

Les modèles en biologie et en médecine

DANIEL SCHWARTZ

La biologie et la médecine désignent par le nom de modèles des démarches tout à fait différentes : abstraites (mathématiques) ou concrètes (biologiques). Les unes comme les autres ont pour but l'acquisition de connaissances difficilement accessibles par une autre voie ou l'aide à la décision.

Qu'est-ce qu'un modèle? Sa définition est imprécise, parce que ce mot a des acceptions très différentes. Un des premiers modèles biologiques connus, établi par Fibonacci en 1228, décrivait en langage mathématique la dynamique d'une population de lapins. Mais ne dit-on pas aussi que, pour l'évaluation des médicaments, la souris est un modèle de l'homme? Faut-il en déduire que les divers modèles biologiques et médicaux n'ont en commun que le nom? On pressent que non, mais quel lien unit les différents types de modèles? Quelques exemples faciliteront la réponse.

Les modèles que nous examinerons seront pris aux étapes essentielles de la vie : la naissance, la croissance, la maladie, la mort. Après l'étude de ces situations particulières, nous aborderons le modèle probabiliste, omniprésent dans l'étude du vivant, et nous insisterons sur l'importante distinction entre connaissance et décision. Cet examen n'est pas un exercice de lexicologie : dans la lutte contre une maladie comme le SIDA, où l'on doit évaluer dans l'urgence l'efficacité des stratégies thérapeutiques, l'emploi de modèles est une des clefs du succès.

Naître ou ne pas naître

Une des difficultés de la recherche médicale est qu'on ne peut pas expérimenter sur l'homme. Le problème de la procréation est, à cet égard, parti-

culièrement sensible. Ce domaine est l'un de ceux où un modèle, de type probabiliste, s'est révélé utile.

On sait aujourd'hui que la majorité des œufs humains fécondés n'arrivent pas au terme de leur développement, mais l'importance de cette hécatombe a été longtemps sous-estimée. Il y a quelques dizaines d'années, on croyait que la fréquence des avortements spontanés était inférieure à moins de dix pour cent, mais on les distinguait mal des avortements provoqués. La première enquête sérieuse, due aux démographes F.E. French et J.E. Bierman, sembla montrer, en 1960, qu'environ 25 pour cent des femmes qui se savaient enceintes avortaient spontanément! En outre, des avortements pouvaient se produire plus tôt, alors que les femmes ne savaient pas qu'elles étaient enceintes, l'expulsion d'œufs microscopiques échappant à leur attention.

Comment dénombrer ces avortements «infracliniques»? Devait-on opérer des femmes, prélever et observer des œufs? Cette solution fut adoptée par le chirurgien américain A.T. Hertig, dans les années 1940 : des femmes opérées pour hystérectomie, de fertilité normale, acceptaient d'avoir un rapport sexuel au moment favorable de leur cycle, juste avant l'opération. Hertig pouvait ainsi voir s'il y avait des œufs et apprécier leur viabilité. Il mit plusieurs années à réunir une centaine de cas. En ne retenant que les cas bien évaluables, il conclut que, sur 100 ovules ayant eu un contact avec

le sperme, 84 étaient fécondés, dont 42 mouraient dans les deux semaines suivant l'ovulation, c'est-à-dire avant les premières règles manquantes. Le bilan de la mortalité cliniquement non décelable était de 50 pour cent.

À l'extrême opposé de cette méthode directe et invasive, une méthode indirecte et abstraite a été imaginée : l'utilisation d'un modèle mathématique. L'un des modèles possibles, que j'ai mis au point, est le suivant.

La probabilité qu'un cycle conduise à un œuf viable jusqu'à un temps t (ce que nous nommerons succès) est exprimée en fonction de probabilités élémentaires : la probabilité d'émission d'un ovule, les probabilités de fécondation de cet ovule, compte tenu des rapports sexuels qui ont eu lieu dans le cycle, et la probabilité de survie de l'œuf jusqu'au temps t . Ces probabilités élémentaires sont inconnues ; la probabilité de survie de l'œuf, en particulier, est précisément celle que l'on cherche à connaître. En revanche, les probabilités de succès pour divers moments des rapports sexuels dans le cycle peuvent être estimées, si l'on s'en donne le mal. C'est le but, et tout l'art de certains modèles mathématiques, d'induire des valeurs de paramètres inconnus : ce sont celles qui correspondent le mieux aux données observées.

Cette démarche demandait que l'on dispose d'une population de couples adéquate. Situation rare, mais qui a été réalisée par les chercheurs britanniques J.C. Barret et J. Marshall, qui avaient

réuni 2 192 cycles ovulatoires de 241 couples, pour lesquels on possédait la courbe de température, la répartition des rapports sexuels et l'état de l'œuf fécondé six semaines après la date estimée d'ovulation.

En appliquant notre modèle à cette série, nous avons estimé la probabilité de survie d'un œuf jusqu'à six semaines. La valeur trouvée était de l'ordre de 52 pour cent. La mortalité dans les six premières semaines, complémentaire de la survie, serait donc également de l'ordre de 50 pour cent. Hertig avait obtenu le même résultat, mais pour la mortalité à deux semaines ; pour la mortalité à six semaines, il trouvait 58 pour cent, résultat encore voisin de celui du modèle.

Les deux méthodes sont fondées sur des hypothèses, mais la plupart ont été confirmées. En outre, la concordance entre les résultats de deux démarches différentes donne confiance dans les estimations obtenues. Des approches récentes (tests précoces de grossesse, fécondation *in vitro*) ont apporté des informations nouvelles, qui suscitent également quelques réserves, mais, dans l'ensemble, elles donnent des valeurs voisines de celles qui avaient été obtenues. N'est-il pas admirable que la fréquence d'un événement invisible ait ainsi été, sans audacieux coup de bistouri, mesurée par un modèle mathématique ?

L'artificiel, modèle du naturel

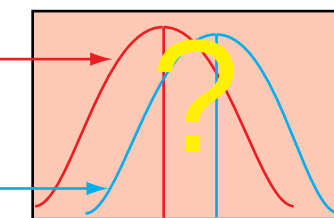
L'étude de la fertilité humaine est particulièrement ardue, ne fût-ce qu'en raison des résistances qui empêchent d'obtenir des informations. À cet égard, l'insémination artificielle avec donneur de sperme congelé présente des avantages considérables : on dispose d'une multitude de renseignements sur la femme et sur le donneur ; un donneur de sperme a des enfants avec plusieurs femmes ; on connaît la date exacte des inséminations et la date présumée de l'ovulation ; la fécondation est, sauf cas exceptionnel, due au donneur ; enfin, avantage incomparable, c'est le sperme inséminé qu'on analyse.

Lorsque fut créé par Georges David le premier Centre d'étude et de conservation du sperme (CECOS), on établit en outre un protocole précis et utile pour la recherche ; il était prévu, en particulier, que le premier cycle ne comporterait qu'une seule insémination.

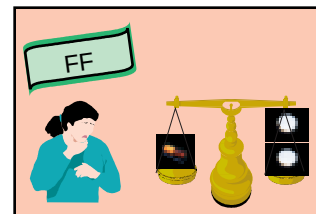
Ainsi a-t-on déterminé le rôle du jour d'insémination : sur 1 000 cycles à insémination unique, on identifia la place de la période de fertilité, ainsi que les «meilleurs jours» (c'étaient, dans l'ordre, les jours -1 et -3 par rapport au jour zéro, dernier minimum de la courbe thermique).

La fertilité dépendait-elle de l'âge des membres du couple ? De nombreux démographes avaient cherché cette rela-

tion, mais il était difficile de séparer le facteur âge de la femme de facteurs concomitants tels que l'âge du mari et la fréquence des rapports sexuels. Dans l'insémination artificielle avec donneur, l'âge du donneur et le nombre des inséminations par cycle sont indépendants de l'âge de la femme. Les dix CECOS d'alors découvrirent, à partir de 2 000 cas de femmes inséminées, que la fécondabilité (taux de succès par cycle) dimi-



TEST STATISTIQUE



BILAN GLOBAL



1. LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES sont de deux types : essais de connaissance et essais de décision. Dans le premier (*en haut*), l'essai peut porter sur un échantillon sélectionné, des personnes âgées par exemple. On crée deux groupes par tirage au sort, on administre les traitements en conditions égales (notamment même présentation) et l'on ne mesure si possible qu'un seul effet. La comparaison utilise un test statistique. Dans les essais de décision (*en bas*), les deux groupes sont tirés au sort dans un échantillon représentatif ; on administre les traitements en conditions optimales et l'on compare leur bilan coût-efficacité ; on n'effectue pas de test statistique.