

MATHÉMATIQUES ET BIOLOGIE

Utilisation des mathématiques en biologie

Pierre Auger (UMR CNRS 5558, Université Claude Bernard Lyon 1)

1. La recherche en Biologie Mathématique

1.1. Les étapes de la recherche en biologie et les mathématiques

La recherche en Biologie passe par une démarche expérimentale permettant le recueil des données de terrain par exemple en écologie ou dans le domaine des sciences de l'environnement. Les données de terrain sont ensuite analysées et traitées. Enfin, bien souvent, la modélisation mathématique est utilisée pour rechercher les mécanismes responsables de l'évolution et de la dynamique observée. La modélisation s'accompagne en général de simulations numériques avec un ordinateur.

Les mathématiques interviennent à chacune des étapes précédentes. Les plans d'échantillonnage sont très utiles et permettent de déterminer les mesures qui vont être effectuées en fonction des questions biologiques posées. Cette étape est très importante pour éviter de réaliser des expériences coûteuses qui s'avèrent ensuite inexploitable. L'analyse des données permet d'extraire des informations des données de terrain et d'établir des relations entre les différentes variables. L'étape ultime consiste à construire un modèle mathématique et/ou informatique qui a pour but de reproduire la dynamique observée et de l'expliquer. Les systèmes dynamiques constituent l'outil privilégié pour cette étape de modélisation mathématique et informatique. Cet article va se limiter à ce dernier aspect que je connais mieux, c'est-à-dire à l'utilisation des Mathématiques pour la modélisation des systèmes biologiques.

On peut constater que dans ces dernières années, la part de la modélisation mathématique en Biologie n'a fait qu'augmenter. Aujourd'hui, la plupart des articles publiés par les grandes revues de Biologie présentent des modèles mathématiques. C'est particulièrement vrai dans le domaine de l'écologie et des sciences de l'environnement. Cela n'a pas toujours été le cas et l'on peut même dire qu'à l'origine, les biologistes dans leur ensemble étaient plutôt réfractaires aux mathématiques et à leur utilisation en Biologie. Aujourd'hui, la modélisation mathématique apparaît comme une étape incontournable de la recherche en Biologie.

1.2. Biologie Mathématique, les outils

Les systèmes dynamiques constituent l'outil fondamental de la modélisation en biologie. On trouve principalement des modèles mathématiques utilisant :

- des systèmes d'équations différentielles non linéaires, par exemple en dynamique de populations où les variables sont des effectifs de populations.

- des systèmes d'équations aux différences non linéaires où le temps est une variable discrète. Ces modèles sont assez populaires en Biologie car certains processus comme la reproduction sont annuels et se produisent chaque année à des périodes précises.
- des équations aux dérivées partielles dans le cas où la population étudiée est structurée en âge par exemple avec une variable d'âge continue.
- plus récemment des équations à retard qui permettent de prendre en compte le décalage entre une cause et son effet qui peut être retardé.
- la théorie du contrôle trouve de nombreuses applications en Biologie en particulier dans le domaine de la modélisation des ressources renouvelables. Il est fréquent de vouloir contrôler la dynamique d'une ressource en l'exploitant. On cherche à maximiser une capture ou un rendement tout en maintenant la ressource dans un état satisfaisant sans risquer l'extinction de cette ressource.
- les systèmes biologiques sont constitués de niveaux d'organisation correspondant à des échelles d'observation plus ou moins microscopiques. On parle en général des niveaux moléculaires, macromoléculaires, de la cellule, de l'organe, de l'organisme, de l'individu, de la population, de la communauté et de l'écosystème. Les échelles de temps et d'espace sont très différentes selon le niveau d'observation auquel on se place. Un problème important concerne l'utilisation des dynamiques lentes et rapides afin de prendre en compte plusieurs niveaux d'organisation en même temps et d'étudier leur couplage
- les problèmes de choix et de validation des modèles sont aussi très importants.

1.3. Les risques liés à la modélisation en Biologie

Deux risques majeurs, me semble-t-il, concernent la modélisation mathématique en Biologie :

- construire des modèles mathématiques sans biologie, c'est-à-dire ne s'appuyant sur aucune ou trop peu de données biologiques. Il s'agit de modèles qui ne sont jamais validés mais qui peuvent être utilisés pour faire des prédictions qui évidemment sont en général totalement inexactes.
- construire des modèles sans analyse mathématique. La floraison des logiciels de simulation numérique peut conduire certains chercheurs plutôt expérimentateurs à construire un modèle mathématique ayant pour but de représenter la dynamique du système qu'ils étudient. Il peut s'agir de modèles avec un grand nombre de variables et de paramètres. Il est parfois aisé de réaliser des simulations numériques des équations avec des logiciels disponibles dans le commerce. On obtient ainsi des séries de données issues de l'ordinateur qui sont ensuite interprétées biologiquement. Bien souvent, on peut douter que les solutions numériques correspondent aux vraies solutions du modèle mathématique. De plus, la sensibilité aux paramètres et aux conditions initiales n'est en général pas étudiée. Enfin, on ne connaît pas du tout la dynamique. Observe-t-on une dynamique transitoire ? Quels sont les états asymptotiques ?

1.4. Pour le développement d'une recherche en Biologie Mathématique

La communauté des mathématiciens peut sans doute et doit jouer un rôle important pour aider les biologistes dans la construction des modèles et pour l'étude analytique de ceux-ci lorsque celle-ci est possible. Pour l'heure, cependant, on peut constater que les deux communautés sont encore un peu isolées et n'ont que très peu d'interactions

ou pas du tout. Il y a des raisons assez fondamentales pour expliquer ce manque de contacts entre biologistes et mathématiciens :

– les mathématiciens considèrent trop souvent la modélisation mathématique en biologie comme une simple application sans grand intérêt mathématique, en tout cas ne relevant pas du tout des mathématiques pures mais plutôt du domaine de la Biologie elle-même. Certains voient même le risque d'être rejetés de leur communauté mathématique d'origine s'ils devaient pratiquer un peu trop une application plutôt que des mathématiques plus fondamentales.

– les biologistes voient dans la modélisation mathématique, en particulier lorsque l'on procède à des études analytiques des systèmes d'équations, des développements strictement mathématiques ne relevant absolument pas de leur discipline. Ils considèrent qu'il s'agit d'un exercice de mathématiques n'ayant aucune conséquence en Biologie.

Ces deux points de vue sont à mon avis erronés.

Il apparaît de plus en plus que la Biologie génère des nouveaux modèles mathématiques, de nouveaux systèmes d'équations dont l'étude doit être réalisée par des mathématiciens spécialistes de ce type de système. On peut trouver là des problèmes de mathématiques tout à fait intéressants. Il devient même parfois nécessaire de développer des nouvelles mathématiques pour étudier ces nouveaux systèmes.

Les biologistes se rendent de plus en plus compte qu'il est indispensable de procéder à l'étude de leurs équations. Cette étape est indispensable pour interpréter correctement les résultats obtenus par simulation numérique.

Aujourd'hui, on trouve encore peu de groupes de chercheurs en Biologie mathématique. Pour l'essentiel, il s'agit de chercheurs isolés soit des mathématiciens appartenant à des départements de mathématiques et qui sont un peu marginalisés dans leur communauté, ou bien des modélisateurs dans des départements de Biologie qui font bien souvent de la prestation de service. Cependant, tout comme, la physique, a donné naissance à la Physique Théorique ou encore à la Physique Mathématique, il n'y a pas de doute que la Biologie donne naissance à une Biologie Théorique et Mathématique. Il est important que des équipes de Biomathématiciens se mettent en place et cela doit se faire en maintenant en permanence le contact entre biologistes et mathématiciens.

Les expériences de groupement de recherche en Biomathématique au CNRS ont toutes été un succès. Elles ont permis de faire travailler ensemble des mathématiciens et des modélisateurs avec des biologistes. Ces échanges sont fructueux et conduisent à des travaux de recherche communs où les deux parties bénéficient des compétences mutuelles. De plus, dans ce type de collaboration, les risques dont nous avons parlé ci-dessus sont en partie écartés.

Il n'y a pas de doute que la discipline Biomathématique est en plein développement. Il s'agit d'une discipline jeune et en plein essor. Aujourd'hui, et à l'exemple des communautés étrangères, il semble nécessaire d'aller au-delà de simples structures de GDR et de fonder véritablement une discipline Biomathématique. Cela ne pourra pas se faire sans une véritable volonté de la communauté des mathématiciens à s'intéresser réellement et à valoriser les travaux de recherche dans ce domaine. Il serait important que de véritables équipes de recherche soient créées et mises en place en interface avec la communauté des Biologistes.

Un aspect important est de briser l'isolement des chercheurs en Biologie Mathématique et de leur permettre de se retrouver dans des équipes correspondant à leur activité

de recherche. Bien souvent, les chercheurs en Biologie Mathématique ont l'impression d'être jugés dans des commissions par des personnes qui ne connaissent pas ou très peu les problèmes de leur discipline. On peut même s'interroger sur la nécessité de créer des commissions de spécialistes et des grands organismes de recherche précisément dans le domaine de la biologie Mathématique. Cela apparaît nécessaire pour éviter que les moyens mis en œuvre soient déviés de leur véritable destination et que la discipline soit réellement reconnue ainsi que les chercheurs engagés dans cette discipline.

2. L'enseignement des Mathématiques pour la Biologie

Le développement d'une nouvelle discipline passe évidemment par son enseignement. Deux types d'enseignement sont possibles :

- des enseignements de mathématiques en biologie avec des filières biomathématiques en Licence et en maîtrise de Biologie comme à l'Université de Lyon 1 par exemple.

- des enseignements de Biologie et de modélisation en mathématique. On pourrait imaginer avoir des modules sur les systèmes dynamiques et leur utilisation en biologie dans les licences et les maîtrises de mathématiques.

Il est aussi indispensable que des DEA de Biomathématiques se mettent en place en collaboration entre Biologistes et Mathématiciens. Il en existe déjà un certain nombre, à Paris, à Lyon et à Grenoble.

Conclusion

Pour finir, nous pouvons quand même faire un bilan plutôt positif de l'évolution des dernières années. Il apparaît clair que la modélisation mathématique en Biologie apparaît comme un élément incontournable de la recherche en Biologie pour l'avenir. Dans ces conditions, on est en droit d'espérer que dans un avenir proche, des moyens soient apportés à la fois pour diffuser et enseigner cette nouvelle discipline et en même temps pour stimuler la recherche dans ce domaine par la création et le renforcement d'équipes performantes en Biologie Mathématique. Tout cela passe sans doute par une prise de conscience de la communauté des mathématiciens de la nécessité de ne plus négliger cette discipline mais au contraire de devenir l'un des partenaires essentiels dans ce domaine. Les enjeux sont importants en terme de nouvelles applications pour les mathématiciens, d'étude de problèmes nouveaux, de moyens et de postes qui seront sans nul doute accordés à la communauté de la Biomathématique pour permettre à cette discipline d'émerger.

La bibliographie suivante ne présente que quelques ouvrages généraux de Biologie Mathématique.

Bibliographie

L. Edelstein-Keshet, *Mathematical Models in Biology*. Random House, New York, 1988.

S.A. Levin. *Frontiers in mathematical biology. Lecture notes in Biomathematics* 100. S.A. Levin Editor. Springer Verlag, Heidelberg, 1994.

J.D. Murray. *Mathematical Biology. Biomathematics Texts* 19, Springer Verlag, Heidelberg, 1989.

H. Caswell. Matrix population models. Sinauer Associates Inc., Sunderland, Mass., 1989.

A.D. Bazykin. Nonlinear dynamics of interacting populations. World Scientific Series on Nonlinear Science. 11. World Scientific. Singapore, 1998.

F.C. Hoppensteadt. Mathematical methods of population biology. Cambridge Studies in Mathematical Biology 4, Cambridge University Press, Cambridge, 1982.

A. Okubo. Diffusion and ecological problems : Mathematical models. Biomathematics Volume 10. Springer Verlag, Heidelberg 1980.

V. Volterra, Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Editions Jacques Gabay avec la permission de Gauthier-Villars, Sceaux, 1990.

F.C. Hoppensteadt & C.S. Peskin. Mathematics in Medicine and the Life Sciences. Texts in Applied mathematics 10. Springer Verlag. Heidelberg, 1992.

L. Segel. Mathematical models in molecular and cellular biology. L. Segel Editor. Cambridge University Press, Cambridge, 1980.