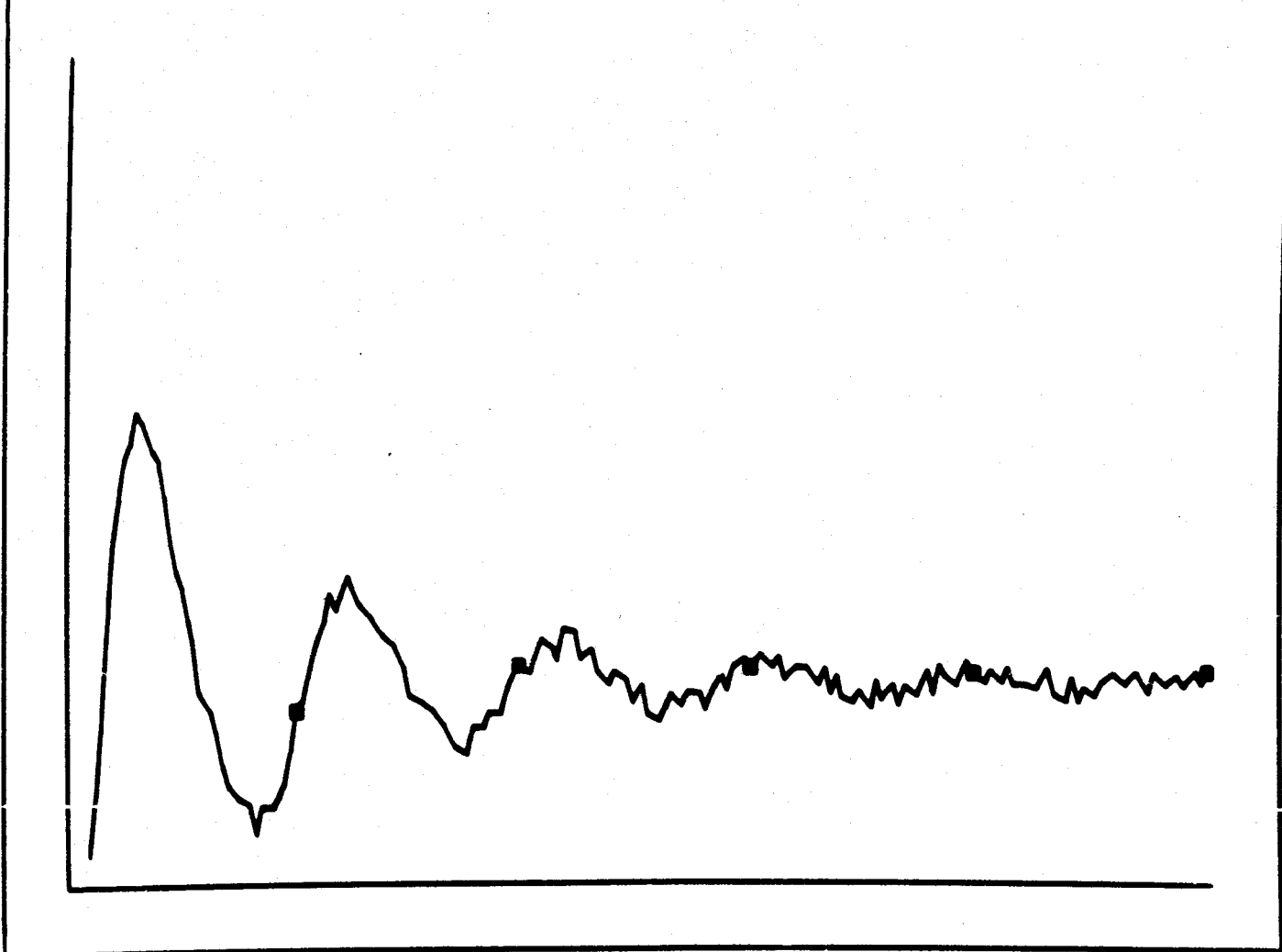


INTG INTVL= 0.500, STOP WHEN T= 100.000; MARK EVERY 20.000 TIME UNITS
 0.000=XMIN, 100.000=XMAX PUNCH DECK RELOAD CONFIGURE
 0.000=YMIN, 50.000=YMAX WRITE DISK RESUME COMPUTE
 READ DISK NEW FRAME COPY IMAGE
 (76) (9) (0) •
 60.0000 12.9998 0.0000
 80.0000 12.6085 0.0000
 100.0000 12.3334 0.0000
 NORMAL END, T=TMAX



Figure 14
Compartment "veine splénique"

Figure 15
 Compartiment "rate" avec bruit de fond



INTG INTVL = 0.500, STOP WHEN T = 100.000; MARK EVERY 20.000 TIME UNITS

0.000=XMIN, 100.000=XMAX
 0.000=YMIN, 50.000=YMAX

PUNCH DECK	RELOAD	CONFIGURE
WRITE DISK	RESUME	COMPUTE
READ DISK	NEW FRAME	COPY IMAGE

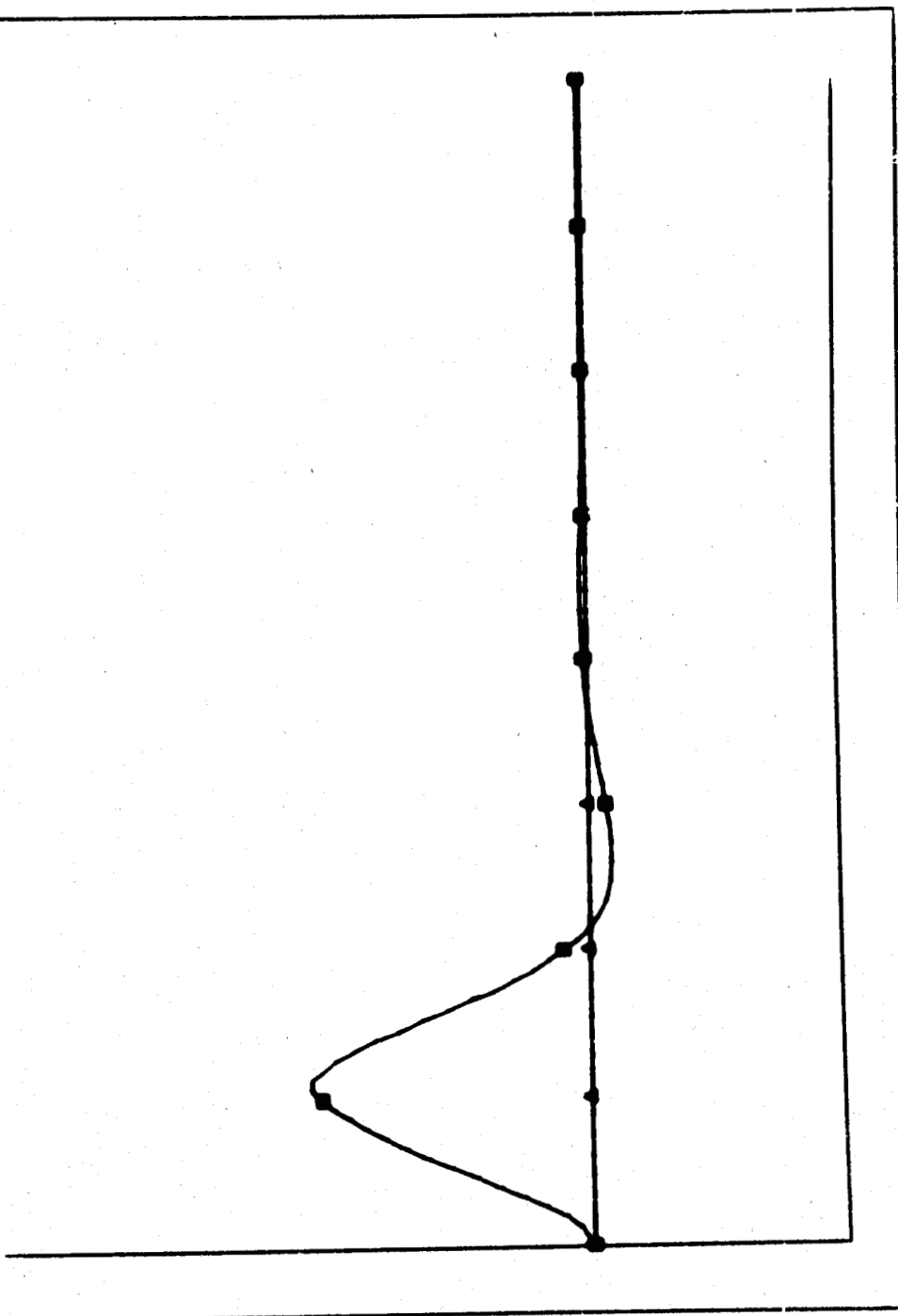
(7b)	(61) B	(0) A	(0) •
60.0000	13.0359	0.0000	0.0000
80.0000	12.4904	0.0000	0.0000
100.0000	12.1860	0.0000	0.0000
NORMAL END, T=TMAX			



PARAMETRES DU MODELE DE REGULATION DE LA GLYCEMIE

a_1	= 0.0312	mn ⁻¹
a_2	= 0.003	mn ⁻¹
a_3	= 0.042	mn ⁻¹
a_4	= 0.0063	mn ⁻¹
a_5	= 0.003	mn ⁻¹
a_6	= 0.003	mn ⁻¹
a_7	= 0.042	mn ⁻¹
b_1	= 1.2	mg/ux.mn
b_2	= 0.042	mn ⁻¹
b_3	= 1.02	mg/ux.mn
b_4	= 0.48	mg/ux.mn
b_5	= 0.42	mn ⁻¹
k_1	= 0.0115	
k_2	= 1.84	
c_1	= 0.24	mg/gx.mn
c_2	= 0.108	mn ⁻¹
y_n	= 80	mg/100 cc
τ_g	= 30	30 mn
k_{1g_1}	= 100	





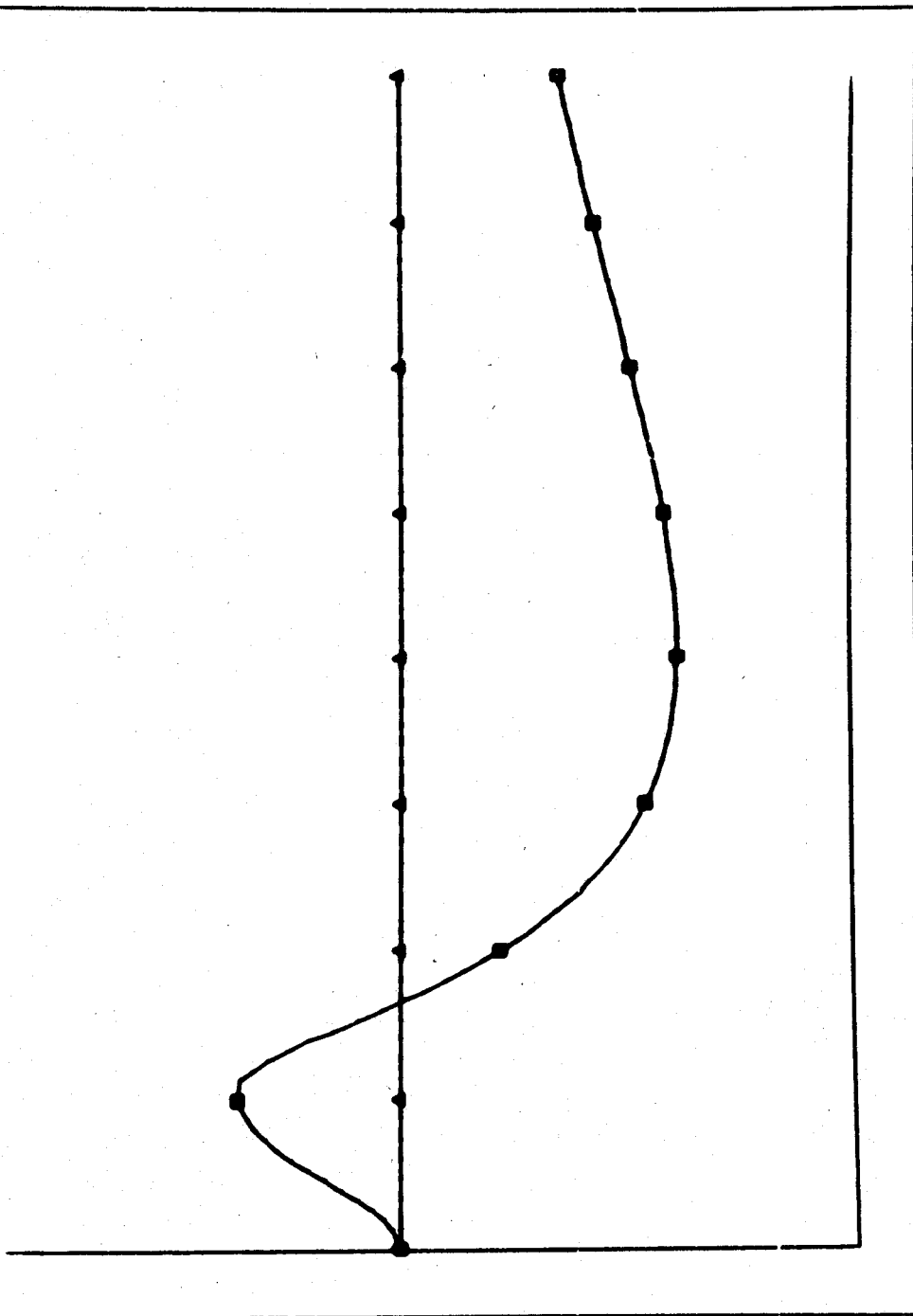
INTG INTVL = 2.000, STOP WHEN T = 240.000: MARK EVERY 30.000 TIME UNITS

	PUNCH DECK	RELOAD	CONFIGURE
0.000 = XMIN.	240.000 = XMAX	RESUME	COMPUTE
50.000 = YMIN.	150.000 = YMAX	NEW FRAME	COPY IMAGE
	(43) □	(44) ▲	(0) ●
	180.0000	80.0000	0.0000
	210.0000	80.0000	0.0000
	240.0000	80.0000	0.0000

NORMAL END. T = TMAX

Figure 18





INTG INTVL= 2.000, STOP WHEN T= 240.000; MARK EVERY 30.000 TIME UNITS
 0.000=XMIN, 240.000=XMAX
 0.000=YMIN, 150.000=YMAX

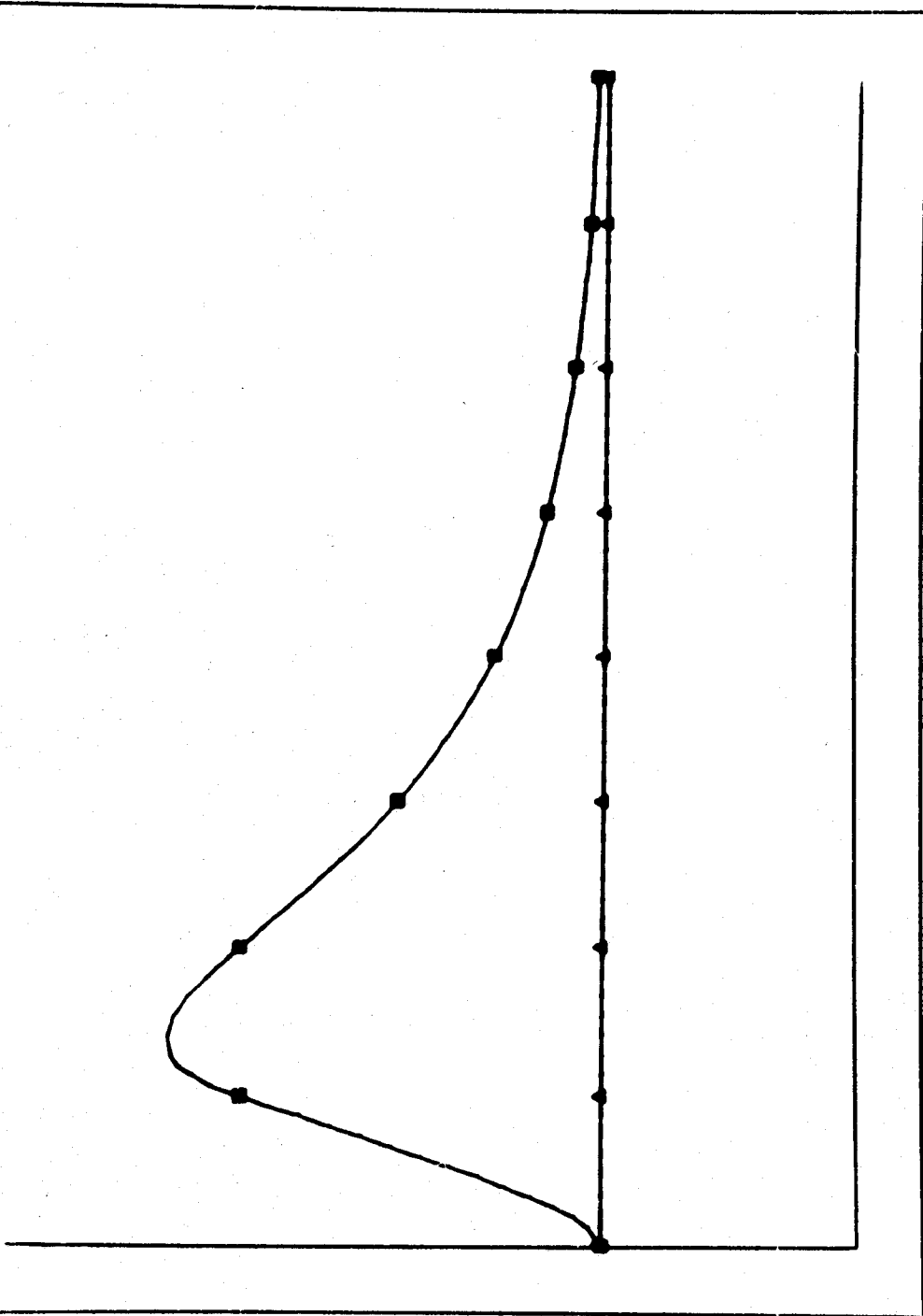
	(76)	(43)	(44)	(0)
	180.0000	39.1519	80.0000	0.0000
	210.0000	45.9248	80.0000	0.0000
	240.0000	51.7813	80.0000	0.0000

PUNCH DECK RELOAD CONFIGURE
 WRITE DISK RESUME COMPUTE
 READ DISK NEW FRAME COPY IMAGE

NORMAL END. T=TMAX

Figure 19





INTG INTVL = 2.000, STOP WHEN T = 240.000; MARK EVERY 30.000 TIME UNITS

0.000 = XMIN, 240.000 = XMAX
 50.000 = YMIN, 150.000 = YMAX

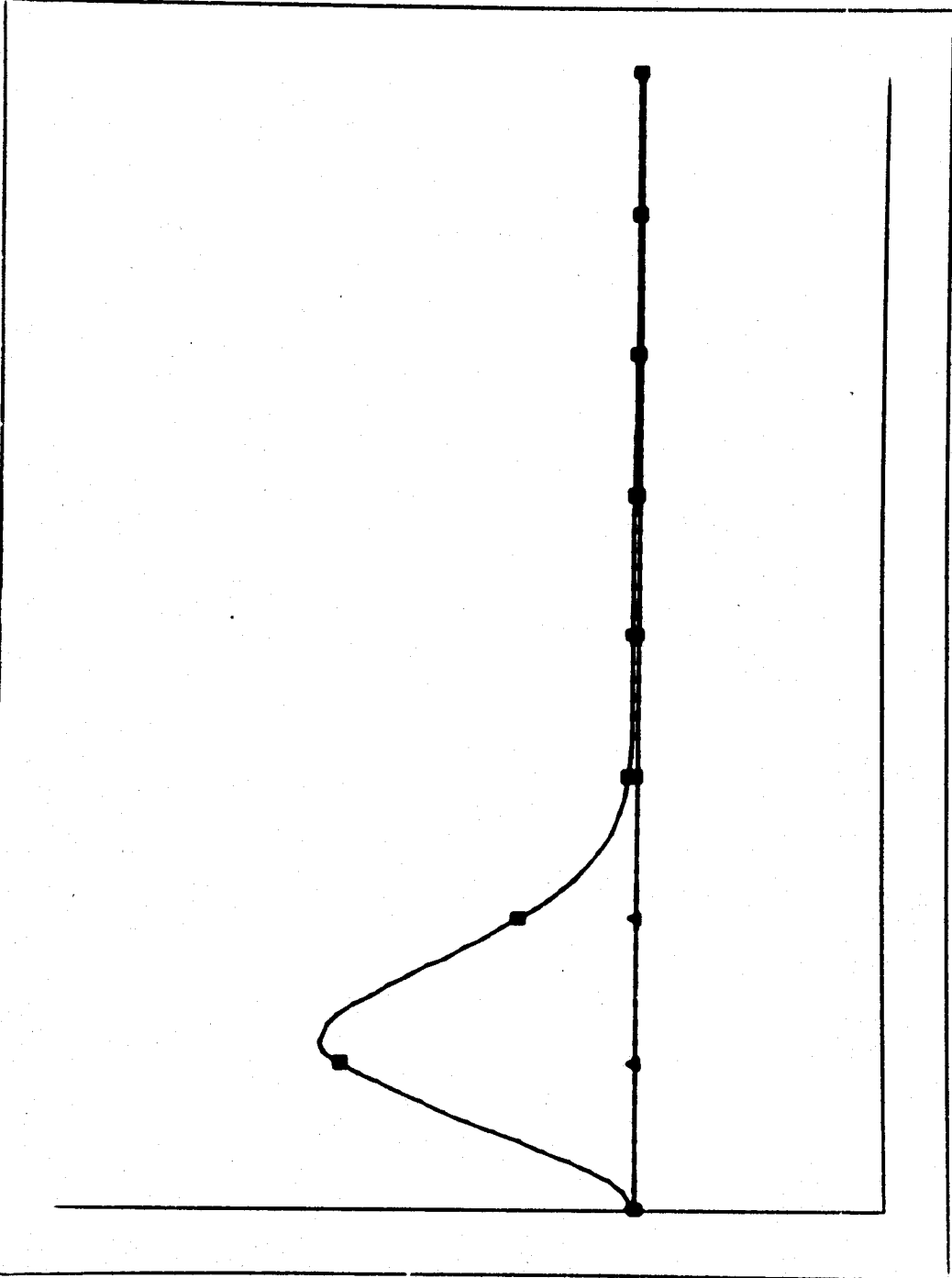
PUNCH DECK RELOAD CONFIGURE
 WRITE DISK RESUME COMPUTE
 READ DISK NEW FRAME COPY IMAGE

(76)	(43)	(44)	(0)
180.0000	83.4646	80.0000	0.0000
210.0000	81.8013	80.0000	0.0000
240.0000	80.9364	80.0000	0.0000

NORMAL END, T = TMAX

Figure 20





INTG INTVL = 2.000, STOP WHEN T = 240.000; MARK EVERY 30.000 TIME UNITS

	(76)	(43) □	(44) ▲	(0) ●
0.000 = XMIN, 240.000 = XMAX	180.0000	80.1624	80.0000	0.0000
50.000 = YMIN, 150.000 = YMAX	210.0000	80.0611	80.0000	0.0000
	240.0000	80.0261	80.0000	0.0000

NORMAL END, T = TMAX



Figure 21

- (1) $k_{1,i_1} = 0.06$; $\tau_i = 30$ minutes
 - (2) $k_{2,i_1} = 0.06$; $\tau_i = 60$ minutes
 - (3) $k_{3,i_1} = 0.06$; $\tau_i = 90$ minutes
 - (4) $k_{4,i_1} = 0.03$; $\tau_i = 120$ minutes
 - (5) $k_{5,i_1} = 0$; $\tau_i = 0$
- Autas parámetros idénticos

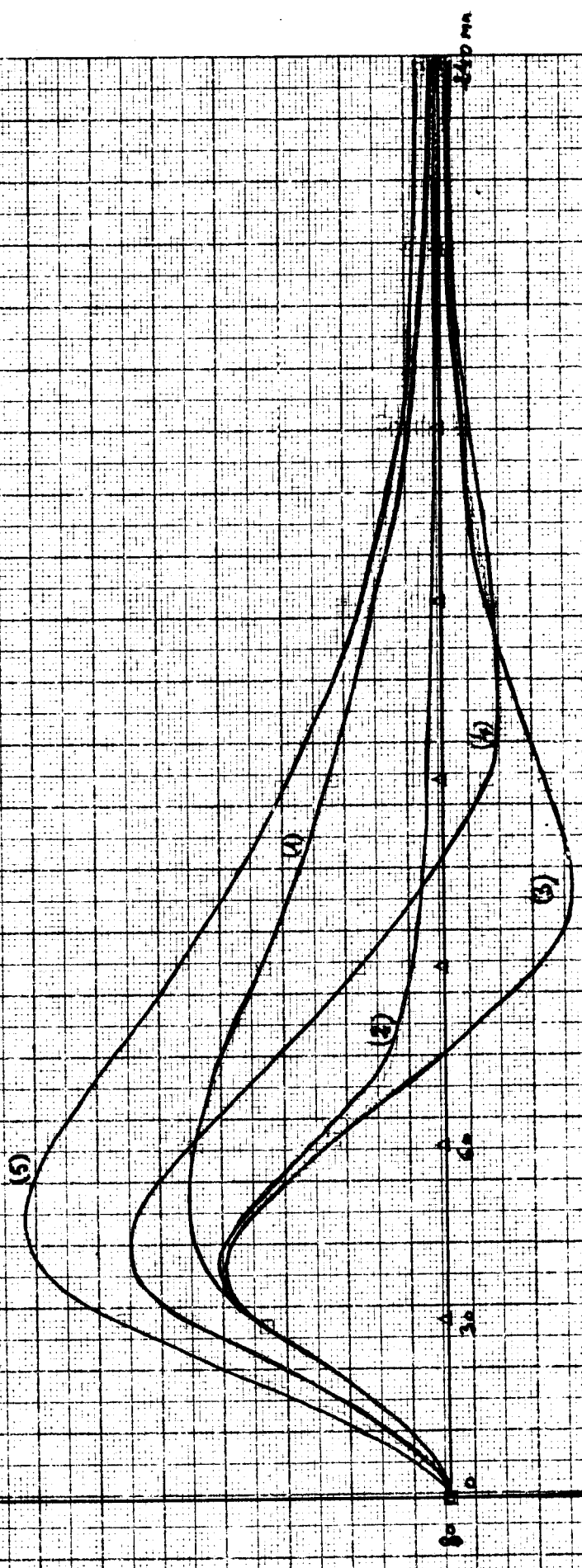


Figure 22

X1'--(K1E+K12+K13)*X1+K21*X2+K31*X3
X2'--K21*X2+K12*X1
X3'--K31*X3+K13*X1

INIT
X1:1/V1
X2:0
X3:0
PARAM
K1E
K12
K13
K21
K31
V1
DATA



COMPILER OPTIONS - NAME= MAIN,OPT=02,LINECNT=56,SOURCE,EBCDIC,NOLIST,NODECK,LOAD,NOMAP,NOEDIT,NOID,NOXREF

```

ISN 0002  ODIMENSION V (      12,100),P(      3,100),C(      6),DR(
           1 3,      6),R(      3),X(      21),D(      21),AUX(8,
           1 21),AA(      21),BB(      6),BETA(      6),ZONE(
           1 6),ICONST(      6),E(      1),VAR(2,      3),PARA(2,
           1 6)
ISN 0003  DIMENSION Y (      3,100)
ISN 0004  DIMENSION T(100)
ISN 0005  DOUBLE PRECISION AA
ISN 0006  LOGICAL*1 P
ISN 0007  ODATA VAR/'X1 ',' ','X2 ',' ','X3 ',' ' /
ISN 0008  O DATA PARA/'K1E ',' ','K12 ',' ','K13 ',' ' ','K21 ',' '
           1,'K31 ',' ' ','V1 ',' ' /
ISN 0009  NPAR=      6
ISN 0010  NDIM=      3
ISN 0011  NM=      12
ISN 0012  NG=      21
ISN 0013  NTOT=      6
ISN 0014  ICONST(      1)=      0
ISN 0015  ICONST(      2)=      0
ISN 0016  ICONST(      3)=      0
ISN 0017  ICONST(      4)=      0
ISN 0018  ICONST(      5)=      0
ISN 0019  ICONST(      6)=      0
ISN 0020  CALL DEBUT(V,P,T,Y,C,DR,R,X,D,AUX,AA,BB,BETA,NDIM,NPAR,NG,NM,ZONE
           1,ICONST,NTOT,E,VAR,PARA)

```

```

ISN 0021  STOP
ISN 0022  END

```

ADCONS FOR EXTERNAL REFERENCES

** END OF COMPILATTOV 16 FUP **



```
COMPILER OPTIONS - NAME= MAIN,OPT=02,LINECNT=56,SOURCE,EBCDIC,NOLIST,NODECK, _DAD,NONAP,NOEDIT,NOID,NOXREF
ISN 0002      SUBROUTINE INIT(NDIM,R,C,DR,E)
ISN 0003      DIMENSION R(1),C(1),DR(NDIM,1),E(1)
ISN 0004      OR(1)=C(6)**(-1)
ISN 0005      ODR(1,1)=0
ISN 0006      ODR(1,2)=0
ISN 0007      ODR(1,3)=0
ISN 0008      ODR(1,4)=0
ISN 0009      ODR(1,5)=0
ISN 0010      ODR(1,6)=-C(6)**(-2)
ISN 0011      OR(2)=0
ISN 0012      ODR(2,1)=0
ISN 0013      ODR(2,2)=0
ISN 0014      ODR(2,3)=0
ISN 0015      ODR(2,4)=0
ISN 0016      ODR(2,5)=0
ISN 0017      ODR(2,6)=0
ISN 0018      OR(3)=0
ISN 0019      ODR(3,1)=0
ISN 0020      ODR(3,2)=0
ISN 0021      ODR(3,3)=0
ISN 0022      ODR(3,4)=0
ISN 0023      ODR(3,5)=0
ISN 0024      ODR(3,6)=0
ISN 0025      RETURN
ISN 0026      END
```

** END OF COMPILATION 16 FUP **



COMPILER OPTIONS - NAME= MAIN,OPT=02,LINENCT=56,SOURCE,ERCDC,NOLIST,NODECK,-OAD,NDMAP,NDEDIT,NOID,NOXREF

```

ISM 0002      SUBROUTINE G(TIME,C,X,D,E)
ISM 0003      DIMENSION X(1),D(1),C(1),E(1)
ISM 0004      OD(4)=-X(1)+X(4)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(5)*C(4)+X(6)*C(5)
ISM 0005      OD(5)=X(4)*C(2)-X(5)*C(4)
ISM 0006      OD(6)=X(4)*C(3)-X(6)*C(5)
ISM 0007      OD(7)=-X(1)+X(9)*C(5)+X(7)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(8)*C(4)
ISM 0008      OD(8)=X(1)+X(7)*C(2)-X(8)*C(4)
ISM 0009      OD(9)=-X(9)*C(5)+X(7)*C(3)
ISM 0010      OD(10)=-X(1)+X(10)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(11)*C(4)+X(12)*C(5)
ISM 0011      OD(11)=X(10)*C(2)-X(11)*C(4)
ISM 0012      OD(12)=X(1)+X(10)*C(3)-X(12)*C(5)
ISM 0013      OD(13)=X(2)+X(13)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(14)*C(4)+X(15)*C(5)
ISM 0014      OD(14)=-X(2)+X(13)*C(2)-X(14)*C(4)
ISM 0015      OD(15)=X(13)*C(3)-X(15)*C(5)
ISM 0016      OD(16)=X(3)+X(16)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(17)*C(4)+X(18)*C(5)
ISM 0017      OD(17)=X(16)*C(2)-X(17)*C(4)
ISM 0018      OD(18)=-X(3)+X(16)*C(3)-X(18)*C(5)
ISM 0019      OD(19)=X(19)*(-C(1)-C(2)-C(3))+X(20)*C(4)+X(21)*C(5)
ISM 0020      OD(20)=X(19)*C(2)-X(20)*C(4)
ISM 0021      OD(21)=X(19)*C(3)-X(21)*C(5)
ISM 0022      ENTRY F(TIME,C,X,D,E)
ISM 0023      OD(1)=-X(1)*C(1)+C(2)+C(3))+X(2)*C(4)+X(3)*C(5)
ISM 0024      OD(2)=X(1)*C(2)-X(2)*C(4)
ISM 0025      OD(3)=X(1)*C(3)-X(3)*C(5)
ISM 0026      RETURN
ISM 0027      END

```

** END OF COMPILATION 16 FUP **

TOTAL LENGTH 8280

***COMPART NOW ADDED TO DATA SET



COMPARTIMENTS

K1E = 0.10000E-04
 K12 = 0.10000E-01
 K13 = 0.30000E-02
 K21 = 0.40000E-01
 K31 = 0.20000E-02
 V1 = 0.10000E-03

TEMPS	VARIABLE	OBSERVEE	CALCULEE	DEVIATION(%)
0.1000E 02	X1	0.9810E 04	0.8944E 04	8.83
0.1600E 02	X1	0.8850E 04	0.8492E 04	4.04
0.2200E 02	X1	0.8420E 04	0.8135E 04	3.39
0.2600E 02	X1	0.8190E 04	0.7936E 04	3.10
0.3300E 02	X1	0.8130E 04	0.7648E 04	5.93
0.6400E 02	X1	0.7500E 04	0.6864E 04	8.48
0.1200E 03	X1	0.7050E 04	0.6102E 04	13.45
0.2400E 03	X1	0.6620E 04	0.5091E 04	23.09
0.3480E 03	X1	0.6340E 04	0.4541E 04	28.38
0.1320E 04	X1	0.5670E 04	0.3625E 04	36.07
0.2800E 04	X1	0.5540E 04	0.3592E 04	35.16

TAUX MOYEN DE DEVIATION ABSOLUE 0.1545E 02

ITERATION NO 1

K1E = 0.59205E-04
 K12 = 0.22674E-01
 K13 = 0.18067E-02
 K21 = 0.59774E-01
 K31 = 0.30676E-02
 V1 = 0.83343E-04

TEMPS	VARIABLE	OBSERVEE	CALCULEE	DEVIATION(%)
0.1000E 02	X1	0.9810E 04	0.9964E 04	-1.57
0.1600E 02	X1	0.8850E 04	0.9317E 04	-5.28
0.2200E 02	X1	0.8420E 04	0.8900E 04	-5.70
0.2600E 02	X1	0.8190E 04	0.8704E 04	-6.28
0.3300E 02	X1	0.8130E 04	0.8461E 04	-4.08
0.6400E 02	X1	0.7500E 04	0.7975E 04	-6.34
0.1200E 03	X1	0.7050E 04	0.7534E 04	-6.87
0.2400E 03	X1	0.6620E 04	0.6902E 04	-4.26
0.3480E 03	X1	0.6340E 04	0.6549E 04	-3.30
0.1320E 04	X1	0.5670E 04	0.5831E 04	-2.85
0.2800E 04	X1	0.5540E 04	0.5570E 04	-0.55

TAUX MOYEN DE DEVIATION ABSOLUE 0.4280E 01



ITERATION NO 2

K1E = 0.38746E-04
 K12 = 0.30158E-01
 K13 = 0.17888E-02
 K21 = 0.57743E-01
 K31 = 0.29549E-02
 V1 = 0.80535E-04

TEMPS	VARIABLE	OBSERVEE	CALCULEE	DEVIATION(%)
0.1000E 02	X1	0.9810E 04	0.9753E 04	0.58
0.1600E 02	X1	0.8850E 04	0.8955E 04	-1.19
0.2200E 02	X1	0.8420E 04	0.8466E 04	-0.55
0.2600E 02	X1	0.8190E 04	0.8247E 04	-0.69
0.3300E 02	X1	0.8130E 04	0.7987E 04	1.76
0.6400E 02	X1	0.7500E 04	0.7531E 04	-0.42
0.1200E 03	X1	0.7050E 04	0.7159E 04	-1.55
0.2400E 03	X1	0.6620E 04	0.6618E 04	0.03
0.3480E 03	X1	0.6340E 04	0.6310E 04	0.48
0.1320E 04	X1	0.5670E 04	0.5686E 04	-0.29
0.2800E 04	X1	0.5540E 04	0.5525E 04	0.26

TAUX MOYEN DE DEVIATION ABSOLUE 0.7082E 00



ITERATION NO 3

K1E = 0.36226E-04
 K12 = 0.30818E-01
 K13 = 0.17856E-02
 K21 = 0.57578E-01
 K31 = 0.29398E-02
 V1 = 0.80144E-04

TEMPS	VARIABLE	OBSERVEE	CALCULEE	DEVIATION(%)
0.1000E 02	X1	0.9810E 04	0.9752E 04	0.59
0.1600E 02	X1	0.8850E 04	0.8941E 04	-1.03
0.2200E 02	X1	0.8420E 04	0.8446E 04	-0.30
0.2600E 02	X1	0.8190E 04	0.8224E 04	-0.41
0.3300E 02	X1	0.8130E 04	0.7963E 04	2.06
0.6400E 02	X1	0.7500E 04	0.7509E 04	-0.12
0.1200E 03	X1	0.7050E 04	0.7142E 04	-1.31
0.2400E 03	X1	0.6620E 04	0.6608E 04	0.19
0.3480E 03	X1	0.6340E 04	0.6302E 04	0.60
0.1320E 04	X1	0.5670E 04	0.5686E 04	-0.27
0.2800E 04	X1	0.5540E 04	0.5535E 04	0.09

TAUX MOYEN DE DEVIATION ABSOLUE 0.6331E 00



ITERATION NO 4

K1E = 0.36184E-04

K12 = 0.30875E-01

K13 = 0.17866E-02

K21 = 0.57625E-01

K31 = 0.29393E-02

V1 = 0.80112E-04

IMPRECISION SUR K1E : 52.73%

IMPRECISION SUR K12 : 18.79%

IMPRECISION SUR K13 : 14.11%

IMPRECISION SUR K21 : 10.54%

IMPRECISION SUR K31 : 13.74%

IMPRECISION SUR V1 : 4.40%

TEMPS	VARIABLE	OBSERVEE	CALCULEE	DEVIATION(%)
0.1000E 02	X1	0.9810E 04	0.9753E 04	0.58
0.1600E 02	X1	0.8850E 04	0.8941E 04	-1.03
0.2200E 02	X1	0.8420E 04	0.8445E 04	-0.30
0.2600E 02	X1	0.8190E 04	0.8223E 04	-0.41
0.3300E 02	X1	0.8130E 04	0.7962E 04	2.06
0.6400E 02	X1	0.7500E 04	0.7509E 04	-0.12
0.1200E 03	X1	0.7050E 04	0.7142E 04	-1.31
0.2400E 03	X1	0.6620E 04	0.6608E 04	0.19
0.3480E 03	X1	0.6340E 04	0.6302E 04	0.60
0.1320E 04	X1	0.5670E 04	0.5685E 04	-0.27
0.2800E 04	X1	0.5540E 04	0.5535E 04	0.08

TAUX MOYEN DE DEVIATION ABSOLUE 0.6322E 00

