

PROGRAMME DE RECHERCHE

MODÉLISATION ET COMMANDE DE RÉGULATIONS BIOLOGIQUES

Daniel CLAUDE

Université Paris XI (UFR d'Orsay)
Laboratoire des Signaux et Systèmes - CNRS
INRIA - Rocquencourt

1. Type de l'action :

Il s'agit d'un programme de recherche interdisciplinaire situé à la frontière de bien des connaissances actuelles et synthétisant des connaissances issues de disciplines aussi variées que l'automatique, la biochimie, la biologie, les mathématiques, la pharmacologie et la physiologie. Le regroupement sur des thèmes particuliers d'un certain nombre d'équipes et de laboratoires dans le cadre de ce programme de recherche permet de coordonner des compétences approfondies dans chacun de ces domaines. Il permet ainsi d'englober l'ensemble des connaissances nécessaires à la description d'un système biologique, à la compréhension de ses évolutions temporelles et à la détermination des schémas d'administration d'agents pharmacologiques à même de traiter certaines pathologies au caractère essentiellement dynamique (“ dynamical diseases ”).

Ce programme de recherche présente des aspects qui relèvent de la *recherche fondamentale* (en Automatique : modélisation, identifiabilité et commande de systèmes non linéaires, en Biologie : modulation des couplages activateurs-inhibiteurs, chronobiologie, microbiologie et antibiothérapie ; en Médecine : modélisation de systèmes de régulations sous l'angle de la commande), de la *recherche appliquée* (en Pharmacologie : adaptation de posologie, en Médecine : traitement des “ dynamical diseases ”, chronothérapie) et de la *recherche méthodologique* (dynamiques non linéaires).

2. Description du programme :

L'objectif de ce programme de recherche est de pouvoir contrôler certaines régulations biologiques à caractère pathologique afin de les ramener à un comportement proche du physiologique. Dans ce dessein, en complément des nombreux travaux de modélisation réalisés dans le domaine biologique, il s'agit de privilégier à la fois les aspects commandés et non linéaires des systèmes étudiés. Une telle étude réclame donc des connaissances sur les comportements des systèmes biologiques considérés mais aussi sur les commandes endogènes ou exogènes qui leur sont appliquées

ou applicables. Les résultats attendus au plan fondamental comme en clinique humaine sont particulièrement importants pour le traitement des “ dynamical diseases ”. Ce champ d’investigation, par son ampleur, demande des moyens humains nombreux et spécifiques, à l’image de ce qui peut être observé dans les équipes de recherche étrangères qui comprennent bien en général de nombreux chercheurs issus de formations différentes et dont les principales se situent au Canada, aux États-Unis, en ex-URSS, en Allemagne, au Danemark, en Grande-Bretagne et en Italie.

Une manière d'aborder cet axe de recherche a consisté à réunir toutes les compétences théoriques, expérimentales et cliniques nécessaires au déroulement cohérent de ce travail interdisciplinaire. C'est ainsi que sept programmes de recherche et un programme pluri-formations ont été définis :

Les programmes de recherche sont les suivants :

- *Contrôle adaptatif des posologies en pharmacocinétique appliquée ;*
- *Le système de reproduction chez les mammifères vu sous l'angle de la commande ;*
- *Modélisation du contrôle sensori-moteur cérébelleux ;*
- *Modélisation du rythme cardiaque sous le contrôle du système nerveux autonome ;*
- *Modélisation et identifiabilité des systèmes non linéaires ;*
- *Neuro-modulation des couplages activateurs-inhibiteurs.*
- *Rythmes biologiques et chronothérapie.*

Le programme pluri-formations envisagé est intitulé :

- *Genèse, Modélisation et Contrôle des Rythmes Cardio-vasculaires : Applications à la Pathologie Humaine.*

Chacun des thèmes considérés s'appuie sur des équipes de recherche confirmées ayant chacune des objectifs scientifiques intéressant l'ensemble du projet. Une structure fédérative permet alors l'approche interdisciplinaire nécessaire à la compréhension des régulations biologiques étudiées, à leur modélisation et à leur contrôle.

Les E-mail des responsables de chaque thème sont les suivants :

- *Contrôle adaptatif des posologies en pharmacocinétique appliquée*
(Responsable : Pascal MAIRE, Service pharmaceutique de l'Hôpital Antoine Charial, Hospices civils de Lyon. *E-mail : adcapt@cismsun.univ-lyon1.fr*).
- *Le système de reproduction chez les mammifères vu sous l'angle de la commande*
(Responsable : Jean-Christophe THALABARD, Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Necker à Paris. *E-mail : christophe.thalabard@nck.ap-hop-paris.fr*).

- *Modélisation du contrôle sensori-moteur cérébelleux*

(Responsable : Christian DARLOT, URA CNRS 820 de l'École Nationale Supérieure des Télécommunications à Paris. *E-mail* : darlot@tsi.enst.fr).

- *Modélisation du rythme cardiaque sous le contrôle du système nerveux autonome*

(Responsable : Jean CLAIRAMBAULT de l'Université Paris VIII et de l'INRIA Rocquencourt. *E-mail* : Jean.Clairambault@inria.fr).

- *Modélisation et identifiabilité des systèmes non linéaires*

(Responsable : François OLLIVIER du Laboratoire GAGE de l'École Polytechnique. *E-mail*: francois.ollivier@gage.polytechnique.fr).

- *Neuro-modulation des couplages activateurs-inhibiteurs*

(Responsable : Jean CHAMPAGNAT de l'Institut Alfred Fessard à Gif-sur-Yvette. *E-mail* : champagnat@iaf.cnrs-gif.fr).

- *Rythmes biologiques et chronothérapeutique*

(Responsable : Francis LÉVI du Laboratoire “ Rythmes biologiques et Chronothérapeutique ” de l'Institut du Cancer et d'Immunogénétique, Hôpital Paul BROUSSE à Villejuif. *E-mail* : frlevi@club-internet.fr).

- *Genèse, Modélisation et Contrôle des Rythmes Cardio-vasculaires : Applications à la Pathologie Humaine.*

(Co-responsable : Pierre ESCOURROU, Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Kremlin-Bicêtre. *E-mail* : Pierre.Escourrou@abc.ap-hop-paris.fr).

3. Études en cours :

Les travaux actuels dans chacun des thèmes et dans le cadre de l'interaction entre l'Automatique, la Biologie et la Médecine, sont les suivants :

1. *Contrôle adaptatif des posologies en pharmacocinétique appliquée*

Persistance bactérienne et adaptation de posologie

Les antibiotiques sont actuellement très utilisés en médecine hospitalière et générale et la preuve de leur efficacité n'est plus à démontrer. Cependant, certaines bactéries, quant elles sont soumises à un traitement antibiotique, développent un phénomène de persistance, rendant malheureusement l'antibiothérapie inefficace. Ce phénomène est néanmoins à distinguer des processus de résistance par sélection de souches mutantes car il est rapide et réversible à l'échelle de quelques heures.

A partir de leur travail expérimental, R.C. LI, D.E. NIX et J.J. SCHENTAG ont modélisé en 1994 le phénomène de persistance bactérienne. Un modèle mathématique complémentaire a été établi en 1997 à l'occasion du Projet d'Initiation à la Recherche à SUPAÉRO de Julie NAUDIN (X-SUPAÉRO) et Alexandre KAMENKA (X-SUPAÉRO), intitulé “Étude en pharmacocinétique / pharmacodynamique d'un

modèle de persistance bactérienne”. La principale originalité du modèle repose sur la considération d’un taux de transformation des bactéries de l’état sensible vers le persistant, et d’autre part d’une bascule de l’état de persistance vers le sensible au bout d’un certain temps.

En se plaçant dans des conditions particulièrement défavorables (période de croissance bactérienne exponentielle) avec une souche bactérienne à croissance très rapide (*Escherichia coli*) soumise à l’action de l’amoxicilline, et en s’appuyant sur des données microbiologiques et cliniques, il a été possible de déterminer, suivant la population de patients considérée, l’antibiothérapie la plus à même de ramener en dessous du seuil de clairance naturelle le nombre de bactéries présentes, en prenant en compte l’apparition inévitable de bactéries persistantes. De plus, que l’administration de l’antibiotique soit réalisée par voie orale ou intraveineuse ou par une combinaison des deux modes, la prise en compte de la rythmicité circadienne de la clairance rénale a montré les bénéfices que pourrait apporter une chronothérapie, en particulier par la diminution des doses.

Toujours dans le cadre de l’Automatique, ce thème a été prolongé en 1998 par le Projet d’Initiation à la Recherche à SUPAÉRO de Franck BENNAROCHE et de Denis TEXIER, intitulé “ Étude de sensibilité et adaptation de posologie dans le cas de persistance bactérienne ”. Cette étude, à partir des schémas d’administration déterminés antérieurement par Julie NAUDIN et Alexandre KAMENKA et dans le cadre de l’adaptation de posologie, avait pour objet de privilégier la commande par rapport aux covariables (dans cette étude : clairance rénale et volume de distribution du médicament). Les schémas d’administration ayant été établis à partir de la répartition des covariables, il s’agissait de déterminer la répartition des doses envisageables, compte tenu des posologies réellement disponibles. D’une manière tout à fait intéressante pour l’adaptation de posologie, il est apparu que le nombre de doses à choisir était bien plus faible que le nombre de couples de covariables à prendre en compte. Ce résultat permet d’envisager une réduction importante de la complexité des méthodes actuelles d’adaptation de posologie.

Dans le cadre de la Pharmacie, ce thème a aussi fait l’objet d’un stage de DEA en 1999 (DEA “ Analyse et Modélisation des Systèmes Biologiques ”, Université Claude-Bernard-LYON 1) intitulé “ Dynamique d’une population bactérienne soumise à l’action de concentrations fluctuantes d’antibiotiques ” et réalisé par Stéphane CORVAISIER, Interne en Pharmacie. Cette étude a aussi été reprise par ce dernier dans son Mémoire de Diplôme d’Études Spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités, mémoire intitulé “ Optimisation pharmaceutique et pharmacodynamique des posologies des antibiotiques : Bases conceptuelles et application à l’amoxicilline d’un modèle de bactéricidie ” soutenu en 1999. Ce travail a permis entre autres de proposer une explication plausible aux constatations effectuées par H. EAGLE dès 1953 et qui étaient restées relativement inexplicables depuis cette date. Les résultats

expérimentaux et cliniques d'EAGLE, dans le cas des pénicillines, démontraient qu'une antibiothérapie pouvait être paradoxalement plus efficace quand l'antibiotique était peu souvent présent dans le compartiment sanguin que dans le cas d'une présence constante à concentrations supérieures à la concentration inhibitrice minimale. Un des phénomènes sous-jacents qui peut expliquer le recours à une thérapeutique apparemment paradoxale est le phénomène de persistance bactérienne, d'où le grand intérêt de l'étude réalisée sur plusieurs années.

2. Le système de reproduction chez les mammifères vu sous l'angle de la commande

Modélisation et commande de la fonction ovarienne

La fonction ovarienne chez les mammifères est un processus bien décrit pour lequel il existe des modélisations mathématiques à même de fournir des explications plausibles aux situations biologiquement observées. Il en est ainsi en particulier pour l'évolution de la composition cellulaire de la granulosa au cours du développement terminal des follicules ovariens pour lequel des modèles dynamiques permettent de rendre compte des processus cellulaires de prolifération, de différenciation et d'atréxie. En particulier, il est possible de retrouver, suivant les espèces, le nombre de follicules parvenant au stade terminal de maturation, avant l'ovulation, et de proposer une explication d'origine dynamique au syndrome des ovaires polykystiques qui est à l'origine des trois quarts des cas d'infertilité chez la femme. La compréhension de la fonction ovarienne et de certaines de ses pathologies est donc d'une grande importance et toute amélioration des thérapeutiques à même de corriger ces "dynamical diseases" peut avoir des retentissements significatifs, autant chez l'être humain, en terme de santé, que chez les animaux d'élevage, en terme de rentabilité économique.

Compte tenu de l'influence bien connue des deux hormones LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) dans les processus de développement folliculaire et d'ovulation, il semble raisonnable et intéressant, dans une première étape, de considérer ces deux hormones comme des entrées de commande agissant sur la fonction ovarienne et de regarder les conséquences de leur action sur la production d'AMP-cyclique. C'est le travail que réalise en ce moment Frédérique CLÉMENT dans le cadre de son année post-doctorale au Centre for Nonlinear Dynamics and its Applications à l'University College de Londres.

3. Modélisation du contrôle sensori-moteur cérébelleux

Modélisation du contrôle moteur et de la fusion des informations sensorielles

Les nombreuses boucles de rétroaction existant dans le Système Nerveux Central (SNC) ont une grande importance fonctionnelle pour la cognition et la motricité. Elles participent à la fusion des informations sensorielles issues des divers organes des sens, et à la préparation des ordres moteurs. Pour les décrire, des modèles cybernétiques ont été proposés par le groupe de recherche de l'ENST. Ces derniers sont composés d'éléments classiques (sommateurs, fonctions de transfert), et fondés sur des principes physiques qui déterminent leur commune structure. Celle-ci, déduite de principes fonctionnels, est semblable aux connexions bouclées des voies sensori-motrices et cérébelleuses, connues par l'anatomie. Elle comporte des boucles de rétroaction positives, et en parallèle des boucles de rétroaction négatives, qui contiennent des éléments inhibiteurs empêchant l'emballement des boucles positives. Ces éléments sont prédictifs, et peuvent ainsi anticiper et compenser partiellement les retards dans les voies sensorielles et prémotrices. Selon l'interprétation anatomique qui est proposée, ils représenteraient la fonction du Cortex Cérébelleux.

Cependant, ces modèles tendent à diverger ou à produire des performances dégradées, dès que leur réglage n'est pas optimal. Aussi leur fonctionnement est-il ajusté en permanence par un circuit de régulation. Ce circuit représenterait l'Olive inférieure, où sont éprouvées la cohérence et l'adéquation à la réalité des signaux neuronaux, et qui régule le fonctionnement du Cervelet.

Pourvu que ce circuit de régulation soit fonctionnel, les circuits bouclés permettent des traitements complexes des signaux nerveux, notamment le calcul de fonctions inverses approchées de celles des organes sensoriels ou moteurs. Ils déconvoluent ainsi les signaux sensoriels, convolués temporellement par les fonctions des organes sensoriels. Ils adaptent aussi les signaux prémoteurs aux caractéristiques des organes moteurs, et assurent ainsi la préparation motrice et la coordination des mouvements. Tant la perception du monde que l'action sur le monde, en sont rendues plus exactes.

Les voies cérébelleuses régulent donc les boucles de rétroaction positives, détectent puis réduisent les incohérences entre signaux neuronaux, ajustent les réactions sensori-motrices, et en restaurent les performances.

Ces propriétés résultent de la structure des connexions cérébelleuses. Le modèle qui est proposé ne découle pas d'une hypothèse forgée à dessein, mais d'une nécessité logique,

et concorde avec l'anatomie. Ainsi s'expliquerait le besoin apparemment paradoxal d'une structure inhibitrice -le Cortex cérébelleux- dans les voies prémotrices.

Quatre développements de ces travaux sont en cours :

L'établissement d'un modèle cybernétique détaillé

Le modèle est formé d'éléments classiques (sommateurs et fonctions de transfert) interconnectés par des éléments présentant des saturations.

L'utilisation de neurones formels

Il s'agit de remplacer certains éléments par des réseaux de neurones formels et d'étudier leur capacité d'apprentissage avec comme objectif d'approcher au mieux la réalité biologique.

Les simulations et l'étude expérimentale des mouvements du bras chez l'Homme

À ces travaux participent deux étudiants en doctorat : Selim ESKIIZMIRLILER et Nathalie FORESTIER dont la thèse sera soutenue prochainement.

4. Modélisation du rythme cardiaque sous le contrôle du système nerveux autonome

Le système cardio-vasculaire (SCV) dont les sorties observées en clinique sont la pression artérielle (PA) et l'électrocardiogramme (ECG), est contrôlé à court terme par le système nerveux autonome (SNA), et le rythme cardiaque est le principal facteur du contrôle de la PA par le SNA.

Le SCV est modélisé comme un système dynamique non linéaire et analysé ici sous l'angle de la commande, ce qui revient à assigner un but à sa régulation par le SNA : il peut s'agir par exemple de minimiser une variable "dangereuse" comme l'amplitude des variations de la pression artérielle, ou de maximiser une variable "bénéfique" comme le rendement de la pompe cardiaque.

Ce programme de recherche associe des chercheurs fundamentalistes, mathématiciens et biologistes, et des cliniciens. Il consiste en l'application d'outils d'analyse mathématique et informatique (modélisation par systèmes dynamiques, méthodes de traitement de signaux physiologiques) à l'investigation de l'appareil cardio-vasculaire et a pour but, en plus d'une meilleure compréhension des phénomènes physiologiques étudiés, de fournir aux cliniciens des indicateurs de fonctionnement (normal ou pathologique) à partir de mesures non invasives.

À la suite de la thèse de doctorat en Génie Biologique et Médical de Christophe VERMEIREN : “ Analyse et modélisation du système cardio-vasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome ” (1996), trois directions de recherche ont été privilégiées au cours de l’année 1997 et se prolongent actuellement :

Analyse d'un modèle mathématique de l'arc baroréflexe

L’objectif est l’estimation affinée de la sensibilité (ou gain) du baroréflexe, avec validation clinique au cours d’épreuves de tilt (couché-debout) et selon les stades du sommeil. En particulier, on cherche à apprécier la qualité de la balance sympatho-vagale (excitation-inhibition) dans le contrôle de la PA par l'arc baroréflexe.

À l'INRIA-Rocquencourt, ce travail a déjà fait l'objet en 1998 d'un stage d'Alessandro MONTI, ingénieur du Politecnico de Milan actuellement en thèse à l'Université Paris-Sud, et il poursuit maintenant l'étude par la prise en compte plus complète de l'activité respiratoire.

Modélisation de la contraction du muscle cardiaque

À partir du modèle d'Huxley du sarcomère jusqu’à la relation pression-volume du ventricule, il s’agit, dans une première étape, d’estimer la performance de la pompe cardiaque à partir des mesures non invasives de la PA et de l'ECG ; la validation clinique s'effectuant sur des enregistrements d'insuffisants cardiaques comparés à des enregistrements provenant de sujets normaux. Dans une seconde étape, il s'agit de déterminer la réponse du muscle à des épreuves pharmacologiques, une entrée chimique, le calcium, étant préservée dans le processus qui conduit du niveau microscopique au niveau global ; une validation étant envisagée en expérimentation animale et en thérapeutique humaine.

Cette partie du programme s’intègre au travail de thèse de doctorat en mathématiques appliquées de Julie BESTEL, en cours actuellement à l'INRIA-Rocquencourt.

Détection robuste d'événements sur les signaux physiologiques

À partir de signaux recueillis et notamment obtention du signal QT, qui mesure la durée des phénomènes électriques ventriculaires, on espère arriver à mieux utiliser l'information contenue dans l'ECG (non réduite à la seule fréquence cardiaque instantanée) et réussir à estimer les temps caractéristiques du système cardio-vasculaire pour en déduire des indicateurs utiles aux cliniciens.

Ce travail est mené en commun par le projet SOSSO de l'INRIA-Rocquencourt et le projet SIGMA2 de l'IRISA (Rennes) dans le cadre de l'action incitative INRIA : “ Analyse à court et à moyen terme de la variabilité du rythme cardiaque par une approche *système dynamique*. Application à l'estimation d'indicateurs de l'état du système cardio-respiratoire ”.

5. Modélisation et identifiabilité des systèmes non linéaires

Le modèle des oscillations circadiennes de la protéine *PER* chez la *Drosophile*

La modélisation sous l'angle de la commande et l'identifiabilité de systèmes non linéaires issus de la Biologie pose de redoutables problèmes fondamentaux et expérimentaux qui peuvent être facilement révélés par l'étude d'un système non linéaire particulier.

Or, on sait maintenant que la description des oscillations circadiennes constatées dans l'évolution temporelle de la production de la protéine *PER* chez la *Drosophile*, peut être réalisée par un système dynamique. Ce dernier relève du cadre conceptuel activation-inhibition, est tout à fait réaliste au plan biochimique et représente les oscillations par un cycle limite. De plus, certaines mutations du gène *per* qui code la protéine *PER* et qui changent la période endogène du rythme de son évolution temporelle, peuvent être interprétées dans le modèle par une modification d'un paramètre correspondant à la vitesse de dégradation d'une forme phosphorylée de la protéine *PER*.

À partir de ce modèle, il est envisagé, en premier, d'étudier l'identifiabilité et l'identification des paramètres en prenant comme sorties du modèle des mesures biologiquement réalisables et, en second, de regarder comment des commandes à même de déplacer le cycle limite et de caractère usuel en pharmacocinétique, peuvent aussi servir à retrouver la structure et les paramètres du modèle. Pour cela, on s'appuiera sur l'étude des symétries de Lie du système qui donnent des critères d'identifiabilité locale ou de commandabilité, mais qui débouchent également sur la possibilité de calculs numériques d'identification. Cet exemple devrait constituer un bon test pour une technique qui, en contrepartie d'une certaine lourdeur de calcul, devrait être bien adaptée en situation de données pauvres.

6. Neuro-modulation des couplages activateurs-inhibiteurs

Les couplages activateurs-inhibiteurs sont bien souvent à l'origine de rythmes biologiques endogènes dont la dérégulation sévère peut être mortelle aussi bien pour un individu que pour une espèce. En tant que structures biologiques, ils présentent, directement ou indirectement, un lien avec le système nerveux central de nombreuses espèces et il apparaît fondamental de connaître les structures neuronales dont ils sont l'expression. Or, si on connaît bien le rôle excitateur des neurones glutamatergiques, le rôle bien souvent inhibiteur des neurones GABAergiques et le rôle de plusieurs neuromodulateurs (comme les catécholamines ou certains neuropeptides) sur l'excitabilité des neurones, leurs actions couplées et la modulation de leurs activités

respectives méritent une étude spécifique pour comprendre comment se déterminent les paramètres de phase, d'amplitude et de fréquence de la commande rythmique.

Dans ce cadre, ce projet de recherche concerne l'étude du réseau neuronal rythmogène du tronc cérébral embryonnaire ; réseau pour lequel des résultats expérimentaux récents chez certains embryons ont mis en évidence des structures neuronales primordiales qui sont à l'origine des rythmes respiratoires et permettent d'expliquer leur modulation. Il est à noter que l'organisation neuronale mise en place chez l'embryon reste vitale à la naissance : une modification du réseau embryonnaire par mutagenèse dirigée produit des syndromes respiratoires létaux à la naissance (apnées du nourrisson, hypoventilation chronique).

Ce réseau rythmique embryonnaire venant d'être mis en évidence, sa modélisation et sa simulation permettant de comprendre son fonctionnement à partir des données neurobiologiques sur les éléments neuronaux et la sortie globale du système, débutent tout juste.

Le but de ce projet est de réaliser cette modélisation et cette simulation. Une telle étude, en dehors de son intérêt propre et de l'avancée importante que l'on peut en attendre dans la connaissance des horloges biologiques endogènes, permettrait aussi de mieux comprendre comment, à partir du système nerveux central, s'effectue la commande de bien des régulations biologiques.

Les premiers éléments de l'étude ont fait, en 1998, l'objet du stage de Vincent LAGOUEYTE, dans le cadre du DEA de Biomathématiques des Universités Paris VI et VII. Ce travail est actuellement repris par Alessandro MONTI dans le cadre de sa thèse et de l'étude du couplage entre le système respiratoire et le système cardio-vasculaire.

7. Rythmes biologiques et chronothérapie

L'objectif général de ce thème de recherche est l'amélioration de l'index thérapeutique de la chimiothérapie anticancéreuse par la prise en compte des rythmes biologiques et de leurs mécanismes. Jusqu'ici, c'est le cycle activité-repos qui a été principalement considéré.

Le cycle activité-repos est un rythme circadien endogène, qui, chez les mammifères, est synchronisé par l'alternance de lumière et d'obscurité sur 24 h ; il est contrôlé par une horloge centrale, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC), et par au moins un gène (*Clock*, caractérisé et cloné chez la Souris, *h-per* en cours d'étude chez l'Homme).

L'étude des mécanismes de couplage entre les rythmes cellulaires responsables de la chronopharmacologie des anticancéreux et le fonctionnement de l'horloge centrale hypothalamique représente un des axes de recherche actuels du Laboratoire “ *Rythmes biologiques et Chronothérapie* ”. Son objectif est de définir les paramètres optimaux de chronomodulation de la chimiothérapie en fonction des caractéristiques du système circadien de l'individu, caractéristiques qu'il est nécessaire de modifier dans certaines conditions par l'administration de substances aux actions spécifiques.

D'autre part, dans le cadre du programme de recherche, un travail récent sur un modèle mathématique du rythme circadien de production de la protéine *PER* chez la *Drosophile* a permis de montrer comment des schémas d'administration, usuels en pharmacocinétique appliquée, sont à même de déplacer théoriquement des rythmes endogènes d'une manière robuste vis-à-vis des erreurs en amplitude, en phase et en période. Ces travaux préliminaires vont permettre de proposer plusieurs modalités théoriques d'utilisation de la chronopharmacologie.

Ainsi, trois axes de recherche complémentaires sont envisagés :

Chronopharmacologie expérimentale

Les études expérimentales concernent des souris ou des rats maintenus dans des conditions de synchronisation pour :

- quantifier les variations de toxicité et d'efficacité des médicaments anticancéreux en fonction du moment d'administration ;
- étudier le couplage entre le cycle activité-repos et certains mécanismes cellulaires de la chronopharmacologie des fluoropyrimidines, des complexes de platine et des antimétabolites.

D'autre part, des modèles d'altérations du système circadien, dont certains ont été développés au Laboratoire “ *Rythmes biologiques et Chronothérapie* ”, seront utilisés (lumière continue, lésions des NSC, pinéalectomie, modifications pharmacologiques de l'horloge, mutants génétiques ou animaux transgéniques) pour préciser ce couplage dans ces conditions. L'enregistrement continu des rythmes activité-repos et de la température centrale sera le premier test de fonction circadienne centrale utilisé. Des investigations plus approfondies (étude du NSC et/ou de la pinéale) seront ensuite effectuées.

Les altérations du fonctionnement des NSC éventuellement induites par certains cytostatiques seront étudiées, et le rôle du stade circadien d'administration sur celles-ci

sera précisé. Ces études expérimentales pourront conduire à définir l'intervalle minimal entre deux administrations de cytostatique et les conditions nécessaires à une récupération complète de la fonction circadienne.

Lorsque le fonctionnement du système circadien est perturbé, soit du fait d'un processus cancéreux, soit à la suite d'une chimiothérapie, soit en raison d'une mutation génétique, des substances connues pour leurs actions sur l'horloge (mélatonine, agonistes ou antagonistes de ses récepteurs, neuropeptides, benzodiazépines) ou sur le cycle veille-sommeil, pourraient exercer des conséquences bénéfiques sur la qualité de vie et peut-être la survie. Le schéma d'administration de ces substances peut être essentiel dans le dessein de restaurer ou d'imposer un rythme. Celui-ci sera défini à partir d'une analyse du signal avant et après diverses interventions pharmacologiques.

Chronopharmacologie clinique

Le couplage entre cycle activité-repos et mécanismes de la chronopharmacologie a été vérifié pour certaines fonctions chez l'Homme, conduisant ainsi à valider le principe de chronothérapie (administration des traitements selon les rythmes circadiens) chez plus de 1000 patients atteints de cancer. La chronothérapie est administrée sans hospitalisation grâce à l'utilisation d'injecteurs programmables multicanaux qui permet de chronomoduler automatiquement le débit de perfusion de la chimiothérapie. Plusieurs essais cliniques de chronothérapie “ de groupe ” sont actuellement menés par le Chronotherapy Study Group de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Cependant, le système circadien de certains patients cancéreux peut être altéré, et l'importance de ces altérations constitue un facteur pronostique péjoratif pour la survie des patients traités par chronothérapie. L'enregistrement du cycle activité-repos et du rythme de la température corporelle constitueront une première évaluation de la fonction circadienne. Les appareils utilisés permettent un enregistrement non invasif de ces deux fonctions dans des conditions ambulatoires. Une mise au point sera nécessaire pour définir le site de placement du capteur thermique et son type.

Les études expérimentales guideront la réalisation d'études cliniques visant à personnaliser la chronothérapie en fonction des paramètres du système circadien de l'individu. La resynchronisation des rythmes circadiens pourrait améliorer l'état général, voire ralentir la croissance tumorale chez les patients dont le cycle activité-repos est altéré. Cette hypothèse sera testée en utilisant d'abord la mélatonine, dont la dose et le schéma d'administration nécessiteront d'être précisés.

Bibliographie générale

- [1] Boissin, J., Canguihem, B. 1998. Les rythmes du vivant. Origine et contrôle des rythmes biologiques. Nathan, Paris.
- [2] Bélair, J., Glass, L., an der Heiden, U., Milton, M., (Eds). 1996. *Dynamical Disease: Mathematical Analysis of Human Illness*. American Institute of Physics Press, Williston, USA (Book print of: *Chaos*, 5 (1), 1995).
- [3] Bübbing, E. 1973. (3rd revised edition) *The Physiological Clock. Circadian Rhythms and Biological Chronometry*. Springer Verlag, Berlin.
- [4] Clairambault, J., Claude, D. 1996. Systèmes dynamiques et biologie : quelques exemples. In : Séminaire T I P E sur les systèmes dynamiques. Journées de formation pour les professeurs de Mathématiques Spéciales, Publications ENSTA, Paris.
- [5] Beltrami, E. 1987. *Mathematics for dynamic modeling*. Academic Press, New York.
- [6] Freney, J., Renaud, F. N.R., Hansen, W., Bollet, C., (Eds). 1999. *Précis de Bactériologie clinique (3-ème édition)*. Eska - Alexandre Lacassagne, Paris.
- [7] Glass, L., Mackey, M.C. 1988. *From clock to chaos. The rhythms of life*. Princeton University Press.
- [8] Goldbeter, A. 1996. *Biochemical oscillations and cellular rhythms : the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. Cambridge University Press, U.K.
- [9] Hartmann, C., Joseph, C., Millet, B. 1998. *Biologie et physiologie de la plante. Âge chronologique, âge physiologique et activités rythmiques*. Nathan, Paris.
- [10] Israel, G. 1996. *La mathématisation du réel : Essai sur la modélisation mathématique*. Seuil, Paris.
- [11] Kaplan, D., Glass, L. 1995. *Understanding nonlinear dynamics*. Springer T.M.S., Berlin.
- [12] Moselkide, E., Mouritsen, O.G. 1995. *Modelling the Dynamics of Biological Systems: Nonlinear Phenomena and Pattern Formation*. Springer-Verlag, Berlin.
- [13] Murray, J.D. 1989. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, Berlin.
- [14] Redfern, P.H., Lemmer, B., (Eds). 1997. *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.: Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Springer Verlag, Berlin.
- [15] Satchenkov, A.A., Marchuk, G., Mohler, R., Zuev, S. 1994. *Disease Dynamics*. Birkhäuser, Boston.
- [16] Sweeney, B.M. 1969. *Rhythmic phenomena in plants*. Academic Press.
- [17] Toutou, Y., Haus, E. (Eds). 1992, 1994. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer Verlag, Berlin.

- [18] Vanden Driessche, Th., Guisset, J.-L., Petiau-de Vries, G.M. (Eds) 1996. Membranes and Circadian Rhythms. Springer Verlag, Berlin.
- [19] Winfree, A.T. 1988. The geometry of biological time. Springer-Verlag, Berlin.