Zeitschrift: Actes de la Société jurassienne d'émulation
Herausgeber: Société jurassienne d'émulation
Band: 102 (1999)

Artikel: Mathématiques et médecine
Autor: Gabriel, J.-P. / Fellay, G.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-684877

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Mathématiques et médecine

J.-P. Gabriel et G. Fellay

Généralités

Introduction

La relation entre mathématiques et médecine n'est pas nouvelle puisque D. Bernoulli, au milieu du XVIIIe siècle, proposait une approche mathématique pour évaluer quantitativement l'inoculation antivariolique. L'épidémiologie est à l'origine d'un grand nombre de travaux à caractère mathématique tout au long du XIXe siècle, mais il faut attendre notre siècle pour voir cette approche s'étendre à d'autres problématiques médicales. Nous illustrerons son intérêt par deux exemples: le premier concerne l'activation volontaire d'un muscle et le second le traitement de l'insuffisance rénale par hémodialyse. Ces deux situations particulières nous conduiront à faire quelques remarques de nature plus générale sur la problématique inhérente à une telle démarche.

La modélisation mathématique

Nous ne pouvons connaître de la réalité que des versions simplifiées et idéalisées qui portent le nom de «modèles» Il existe différents types de modèles, selon qu'ils reposent sur des notions véhiculées par le langage courant ou des notions tirées des mathématiques, de l'informatique ou d'une autre science. Nous aurons ainsi des modèles en langage naturel, mathématique, informatique, etc. Les premiers sont incontournables puisqu'ils sont initialement à l'œuvre dans la saisie de quelque phénomène que ce soit dont on recherche l'explication. Ils se présentent donc comme une étape indispensable à toute démarche scientifique.

Un modèle mathématique peut être compris comme la traduction d'un modèle en langage naturel dans le langage mathématique. Les modèles mathématiques considérés dans la suite de ce texte se présentent sous la forme d'un ensemble de variables et de paramètres liés par des relations. Ces dernières constituent les hypothèses du modèle et l'un des buts de la démarche sera la recherche, par voie déductive, de nouvelles relations

entre variables et paramètres qui découlent des hypothèses de départ. Ces nouvelles relations formeront les conclusions du modèle et leur confrontation aux observations permettra de juger la valeur des hypothèses initiales.

Pour clarifier la situation, considérons le modèle classique du ressort linéaire sans frottement. Si $X(t)$ désigne sa position au temps t, m sa masse et k sa constante de rappel, alors son mouvement sera décrit par l'équation de Newton:

$$m \frac{d^2 X(t)}{dt^2} = -k X(t) \qquad (1)$$

Il faudra encore imposer une condition initiale, à savoir la position $X(0)$ et la vitesse du ressort $V(0)$ au temps $t = 0$. La mathématique nous fournit alors la relation suivante qui donne la position du ressort pour un temps arbitraire:

$$X(t) = X(0) \cos\left(\sqrt{\frac{k}{m}}\, t\right) + \sqrt{\frac{m}{k}}\, V(0) \sin\left(\sqrt{\frac{k}{m}}\, t\right). \qquad (2)$$

Ce modèle comprend donc 2 variables (t, $X(t)$), 4 paramètres (k, m, $X(0)$, $V(0)$) et l'équation de Newton constitue sa principale hypothèse (il y en a d'autres qui sont implicites comme le temps et la position qui sont représentés par le continu, la double dérivabilité de la variable position, etc.) et la relation (2) est une conclusion.

1. Modèle mathématique de l'activation volontaire d'un muscle

Le travail présenté ici est le fruit d'une collaboration entre un physiologiste (D. Rüegg) et deux mathématiciens (L. Studer et J.-P. Gabriel). Cette recherche a permis l'élaboration d'un modèle mathématique de l'activation volontaire d'un muscle par le système nerveux central (SNC). Comme ce modèle est relativement complexe (il fait intervenir 17 variables, 11 paramètres, dont une fonction arbitraire, et 15 hypothèses), il ne sera pas possible d'entrer ici dans les détails et nous nous contenterons d'en indiquer les aspects essentiels.

Rappelons tout d'abord quelques notions de physiologie. Un muscle est formé d'un ensemble d'unités motrices (UM) dont le nombre peut

varier d'une dizaine à plusieurs milliers. Une UM est elle-même composée d'une cellule nerveuse appelée motoneurone (MN) et de la famille des fibres musculaires (du muscle concerné) qu'elle commande. Ainsi un MN contrôle plusieurs fibres, mais chaque fibre n'est reliée qu'au seul MN de son UM. Rappelons que les neurones de notre système nerveux communiquent entre eux à l'aide de signaux électriques dénommés potentiels d'action (PA). Leur forme étant fixe, l'information utile est contenue essentiellement dans leur fréquence.

Dans le raisonnement qui suit nous considérons un muscle arbitraire mais fixé. Sa commande par le SNC est un processus complexe dont la description nécessite une fragmentation en éléments simples. Elle débute par l'envoi de trains de PA dans les fibres nerveuses reliant le SNC aux MN du muscle concerné. L'arrivée d'un PA sur la membrane d'un MN produit une élévation de son potentiel électrique en modifiant, grâce à l'ouverture de canaux perméables à différents ions spécifiques, le courant qui la traverse. Rien ne se produit tant que la valeur de son potentiel reste inférieure à une certaine valeur critique. Si cette dernière est atteinte puis dépassée, alors le MN produit à son tour des PA qui seront propagés vers les fibres musculaires de son UM et induiront leur contraction. Le moment où un MN devient actif correspond au recrutement de son UM et, dès lors, l'augmentation de sa force est contrôlée par la fréquence des PA parvenant à son MN. Un muscle dispose ainsi de deux chemins pour augmenter sa force: soit par recrutement de nouvelles UM (à condition qu'elles ne soient pas toutes déjà actives), soit par modulation de fréquence, c'est-à-dire par augmentation de la fréquence des PA. Dans ce modèle, les UM sont représentées par leur force maximale t appelée aussi force tétanique. Rappelons que le célèbre «size principle» impose un recrutement des UM selon l'ordre croissant défini par t, les petites étant donc recrutées avant les grandes.

Vu le nombre important d'UM qui constituent en général un muscle, nous avons décidé de traiter cette population de façon continue. Elle sera donc décrite par une densité $\rho\ (t)$ définie pour $t_{\min} \leq t \leq t_{\max}$, où $t_{\min}$ et $t_{\max}$ sont respectivement les forces tétaniques de la plus petite et de la plus grande des UM du muscle concerné.

L'entrée du système, notée I_n, est définie ici comme la somme des fréquences des PA parcourant les fibres provenant du SNC. Pour déterminer son effet sur les MN de notre muscle, il est nécessaire de connaître le câblage de ceux-ci, c'est-à-dire le nombre de connexions de chaque MN avec les fibres précédentes. Celui-ci sera donné par une fonction $g(t)$ appelée poids synaptique qui dépend de la variable t puisque nous avons représenté les UM, et donc les MN, à l'aide de leur force tétanique. Pour des raisons de taille et de complexité géométrique, cette grandeur microscopique est aujourd'hui encore inaccessible à l'observation.

En supposant connu le poids synaptique, pour chaque MN on peut calculer le courant de membrane induit par l'ouverture des canaux en fonction de la valeur de l'entrée. On peut ensuite convertir ce courant en fréquence de production de PA secondaires et finalement en force de contraction de l'UM concernée. Toutes ces étapes peuvent être modélisées grâce à l'ajustement de données expérimentales. En sommant les forces produites par les UM actives, on obtiendra la force totale du muscle en fonction de l'entrée. Ainsi le calcul de la réponse du muscle ne dépend plus que de la connaissance du poids synaptique.

La question centrale devient donc la détermination de ce dernier et, pour y répondre, nous avons choisi de résoudre un problème inverse. Notre modèle contient le poids synaptique comme fonction inconnue et sa connaissance permettrait de calculer la réponse globale du muscle dans toutes les situations. On peut inverser ce chemin en imposant la réponse globale, dans une situation particulière observée, pour espérer en déduire la grandeur inconnue à l'aide du modèle. Nous disposons à cet égard des expériences menées sur l'homme par Rüegg et Bongioanni (1989) qui suggèrent une relation linéaire entre entrée et force d'un muscle durant sa phase de recrutement (dès que ce dernier est achevé cette relation devient strictement concave et donc non-linéaire). Nous imposons donc, durant le recrutement, la relation suivante:

$$F(I_n) = k(I_n - I_{n0}) \tag{3}$$

où k est la pente de la droite en question et I_{n0} est la valeur minimale de l'entrée qui recrute la plus petite des UM.

Il convient de noter que la valeur de l'entrée achevant le recrutement est inconnue et que notre problème inverse inclut donc une frontière libre.

Une équation intégrale d'un type nouveau

Le poids synaptique est relié de façon simple à la fonction auxiliaire $F(t)$ qui représente la force du muscle si l'on recrute ses UM jusqu'au niveau t. En effet, on peut montrer que le produit de ces deux fonctions est constant et la connaissance de l'une des deux équivaut donc à celle de l'autre. A l'aide de l'hypothèse, on peut montrer que $F(t)$ vérifie l'équation suivante:

$$F(t) = \int_{t_{\min}}^{t} s\rho(s)\left(1 - ce^{-\alpha\frac{F(t)-F(s)}{F(s)+kI_{n0}}}\right) ds, \quad t_{\min} \le t \le t_{\max}. \tag{4}$$

Les nombres α et c sont fixés tandis que ρ (la densité d'UM), I_{n0} et k dépendent du muscle.

On peut pressentir que (4) jouera un rôle important dans notre discussion puisque toutes les grandeurs cherchées pourront être déduites du poids synaptique et donc de $F(t)$, solution de cette équation. D'un point de vue mathématique, (4) est une équation intégrale pour la fonction inconnue $F(t)$. La théorie générale des équations intégrales considère des intégrants avec une dépendance en s, t et $F(s)$ mais non pas en $F(t)$, ce qui est justement le cas de (4). Nos considérations physiologiques ont donc conduit à la formulation d'un problème mathématique nouveau !

Existence et unicité d'une solution physiologique

Concernant une telle équation, la toute première question posée par le mathématicien sera celle de l'existence et de l'unicité d'une solution. Le contexte physiologique du problème pourrait laisser penser que ces propriétés sont automatiquement vérifiées. Il n'en est rien car la modélisation (relativement complexe dans cette situation) a pu être menée de façon incorrecte et la question précédente se transforme en test pour notre démarche.

La première difficulté est liée au fait que les arguments développés dans la théorie classique des équations intégrales ne s'adaptent pas de façon directe à notre situation. De même, les méthodes numériques les plus récentes et les plus sophistiquées, développées pour les types classiques, s'avèrent incapables de fournir une solution de notre équation.

Le premier résultat que nous avons obtenu ne semblait guère encourageant: si pour k, I_{n0} et ρ donnés, (4) admet une solution, alors elle possède une infinité de solutions qui sont même discontinues ! Cette constatation suggère un problème encore mal posé et une exploitation insuffisante de la physiologie. En effet, l'interprétation de $F(t)$ entraîne que cette fonction est monotone croissante. A l'aide de techniques topologiques (théorème de point fixe) et d'un argument de compacité reposant sur le critère de sélection de Helly, il est possible de démontrer que (4) possède une telle solution. En s'appuyant sur le théorème des fonctions implicites on peut montrer que continuité, croissance monotone large et croissance monotone stricte, sont trois propriétés équivalentes pour une solution de (4). Toute solution «physiologique» de (4) est donc strictement croissante et continue. Finalement, à l'aide d'une inégalité intégrale du type Gronwall, on vérifie que (4) admet au plus une solution continue garantissant ainsi l'existence et l'unicité d'une solution physiologique.

Ce point étant réglé, nous pouvons maintenant étudier les propriétés de cette solution. La forme de l'équation (4) nous assure que, pour

différents muscles, la solution physiologique sera complètement déterminée par ρ et $\Delta = kI_{n0}$. Comme il s'avère préférable de travailler avec la fonction $h(t) = t\rho(t)$ au lieu de $\rho(t)$, cette solution dépendra de h et Δ. Par conséquent nous la noterons $F_{h,\Delta}(t)$.

Propriétés de la solution physiologique

La première propriété est fournie par la relation suivante:

$$F_{h,\Delta}(t) = \Delta F_{1,1}\left(\frac{H(t)}{\Delta}\right) \quad \text{où } H(t) = \int_{t_{\min}}^{t} h(s)\,ds. \tag{5}$$

Il s'agit d'une représentation de la solution de (4), pour un muscle arbitraire, à l'aide de la solution pour le muscle dont les paramètres sont $h \equiv 1$ et $\Delta = 1$; la densité de ses UM étant égale à $\rho(t) = \frac{1}{t}$, il est judicieux de l'appeler muscle hyperbolique et il sera qualifié de standard puisque $\Delta = 1$. Il suffira donc de connaître cette solution particulière de (4) pour obtenir toutes les autres. Notons que $H(t)$ est la force produite par le muscle lorsque toutes ses UM, jusqu'au niveau t, sont en état tétanique; la seule signature de la population des UM dans la formule (5) apparaît donc dans $H(t)$.

Il est maintenant possible de calculer le poids synaptique $g(t)$ à l'aide du muscle hyperbolique standard:

$$g(t) = \frac{V_T}{(E_{\text{EPSP}} - V_T)\, I_{n0}\left(1 + F_{1,1}\left(\frac{H(t)}{\Delta}\right)\right)} \tag{6}$$

où V_T désigne le potentiel critique de la membrane d'un MN (la valeur est indépendante du MN) et E_{EPSP} représente un potentiel d'inversion.

Nous avons en fait répondu à la question suivante: étant donné un muscle et une pente, c'est-à-dire une densité de population d'UM ρ et les valeurs de I_{n0} et k, existe-t-il un câblage des MN (i.e. un poids synaptique) qui fournisse une réponse linéaire de ce muscle durant la phase de recrutement? La réponse est non seulement affirmative mais garantit en plus son unicité. Notons que la force en question étant fournie par la composition de fonctions non-linéaires, le résultat précédent n'est en aucune façon intuitivement évident.

La seconde propriété nous permettra de déterminer la fonction $F_{1,1}$ comme solution d'un problème classique. En effet, on peut démontrer que l'équation suivante:

$$t = \int_0^t x(s)\left(1 - ce^{-\alpha \frac{t-s}{s+1}}\right) ds, \; t > 0, \tag{7}$$

possède une unique solution continue qui est de plus positive presque partout. Par conséquent, la fonction définie par

$$X(t) = \int_0^t x(s)\, ds \tag{8}$$

est strictement croissante et possède une fonction réciproque notée X^{-1}. On peut alors démontrer la validité de la relation suivante:

$$F_{1,1} = X^{-1}. \tag{9}$$

La solution cherchée $F_{1,1}$ s'obtient donc par transformation de la solution d'un problème classique puisque (7) est une équation de Volterra de premier type. Il est même possible de ramener notre problème à la résolution d'une équation de Volterra de second type, une situation de loin préférable pour son traitement numérique.

Conséquences pour l'activation des muscles

Nous appellerons courbe d'activation d'un muscle, le graphe de la fonction $F(I_n)$ reliant sa force à la valeur de l'entrée. La relation (5) suggère l'existence de similitudes dans l'activation de muscles différents. Ceci apparaîtra clairement au niveau des courbes d'activation à condition, toutefois, d'introduire des échelles relatives sur les deux axes: l'entrée est divisée par I_{n0} et la force par la force maximale du muscle $F_{\max}$. La pente k de la droite imposée durant le recrutement devient maintenant $S = \frac{kI_{n0}}{F_{\max}}$. L'analyse du modèle montre que ce nombre joue un rôle central. En effet, dans la double échelle relative, deux muscles ayant le même facteur S possèdent la même courbe d'activation donnée par la formule suivante:

$$\tilde{F}(\tilde{I}_n) = \int_0^1 k\left(F_{1,1}\left(\frac{u}{S}\right) + 1, \tilde{I}n\right) du \tag{10}$$

$$\text{où } k(x, y) = \begin{cases} 0 & \text{si } y < x \\ 1 - ce^{-\alpha \frac{y-x}{x}} & \text{si } y \geq x \end{cases}$$

et les ~, désignent les grandeurs en échelles relatives.

Ce résultat surprenant nous apprend que la forme de la densité des UM n'influence pratiquement pas l'activation du muscle car seul son premier moment (i.e. sa force maximale) intervient dans S. Un autre argument assure que deux courbes d'activation correspondant à des facteurs S différents ne se coupent jamais. Ces considérations montrent donc que, dans notre modèle, l'activation des muscles est gouvernée par un seul nombre. La modélisation du phénomène a donc permis la compression des 17 variables et 11 paramètres initiaux (dont une fonction), au seul facteur déterminant S que nous avons baptisé facteur d'activation. Une telle simplicité de fonctionnement peut présenter un grand intérêt pour notre SNC puisque les différences morphologiques de nos muscles ne sont pas reflétées au niveau de leur activation.

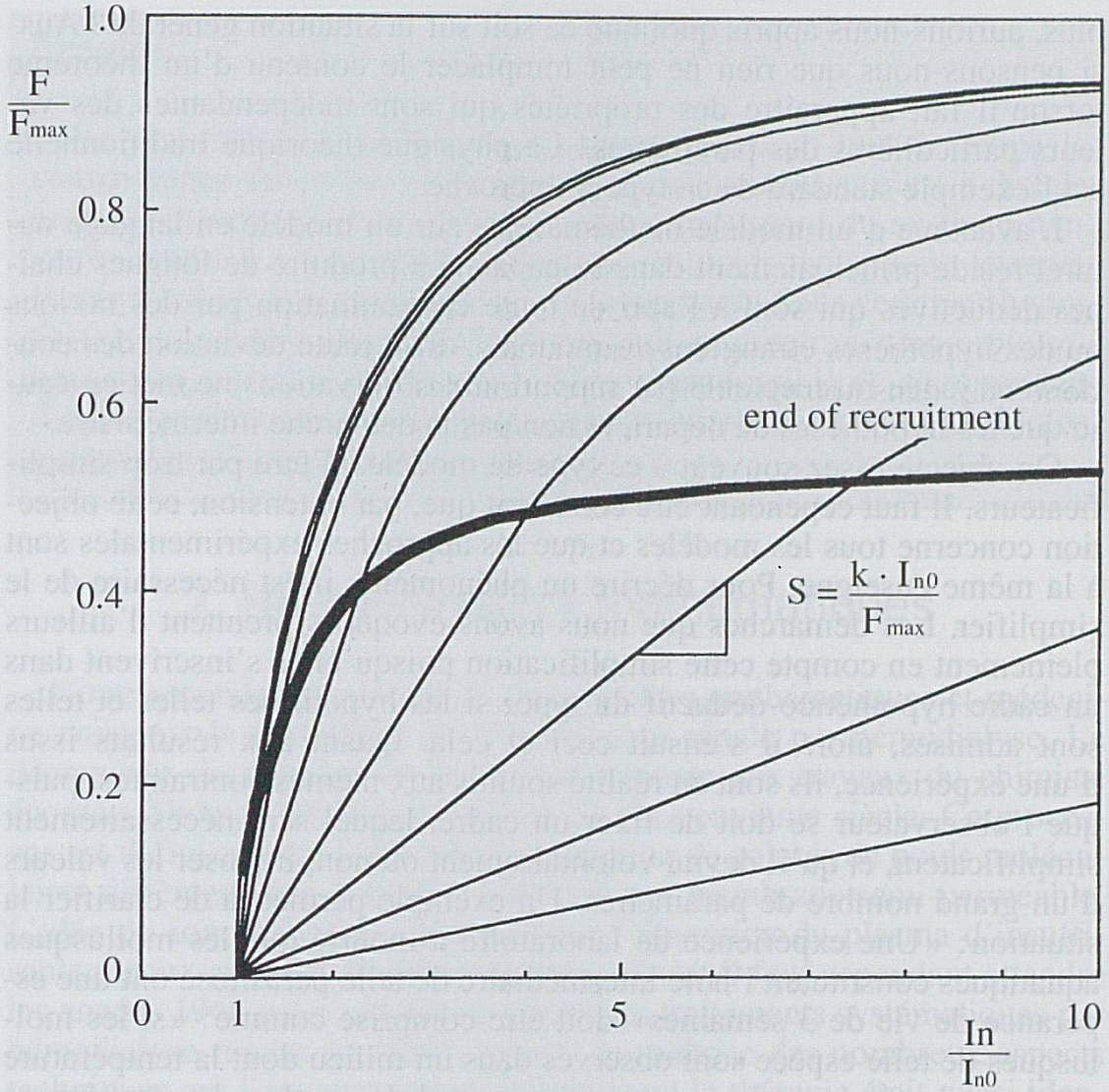
Nous sommes maintenant en mesure de préciser la longueur de l'intervalle sur lequel le recrutement est réalisé (frontière libre). Ce nombre, noté R, est donné par:

$$R = F_{1,1}\left(\frac{1}{S}\right). \tag{11}$$

Une autre grandeur intéressante est le quotient Q de la force du muscle à la fin du recrutement et de $F_{\max}$. On peut montrer que Q, S et R sont liés par la relation $Q = SR$ et que notre modèle fournit les bornes universelles suivantes pour ce nombre:

$$0.1 \leq Q \leq 0.66. \tag{12}$$

D'autres fonctionnelles présentant un intérêt physiologique peuvent maintenant être déterminées et la prochaine étape consistera à comparer nos conclusions avec les observations. Un tel modèle est bien sûr aussi une source de questions expérimentales nouvelles, illustrant ainsi la nature dialectique du rapport entre théorie et expérience.



Courbes d'activation pour différentes valeurs de *S*.

Conclusions générales

La pratique du travail scientifique repose actuellement si souvent sur le recours à l'ordinateur que notre démarche, qui passe par la démonstration de théorèmes, étonne parfois ceux qui s'appuient exclusivement sur la simulation. Et pourtant, il est très improbable que des relations telles que (5) ou (9) puissent jamais être découvertes à l'aide de simulations. Par ailleurs, il faut rappeler ici que le nombre de paramètres libres dans notre modèle est infini, puisque la densité des UM peut être choisie arbitrairement. Si nous nous contentions par exemple de 16 paramètres auxquels nous attribuerions 16 valeurs et si chaque configuration exigeait une seconde pour être traitée par l'ordinateur, alors le temps total de travail dépasserait l'âge de l'univers (selon l'estimation actuelle). Et de

plus, aurions-nous appris quoi que ce soit sur la situation générale? Aussi pensons-nous que rien ne peut remplacer le contenu d'un théorème lorsqu'il fait apparaître des propriétés qui sont indépendantes des valeurs particulières des paramètres! La physique théorique traditionnelle est l'exemple standard de ce type d'approche.

L'avantage d'un modèle mathématique sur un modèle en langage naturel réside principalement dans sa capacité à produire de longues chaînes déductives qui sont à l'abri de toute contamination par des notions ou des hypothèses étrangères au modèle. Ainsi, toute déviation des conclusions jugée inacceptable par rapport aux observations ne met en cause que les hypothèses de départ, et non pas la démarche intermédiaire.

On objecte assez souvent à ce type de modèles d'être par trop simplificateurs. Il faut cependant être conscient que, par extension, cette objection concerne tous les modèles et que les approches expérimentales sont à la même enseigne. Pour décrire un phénomène, il est nécessaire de le simplifier. Les démarches que nous avons évoquées prennent d'ailleurs pleinement en compte cette simplification puisqu'elles s'inscrivent dans un cadre hypothético-déductif du type: si les hypothèses telles et telles sont admises, alors il s'ensuit ceci et cela. Quant aux résultats issus d'une expérience, ils sont en réalité soumis aux mêmes contraintes, puisque l'observateur se doit de fixer un cadre, lequel sera nécessairement simplificateur, et qu'il devra, volontairement ou non, imposer les valeurs d'un grand nombre de paramètres. Un exemple permettra de clarifier la situation: «Une expérience de laboratoire a montré que les mollusques aquatiques constituant l'hôte intermédiaire de telle parasitose ont une espérance de vie de 3 semaines» doit être comprise comme: «si les mollusques de telle espèce sont observés dans un milieu dont la température est de..., le ph de..., la concentration en sel de..., alors leur espérance de vie est de 3 semaines.» Notons au passage que cette affirmation de nature expérimentale est solidaire d'une théorie qui devra préciser la notion d'espérance et la façon de l'estimer à partir des observations.

Il faut encore ajouter qu'un modèle donné constitue seulement une étape dans un processus qui, en se développant, gagne également en complexité. Tout modèle est ainsi appelé à être supplanté par un autre dont la puissance d'explication est supérieure. Mais pour que cette supériorité puisse être reconnue comme telle, ce qui est la condition même du développement de la science, une parfaite compréhension de chaque étape du processus est indispensable, et c'est bien pour cette raison que la recherche de théorèmes est une opération dont on ne peut pas faire l'économie. Et même si, en un sens, tous les modèles sont faux, ils n'en restent pas moins les éléments de base de notre savoir. N'oublions pas qu'une démonstration n'a de sens qu'à l'intérieur d'un modèle et qu'un point de vue simplifié mais cohérent reste préférable à une vision complexe inextricable, voire inconsistante.

Résumé

La description quantitative de l'activation d'un muscle exige la connaissance du poids synaptique des motoneurones, c'est-à-dire la façon dont ceux-ci sont reliés aux fibres provenant du système nerveux central. La nature microscopique du poids synaptique le rend, aujourd'hui encore, inaccessible à l'observation. Sous certaines hypothèses, un modèle mathématique a permis sa détermination en le reliant à des grandeurs mesurables. Il est alors possible de comprendre, dans ce modèle, les rôles joués par les différents paramètres physiologiques dans l'activation d'un muscle.

2. Hémodialyse et mathématiques

Notre seconde illustration du rapport entre mathématiques et médecine concerne le traitement de l'insuffisance rénale par hémodialyse. La découverte du principe de la dialyse remonte aux travaux du chimiste écossais Thomas Graham au milieu du dix-neuvième siècle. Ce processus est défini comme méthode de séparation de solutés de poids moléculaires différents, par diffusion, à travers une membrane semi-perméable. L'idée de son utilisation clinique pour l'épuration du plasma d'insuffisants rénaux apparaît au début de notre siècle. Il faut cependant attendre les années 1960 pour assister aux premiers traitements systématiques par hémodialyse rendus possibles grâce à la maîtrise des nombreux aspects techniques qui l'accompagnent. Initialement la thérapie était quasi identique pour tous les patients mais, rapidement, les cliniciens réalisèrent la nécessité de l'individualisation du traitement.

Les conséquences de l'insuffisance rénale sont complexes et multiples; elles conduisent en particulier à l'accumulation d'eau et d'urée dans le corps du malade.

Rappelons que l'urée constitue le produit final de la dégradation des protéines. D'autres molécules posent des problèmes analogues, mais nous ne les envisagerons pas dans cette discussion.

Dans le contexte d'une vision restreinte au problème posé par l'élimination de l'eau et de l'urée, deux grandeurs physiologiques intéressent le clinicien pour individualiser un traitement. Il s'agit de l'eau totale du corps appelé aussi volume hydrique du malade (V) ainsi que du taux instantané de production d'urée (G). Ces deux paramètres n'étant pas directement mesurables, on pourra les estimer en les reliant quantitativement à des grandeurs observables. Cette démarche conduit donc de façon naturelle à l'utilisation de modèles mathématiques.

Dans les années 1970, Sargent et Gotch (1975,1980) proposent un modèle mathématique pour estimer V et G. Leur approche portant le nom de cinétique de l'urée sera désignée par les lettres (CU). Pour comprendre l'idée de leur méthode, il faut donner quelques indications sur le traitement par hémodialyse. Le sang du malade mis en circulation extracorporelle est épuré à l'intérieur d'un «dialyseur». Celui-ci est constitué d'une membrane séparant le sang d'une solution appelée dialysat. L'urée traverse la membrane par diffusion et est éliminée avec le dialysat.

Toute description quantitative de ce processus repose inévitablement sur une équation de bilan qui traduit, dans le cas considéré ici, la conservation de l'urée. Sargent et Gotch ont choisi de travailler avec le bilan instantané qui est donné par l'équation suivante:

$$\frac{d}{dt}\left(VC(t)\right) = G - KC(t)$$

où $KC(t)$ représente la quantité d'urée extraite par unité de temps pour une concentration d'entrée égale à $C(t)$ au temps t. Le coefficient K est appelé clairance du système d'épuration et joue un rôle central dans cette méthode. Le problème à résoudre est le suivant: étant donné les valeurs de $C(t)$ pour différentes époques, estimer les valeurs de V et G. A l'aide de quelques réflexions analytiques, il est possible de montrer que le procédé fournit une estimation des grandeurs cherchées. On constate ainsi que ce problème est l'inverse de celui qui consiste à résoudre une équation différentielle, puisque dans ce cas on donnerait V et G et on demanderait de déterminer $C(t)$. Dans le but de simplifier l'exposé nous avons supposé le volume V constant, ce qui n'est bien sûr pas le cas dans une dialyse réelle. Le procédé d'estimation des paramètres V et G s'en trouvera modifié mais le principe de la démarche sera le même.

En 1982, Malchesky et ses collaborateurs proposent de remplacer le bilan instantané par un bilan global sur les intervalles dialytiques et postdialytiques. Ceci implique la récolte du dialysat total (environ 100 litres!) pour mesurer la sortie effective d'urée durant la dialyse. Pour cette raison, la méthode porte le nom de quantification directe de la dialyse (QDD). D'un point de vue théorique le problème devient très simple puisque les estimateurs sont obtenus comme solution d'un système de deux équations linéaires à deux inconnues.

Les cliniciens disposaient ainsi de deux méthodes pour obtenir V et G. A l'usage, ils constatèrent que les estimations fournies par ces dernières divergeaient au-delà de ce que les erreurs de mesure pouvaient expliquer. Il s'ensuivit une division partisane entre les adeptes des deux approches. Mais la véritable question est la suivante: si un clinicien désire estimer V et G et que son choix est restreint à l'utilisation de ces deux méthodes, laquelle doit-il préférer?

Dans une première étape, nous avons testé nos techniques de mesure et les deux approches in vitro à l'aide d'un système qui simule un patient dans un contexte contrôlé de laboratoire. Comme les résultats s'avéraient concluants, nous avons entrepris une étude théorique qui a commencé par mettre en évidence les jeux d'hypothèses sur lesquels reposent les deux modèles. Il en ressort que les divergences s'expliquent par un déséquilibre de la concentration d'urée durant la dialyse, ce qui entraîne une mauvaise estimation de V et G. Cependant, alors qu'il est possible de remédier à cet inconvénient dans (QDD) en travaillant avec une concentration mesurée à l'équilibre, il n'en va pas de même pour (CU). Notre conclusion établit la supériorité de (QDD) sur (CU). Mais le «prix» à payer pour l'utilisation de (QDD) est la récolte du dialysat total. Nous l'avons rendue possible dans un contexte clinique, en développant, en collaboration avec la firme CIPOSA SA à Saint-Blaise, un diviseur de flux qui récolte un petit échantillon tout à fait représentatif du dialysat total.

Résumé

Pour adapter le traitement dialytique au patient, le clinicien se réfère à différents paramètres tels que l'eau totale du corps ou le taux de production d'urée. Deux méthodes d'estimation s'affrontent et un modèle mathématique du déséquilibre induit par le traitement a permis une analyse critique de la situation et la mise en évidence de la meilleure des deux méthodes.

J.-P. Gabriel (Fribourg) est professeur de mathématiques à l'Université de Fribourg. G. Fellay (Fribourg) est médecin à l'Hôpital cantonal de Fribourg.

BIBLIOGRAPHIE (1. Activation d'un muscle)

Rüegg D. G., Bongioanni F.: Superposition of ballistic on steady contractions in man. Exp. Brain Res. 77, 412-420 (1989).

Rüegg D., Studer L., Gabriel J.-P.: Activation and contraction of a muscle. In *Icann 93*, edited by S. Gielen and B. Kappen. Berlin, Springer-Verlag, 120-123 (1993).

Studer L.: *A model of the motoneuronal pool.* Thèse de doctorat, Institut de mathématiques de l'Université de Fribourg (1994).

Studer L., Rüegg D. G., Gabriel J.-P.: Parametric model of a motoneuronal pool. In *Motor Control VII*, edited by D. G. Stuart, New York, Plenum Press, 147-151 (1996).

Studer L., Gabriel J.-P., Rüegg D. G.: *Steady muscle activation*, Report 4/96, Institut de Mathématiques de l'Université de Fribourg (1996).

BIBLIOGRAPHIE (2. Hémodialyse et math.)

Sargent J.A., Gotch F.A.: *The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies*. Kidney Int. 7, 3-35 (1975).

Malchesky P.S., Ellis P., Nasse C., Magnusson M.D., Lankhorst B. and coll.: Direct quantification of dialysis. *Dial. Transplant*. 11, 42-49 (1982).

Aebischer P., Schorderet D., Wauters J.-P., Fellay G.: *Comparison of urea kinetics (UK) and direct dialysis quantification (DDQ) in haemodialysis patients*. Amer. Soc. Artificial Internal Organs 31, 338-342 (1985).

Fellay G., Gabriel J.-P.: Une approche comparative des modèles en hémodialyse. *Néphrologie* 9, 233-236 (1988).

Gabriel J.-P., Fellay G.: Les modèles mathématiques en hémodialyse: Un retour aux hypothèses, in *Dynamical models in biology*, edited by Arditi R., Mem. Soc. Vaud. Sc. Nat. 18 (3), 285-344 (1990).

Fellay G., Gabriel J.-P.: Un diviseur de flux qui permet, en cours d'hémodialyse, le recueil continu d'un échantillon représentatif du dialysat. *Néphrologie* 15, 866-869 (1994)

Gabriel J.-P., Fellay G., Descombes E.: *Urea kinetic modeling: An in vitro and in vivo comparative study.* Kidney Int., 46, 789-796 (1994).

Gabriel J.-P., Fellay G.: *Hémodialyse et déséquilibre.* Il Volterriano, Rivista del Club dei Volterriani, Liceo Cantonale - Biblioteca Cantonale Mendrisio, 4, 29-47 (1994).