

Multistabilité, oscillations et chaos dans les systèmes biologiques

Michel Laurent, Nicolas Kellersohn, Jean-François Hervagault

Les oscillations métaboliques, les sécrétions hormonales, la propagation de certains signaux intercellulaires, les rythmes circadiens constituent des prototypes d'activités biologiques périodiques. Quelques-unes de ces activités pourraient présenter une dynamique chaotique (battements cardiaques). La multistabilité constitue une autre propriété remarquable des systèmes interactifs à régulation non linéaire: suite à une petite perturbation, un système multistable peut se retrouver dans un nouvel état dont les caractéristiques ne se comparent en rien à celles de l'état précédent. La multistabilité permet d'interpréter un grand nombre de manifestations normales ou pathologiques (cycle cellulaire, mémoire immunitaire, maladies à prions, etc.). Ces propriétés dynamiques sont retrouvées à toutes les échelles du vivant, du moléculaire

au supracellulaire. Elles ont également pu être caractérisées dans les systèmes purement chimiques. Si les processus oscillants, chaotiques et multistables gouvernent la dynamique du vivant, leur origine n'a donc pas à être recherchée du côté d'une quelconque « programmation » du matériel biologique. Ils ne témoignent que de l'existence de couplages et d'interactions non linéaires au sein de systèmes hautement intégrés. Leur caractérisation et leur étude nécessitent de définir le niveau d'intégration approprié. Apprendre à connaître et à maîtriser les dynamiques complexes pourrait aider au choix de la stratégie thérapeutique la mieux adaptée pour combattre les maladies qui se développent au sein des systèmes interactifs que sont, par essence, les systèmes vivants.

Beaucoup de maladies infectieuses ne sont pas maîtrisées; de nouvelles apparaissent, d'autres entrent en recrudescence; les maladies allergiques progressent et les dérèglements génétiques restent encore inaccessibles au traitement. Pourtant, le virus du SIDA et la protéine prion ont été isolés avec une exceptionnelle rapidité; le bacille de la tuberculose est identifié depuis plus d'un siècle; le nombre de gènes connus pour être responsables de maladies héréditaires est impressionnant; le système immunitaire dont le dérèglement est à l'origine des allergies est de mieux en mieux décrypté. Mais, l'identification des facteurs moléculaires responsables de ces

affections n'est pas synonyme de guérison. Ces maladies nous confrontent en effet à des systèmes complexes, dynamiques et interactifs. Les succès thérapeutiques, souvent empiriques, correspondent presque toujours à des systèmes d'une extrême simplicité, des systèmes binaires. Nous savons guérir nombre d'infections bactériennes grâce aux antibiotiques qui détruisent l'agent pathogène. On lutte avec succès contre l'hypertension artérielle en dilatant les vaisseaux ou en diminuant le volume sanguin. Une cause, un effet. Cependant, même dans le cas où un facteur causal unique est identifié, son action peut entraîner un dérèglement de systèmes biologiques complexes interagissant les uns avec les autres.

C'est l'une des raisons majeures de l'échec encore fréquent des thérapies anticancéreuses, en dépit de notre connaissance de plus en plus précise des mécanismes de cancérisation (un certain nombre de protocoles thérapeutiques modernes tentent de sortir de cette logique binaire)*.

Il n'est guère facile de définir de manière abstraite et générale ce qu'est un système complexe. Il n'est cependant pas plus aisé de définir ce qu'est un système vivant (quel statut accordé au virus ou à l'embryon?), ce qui n'empêche pas d'en aborder l'étude. Un auteur a recensé jusqu'à

* Le propos de cette introduction est inspiré d'un texte non publié d'Axel Kahn.

31 définitions différentes de la complexité, allant du nombre de mots (ou de la quantité de mémoire ordinateur) nécessaire pour le décrire jusqu'à sa capacité de surprendre (?) ou d'informer un observateur, en passant par la définition plus classique fondée sur la notion d'entropie. Nous en retiendrons ici une définition provisoire, non généralisable, mais paraissant adaptée aux systèmes biologiques: un système complexe est un système interactif susceptible d'engendrer des comportements dynamiques tels qu'oscillations, chaos ou présence d'états stationnaires stables alternatifs (ou, de manière plus physique, des manifestations entrant dans le champ d'étude des structures dissipatives). Comment expliquer la genèse de ces comportements, quelle importance revêtent-ils au sein des systèmes vivants, quelles sont les conséquences biologiques de leur manifestation ?

Régulations et VIH

La cinétique de réplication d'un virus (ou d'une bactérie) est un processus hautement non linéaire: si t est la durée moyenne d'un cycle de réplication, deux exemplaires de virus seront produits à l'issue de la période initiale t . Quatre le seront au cours de la période t suivante, puis 8, 16, 32, etc. Une fois mis en route, le processus s'accélère ainsi de lui-même. Il possède les caractéristiques cinétiques d'un processus autocatalytique (bien qu'il n'y ait nulle catalyse en l'espèce).

Cinétique et dynamique

S'il était seul à l'œuvre, ce processus serait de nature explosive, la charge virale, c'est-à-dire le nombre de virus présents, augmentant de manière continue au cours du temps. Cependant, exception faite du tissu neuronal qui ne dispose plus de cellules souches, la plupart des cellules différenciées naissent, vivent et meurent. Les cellules d'un type donné possèdent ainsi un temps de demi-vie qui leur est caractéristique. Lorsqu'une cellule activement infectée est éliminée, elle emporte avec elle une fraction du nombre total de virus pré-

sents dans l'organisme. Par ce simple biais (et même s'il existe par ailleurs d'autres mécanismes actifs de destruction des virus), la dynamique d'une infection virale doit donc s'étudier au sein d'un système ouvert dans lequel les processus de destruction s'opposent au processus de réplication.

Imaginons qu'à un instant donné, la vitesse de réplication soit supérieure à la vitesse de destruction. Le système produira de plus en plus de virus et la charge virale augmentera. Cependant, plus celle-ci s'élève, plus chacune des cellules qui meurt emporte avec elle un nombre élevé d'exemplaires du virus. Ainsi, l'accroissement de la charge virale s'accompagne d'une augmentation concomitante de la vitesse de destruction. Le même type de raisonnement s'applique au cas où la vitesse de destruction devient temporairement supérieure à celle de la réplication. Là encore, la dynamique du système tendra à compenser cet écart pour ramener les deux vitesses à des valeurs égales. Dans un cas comme dans l'autre, le système tend vers un état (il est comme « attiré » vers cet état) au sein duquel les vitesses des processus individuels sont telles qu'il n'y a plus ni production, ni destruction nette de virus, donc un état dans lequel la quantité de virus devient constante. Il s'agit d'un état stationnaire et non d'un état d'équilibre, car le stock de virus présents est renouvelé en permanence, même si la quantité globale ne change pas. Un tel système dynamique est ainsi doté d'un « attracteur », en ce cas précis un simple état stationnaire. Écarté de cet état, le système tend à y revenir spontanément: cet attracteur est donc celui d'un état stationnaire stable.

Une observation paradoxale

La baisse de charge virale observée au décours de la primo-infection par le VIH a pendant longtemps été attribuée à une latence résultant d'une « régulation » de la réplication virale [1]. Un phénomène d'origine inconnue aurait inhibé la multiplication du virus, soumettant le processus de production à deux boucles de régulation antagonistes: la réplication auto-

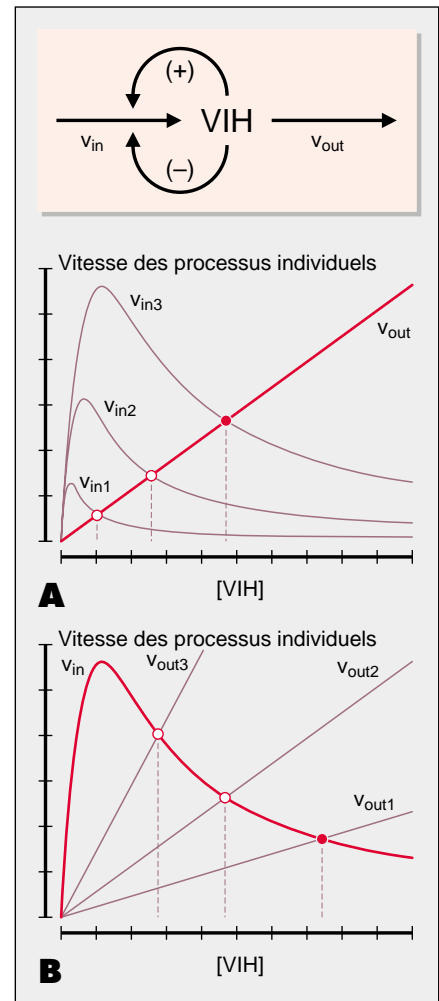


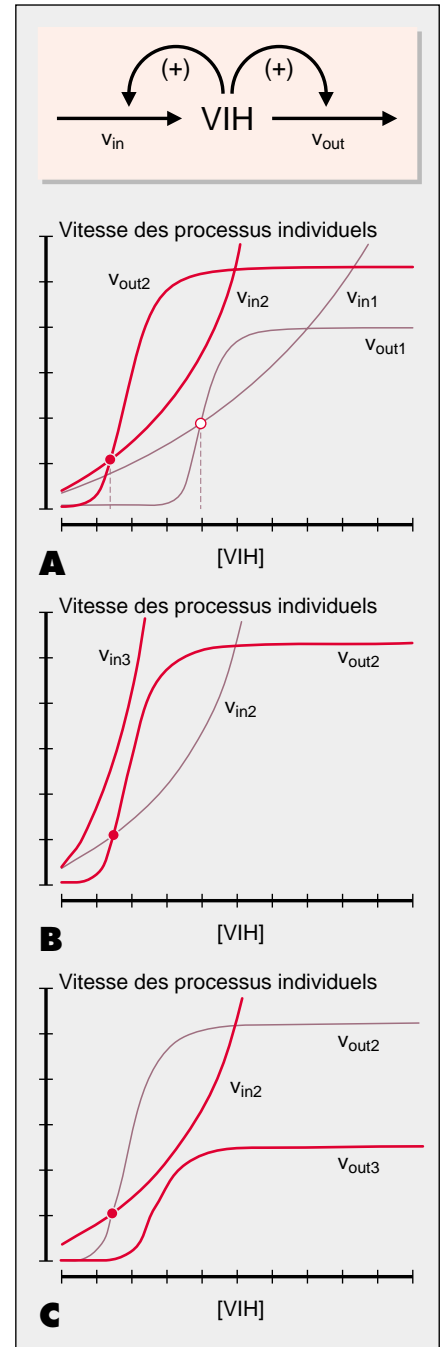
Figure 1. **Interprétation ancienne de la baisse de charge virale après la primo-infection par le VIH.** L'état stationnaire du système correspond à la concentration en VIH pour laquelle la vitesse de production v_{in} du virus est égale à sa vitesse d'élimination v_{out} (intersection des courbes v_{in} et v_{out} décrivant les deux processus individuels). Le processus de production est biphasique (courbe en cloche): l'inhibition, d'origine inconnue, de la réplication (boucle négative) s'oppose au caractère autocatalytique de la reproduction virale (boucle positive). Toutes conditions égales par ailleurs, l'augmentation de l'efficacité de l'inhibition (de v_{in3} à v_{in1} , partie A) se traduit par un taux stationnaire de virus plus faible (l'abscisse du point d'intersection diminue). Pour une vitesse de production v_{in} donnée (B), l'augmentation de la vitesse d'élimination (de v_{out1} à v_{out3}) diminue également la charge virale.

catalytique du VIH et le processus d'inhibition. La cinétique de production aurait ainsi eu une allure biphasique (*figure 1*), le caractère autocatalytique de la réplication dominant aux faibles concentrations en VIH (partie ascendante des courbes v_{in}), l'inhibition prenant le pas aux fortes concentrations (phase descendante de ces courbes), car le processus d'inhibition est d'autant plus efficace que la charge virale est élevée. Les comportements engendrés par de telles régulations s'analysent là encore en termes de propriétés de l'état stationnaire du système, état stationnaire dont l'établissement suppose, comme précédemment, l'existence d'un processus de destruction du virus (v_{out}). Ces comportements sont en ce cas parfaitement intuitifs : plus la réplication est inhibée (augmentation de l'efficacité de l'inhibition de v_{in3} à v_{in1} sur la *figure 1A*) ou plus la destruction du virus est efficace (pente de v_{out} croissante de v_{out1} à v_{out3} , *figure 1B*), plus l'état stationnaire correspond à une valeur faible de [VIH], donc à une faible charge virale.

Or l'on sait aujourd'hui que la période de latence est, paradoxalement, le siège d'une intense activité de réplication [2]. En apparence, la charge virale augmente lorsque la réplication se ralentit. Le paradoxe est levé lorsque l'on considère la dynamique de l'infection. L'augmentation de la charge virale entraîne en effet une augmentation de l'activité du système immunitaire assurant l'élimination des virus. En d'autres termes, le virus active sa propre élimination. Dans ces conditions, le processus v_{out} de destruction du virus n'est plus linéaire comme dans le schéma de la *figure 1* mais est, au contraire, réglé. L'hypothèse la plus simple est de considérer que v_{out} varie de manière sigmoïdale (*figure 2*), l'existence d'un plateau traduisant le fait que le système immunitaire ne dispose pas d'une capacité de réponse infinie. La vitesse de production v_{in} croît, quant à elle, de manière exponentielle avec le taux de virus, comme cela est décrit précédemment. Les boucles de régulation à l'œuvre dans un tel schéma lui confèrent des propriétés dynamiques parti-

Figure 2. Interprétation actuelle de la baisse de charge virale après la primo-infection par le VIH et de sa remontée en phase terminale de la maladie. Le virus active à la fois sa réplication (processus autocatalytique) et son élimination, par le biais d'une augmentation de l'efficacité du système immunitaire qui contribue à sa destruction. Le système dynamique est ainsi soumis à deux boucles de régulation qui rendent les cinétiques v_{in} et v_{out} non linéaires. La vitesse de production v_{in} croît exponentiellement avec le taux de virus, tandis que v_{out} varie de manière sigmoïdale. Tant que le système immunitaire n'a pas atteint sa capacité maximale de réponse (**A**), il adapte l'intensité de celle-ci (v_{out} passe de v_{out1} à v_{out2}) à l'augmentation de la vitesse de réplication du virus (v_{in} passant de v_{in1} à v_{in2}). Cette réponse adaptative se traduit par une diminution de la concentration stationnaire en VIH (comparer l'abscisse du cercle rouge à celle du cercle blanc), donc à une baisse de la charge virale. Cependant, une augmentation trop importante de la vitesse de réplication (v_{in} passant de v_{in2} à v_{in3} , partie **B**) peut excéder les capacités de réponse du système immunitaire (v_{out} demeure en v_{out2}). Les courbes v_{in3} et v_{out2} n'ayant plus d'intersection, le système ne possède plus d'état stationnaire et échappe à tout contrôle, ce qui se traduit par une prolifération du virus. Un processus d'origine différente peut entraîner l'échappement du système (**C**). Si, sans qu'il y ait de modification de la vitesse v_{in2} de réplication du virus, l'efficacité de la réponse immunitaire s'effondre (v_{out} passant de v_{out2} à v_{out3}), le système dynamique ne possède plus, de nouveau, d'état stationnaire et le virus prolifère. On note, dans la plupart des cas, l'existence d'intersections (non marquées par un symbole), à forte valeur de [VIH], entre les courbes v_{in} et v_{out} considérées (par exemple entre v_{in2} et v_{out2} sur la partie **A**). Il s'agit d'états stationnaires instables en lesquels le système ne peut demeurer.

culières (*figure 2A*) : le nombre de virus présents à l'état stationnaire (abscisse des cercles) peut diminuer lorsque la vitesse de réplication aug-



mente (de v_{in1} à v_{in2}), puisque l'efficacité « destructrice » du système immunitaire augmente en même temps (de v_{out1} à v_{out2}).

Remontée de la charge virale

Un système dynamique possède-t-il toujours un état stationnaire? S'il ne s'agit pas d'une nécessité, quelles sont les conditions et les conséquences de son absence? Les figures 2B et 2C apportent une réponse à ces questions et montrent que l'existence d'un état stationnaire est soumise à des contraintes sur les valeurs des paramètres cinétiques. Imaginons que la vitesse de réplication devienne très élevée (de v_{in2} à v_{in3} sur la figure 2B) et que le système immunitaire ait atteint sa réponse maximale (v_{out2} inchangée), de sorte que les courbes décrivant l'évolution des processus individuels de production (v_{in}) et de destruction (v_{out}) des virus n'aient plus d'intersection. Il ne peut exister, dans ces conditions, de valeur de [VIH] pour laquelle les deux processus antagonistes aient la même vitesse: le système n'aura plus d'état stationnaire. Les conséquences sont immédiates: tandis que la quantité de virus détruite par unité de temps (par exemple, la vitesse v_{out2}) atteint un maximum, celle de virus produit (v_{in3}) continue de croître. Rien ne peut plus s'opposer à la prolifération du virus et le système échappe au contrôle des boucles de régulation. Il est devenu explosif. La même situation peut être engendrée par un effondrement de la réponse immunitaire (figure 2C), sans qu'il y ait modification de la vitesse (v_{in2}) de réplication du virus: si l'efficacité de la réponse immunitaire diminue en deçà d'un seuil (de v_{out2} à v_{out3} sur la figure 2B), l'absence d'intersection des courbes décrivant les deux processus individuels v_{in} et v_{out} conduit à l'échappement du système et à une prolifération incontrôlée du virus. En phase terminale (correspondant au SIDA clinique) d'une infection par le VIH, on observe une remontée de la charge virale. Les considérations précédentes suggèrent deux interprétations possibles: soit une augmentation forte, au-delà d'un seuil, de la vitesse de réplication du virus (figure 2B), soit un effondrement de l'efficacité de l'immunité antivirale (figure 2C). Dans un cas comme dans l'autre, le virus se multiplie à loisir dans un système devenu explo-

sif. Ainsi, comme l'a souligné P. Sonigo [3], la remontée de la charge virale dans la phase tardive de la maladie pourrait, dans la dernière interprétation, ne pas être la cause mais la conséquence du déficit immunitaire.

De tels schémas élémentaires ne sauraient intégrer, en l'état, la complexité de la physiopathologie de l'infection par le VIH. Ils ignorent, par exemple, la capacité du virus de muter, ce qui engendre une diversité des populations virales. En revanche, en décrivant les conséquences dynamiques des boucles de régulation efficaces, ils peuvent influencer le choix des stratégies thérapeutiques [2]. Ils soulignent en particulier la nécessaire maîtrise des mécanismes de défense immunitaire et le bénéfice que l'on peut attendre d'une multithérapie ciblée sur l'effet des boucles de régulation interactives.

Si les régulations peuvent entraîner

des effets en apparence paradoxaux, elles sont aussi capables d'engendrer toute une gamme de comportements dynamiques complexes. Selon sa structure et son environnement, un système évoluant loin de l'équilibre peut présenter un comportement stable, oscillant, chaotique ou multistable (Tableau I). L'importance biologique et médicale de ces phénomènes va être discutée. Il est au préalable nécessaire d'identifier les conditions minimales qui président à leur manifestation.

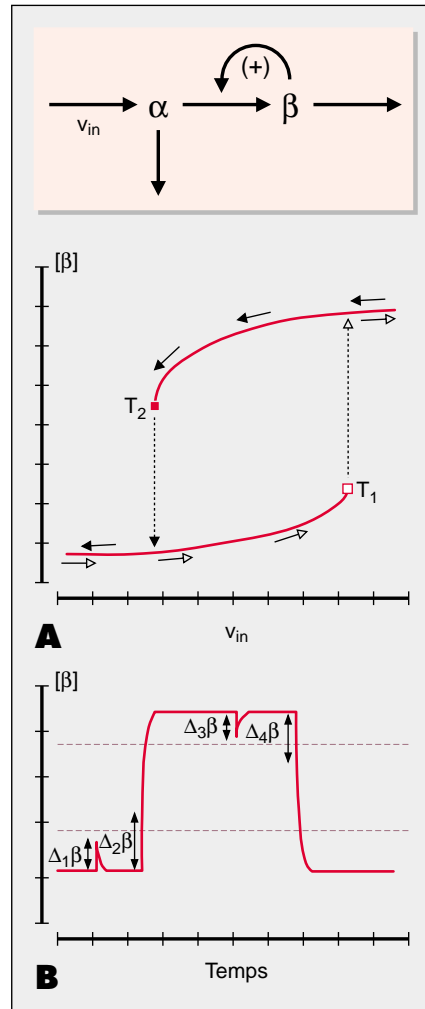
Schémas élémentaires et comportements non linéaires

Les figures 3 à 5 présentent trois schémas élémentaires susceptibles d'engendrer différents comportements associés à des réponses non linéaires. Dans les trois cas, le composé β active sa propre formation.

Tableau I			
COMPORTEMENTS DYNAMIQUES ÉLÉMENTAIRES DES SYSTÈMES À RÉGULATION NON LINÉAIRE			
Comportement dynamique	Nombre minimal de variables	Exemple de schéma cinétique	Exemples biologiques
Multistabilité	1	figure 3	<ul style="list-style-type: none"> • Choix entre cycles lytique et lysogène chez <i>E. coli</i> [4] • Discretisation de gradients chimiques continus lors de la morphogénèse [5-7] • Propagation des maladies à prions [8-10] • Mémoire immunitaire [11-16]
Oscillations	2	figure 4	<ul style="list-style-type: none"> • Glycolyse [17] • Oscillations calciques [18] • Agrégation chez <i>D. discoideum</i> [19] • Propagation des potentiels d'actions [20] • Sécrétions hormonales [21] • Rythmes circadiens [22] • Équilibres écologiques [23]
Chaos	3	figure 5	<ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque [24] • Syndromes dépressifs et épileptiques [25-26] (?) • Hématopoïèse [27, 28] (?) • Dynamique des populations [29, 30]

Figure 3. Schéma minimal et propriétés dynamiques engendrées par un système bistable.

Le composé α possède deux voies d'évolution possibles, celle conduisant à β étant soumise à un boucle de régulation positive (rétroactivation ou, ce qui serait équivalent d'un point de vue dynamique, anté-inhibition par α). Le système se trouve initialement dans un état stationnaire à faible concentration en β (A). On augmente de manière continue la vitesse d'entrée v_{in} (flèches blanches). Tant que la valeur de v_{in} ne dépasse pas le seuil T_1 , la concentration stationnaire de β est légèrement réajustée. Lorsque ce seuil est atteint, le système saute sur la branche supérieure de stabilité, ce qui se traduit par une augmentation brutale de la concentration stationnaire de β . Si, partant de ce nouvel état stationnaire à forte concentration en β , on diminue de manière continue v_{in} (flèches noires), le système doit atteindre un seuil T_2 différent de T_1 avant de revenir sur la branche de stabilité inférieure. Le seuil de transition n'est donc pas le même selon l'état initial du système et le sens de variation du paramètre de bifurcation. Une tel processus est qualifié d'hystérétique. Les mêmes effets de seuils se retrouvent lorsque l'on examine le comportement temporel du système, suite à des fluctuations transitoires de la concentration de β (B). Les fluctuations $\Delta_1\beta$ et $\Delta_3\beta$ d'amplitude inférieure aux seuils symbolisés par les pointillés sont éliminées, celles qui les excèdent ($\Delta_2\beta$ et $\Delta_4\beta$) sont amplifiées et produisent la transition d'une branche de stabilité vers l'autre.



Cette étape est couplée soit à une fuite alternative linéaire de α et de β (figure 3), soit à une simple fuite linéaire (figure 4) ou autocatalytique (figure 5) de β . La vitesse des étapes « linéaires » est proportionnelle à la concentration du composé transformé. La dynamique de chacun de ces systèmes est décrite par un jeu d'équations différentielles dont, en règle générale, on ne connaît pas la solution analytique (on est incapable d'écrire les expressions $\alpha(t)$ et $\beta(t)$ résultant de leur intégration). Il existe, en revanche, des méthodes numériques permettant de prévoir,

pour un ensemble de valeurs des paramètres et de conditions initiales données, l'évolution temporelle des concentrations de α et de β . Le schéma de la figure 3 peut engendrer une dynamique bistable, celui de la figure 4 des oscillations périodiques des composés α et β , celui de la figure 5 un comportement chaotique (oscillations aperiodiques). Nous avons déjà décrit dans ces colonnes, à propos d'un modèle de propagation des maladies à prions [8], les propriétés de bistabilité. Nous n'en rappellerons ici que les principes. Dans un tel système, la

modification, au-delà d'un seuil, d'un paramètre de contrôle fait bifurquer le système vers un nouvel état stable caractérisé par des valeurs de variables très différentes de celles définissant l'état stationnaire précédent. Si la valeur du paramètre de contrôle évolue ensuite en sens inverse, le système reste sur la nouvelle branche de stabilité tant que ce paramètre n'a pas atteint un nouveau seuil, différent de celui déterminant la transition dans le sens « aller ». Ainsi, entre les deux seuils, le système pourra se trouver, pour une même valeur du paramètre de contrôle, dans deux états stables très différents dont le choix ne dépend que de l'histoire du système. Tout se passe comme si celui-ci conservait la mémoire de son évolution passée. Les phénomènes périodiques et chaotiques se manifestent également au-delà d'un seuil critique d'instabilité. Ils exigent, pour pouvoir perdurer, une dissipation d'énergie dans un système échangeant de la matière avec le milieu extérieur. Pour une valeur donnée de l'un des paramètres qui contrôlent l'évolution du système, celui-ci convergera vers un état stationnaire stable. Au-delà d'une valeur seuil, il se mettra au contraire à osciller, de manière périodique ou aperiodique, selon le schéma cinétique.

Des attracteurs simples aux attracteurs étranges

Quel élément va influencer le choix entre un régime insensible aux perturbations (donc globalement stable), une évolution vers un comportement chaotique, un régime oscillant ou encore une transition entre deux états stationnaires? Il ne s'agit pas à proprement parler d'un choix mais d'un déterminisme gouverné par la topologie même du système. Par topologie, il faut entendre la manière dont les éléments interagissent entre eux *via* les boucles de régulation existantes et les possibilités de conversion ou d'évolution de chacun des éléments constitutifs du système. Dans un schéma élémentaire, la seule présence d'une voie de dérivation suffit par exemple à transformer un système oscillant (figure 4) en un système

bistable (figure 3). Un des résultats-clés de l'approche thermodynamique de Prigogine [32] a été de montrer que loin de l'équilibre (qui penserait qu'un système vivant n'évolue pas précisément loin de l'équilibre?), la stabilité d'un état stationnaire n'était plus garantie. Au-delà d'un point de bifurcation correspondant à une valeur critique d'un paramètre de contrôle, l'état stationnaire peut devenir instable et le système se mettre à osciller. Ce comportement est observé lorsque le seuil d'instabilité est entouré, dans l'espace – appelé espace des phases – dont les axes représentent les concentrations des espèces intervenant dans la réaction, par une courbe fermée appelée « cycle limite » (figure 4). Ce cycle représente la trajectoire parcourue par le système au cours d'une période d'oscillations. Un état stationnaire stable, qualifié plus haut d'attracteur, est un état

vers lequel revient le système, après en avoir été écarté à la suite d'une légère perturbation. Il s'éloignera au contraire d'un état stationnaire instable. Le cycle limite susceptible d'entourer cet état instable constitue également un attracteur (car une fois atteinte, la trajectoire décrite par ce cycle sera parcourue indéfiniment). Lorsque plusieurs attracteurs co-existent, chacun possède son propre « bassin d'attraction ». Cela signifie que tant qu'une perturbation ne dépasse pas un seuil (tant que le système reste dans le bassin de l'attracteur), on n'observera pas de changement d'état. En revanche, au-delà du seuil, la perturbation fera basculer le système d'un bassin vers un autre. L'évolution du système sera ainsi peu ou prou déterminée, en ce sens que l'on pourra dire, au minimum, sur quelle trajectoire, éventuellement en quel point, il se trouvera à terme. Il sera également possible, en regardant son évolution temporelle pas-

sée, de connaître avec la plus grande précision son évolution future à chaque instant.

En revanche, un système chaotique a un comportement temporel intrinsèquement irrégulier. Il est ainsi impossible, à partir de la figure 5A, de prévoir quelle sera l'évolution de la variable à des temps excédant ceux représentés sur cette figure. Le passé ne nous renseigne ici en rien sur le futur. Un système évoluant dans des conditions chaotiques est éminemment sensible aux conditions initiales. Pourtant, si l'on dispose d'une modélisation mathématique de ce système, et que deux simulations successives sont lancées à partir des mêmes valeurs initiales des paramètres et des variables, le comportement observé dans chacune de ces deux simulations sera exactement le même (à condition que l'ordinateur reproduise les mêmes erreurs d'arrondis). Le modèle repose sur des équations déterministes qui en gouvernent l'évolution temporelle. Mais un modèle est par nécessité une représentation simplifiée de la réalité. De plus, la connaissance de l'état initial d'un système réel est imparfaite, du fait de l'incertitude portant sur la précision de la mesure expérimentale. Un système réel chaotique, en amplifiant les plus petites incertitudes, engendre une situation dans laquelle l'amplitude des erreurs devient très vite comparable à la valeur des grandeurs qui expriment l'état de ce système. Son comportement n'est donc pas, en pratique, prévisible.

Pendant, le chaos, ce n'est pas l'anarchie. Si l'on regarde comment évoluent ensemble les variables, c'est-à-dire quelle trajectoire dessine le système dans l'espace des phases, on constate que la trajectoire, pour être compliquée, n'est pas pour autant aléatoire (figure 5B). Elle passe par certaines zones de l'espace et en évite d'autres. Sa continuité dans le temps forme une figure particulière. Pourquoi parler d'attracteur? Si l'on recommence une nouvelle simulation en prenant des valeurs initiales différentes, la figure obtenue aura la même forme globale. Rien de régulier dans tout cela et pourtant

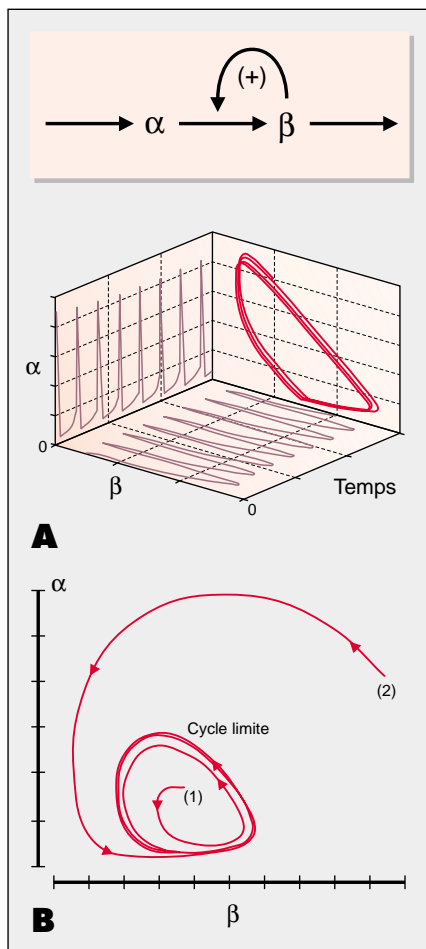
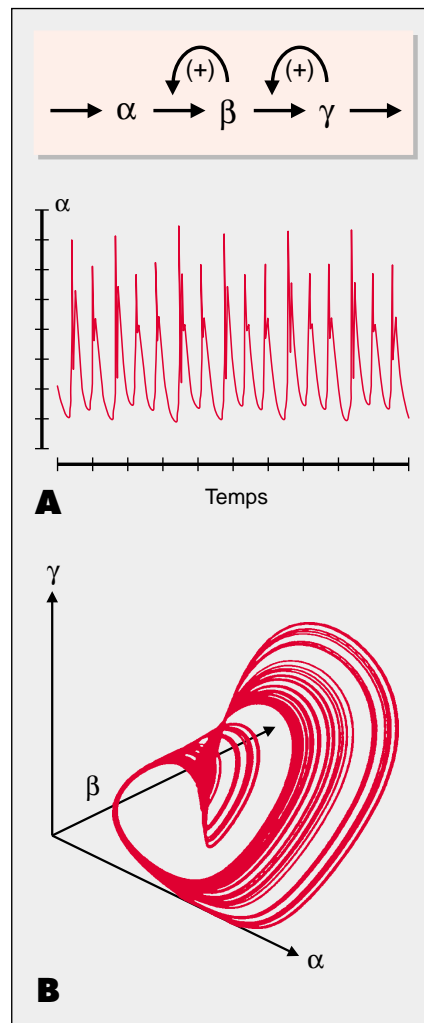


Figure 4. **Schéma minimal engendrant des oscillations.** Le composé β active sa propre formation dans une séquence linéaire de transformations. Ce schéma suffit à pouvoir engendrer une instabilité de l'état stationnaire, caractérisée par des oscillations périodiques des espèces α et β . Celles-ci n'oscillent pas en phase. La projection, pour chacun des temps, des concentrations de α et β dessine, dans le plan de phase (α, β), une courbe fermée appelée « cycle limite » (A). Le cycle limite est donc la trajectoire parcourue par le système au cours d'un cycle d'oscillations. Il constitue aussi un attracteur : si l'on part d'un état initial (concentrations initiales de α et β) situé à l'intérieur (1) où à l'extérieur (2) du cycle limite, le système finit par converger sur cette trajectoire. Le même type de comportement serait observé dans un autre schéma élémentaire où, en lieu et place de la rétroactivation de β , le composé α inhiberait sa propre transformation. Les équations de vitesses choisies pour les simulations sont tirées de [31].

Figure 5. **Schéma élémentaire à l'origine d'un comportement chaotique.** Dans la séquence linéaire de transformations de α en β et de β en γ , les composés β et γ activent leur propre formation. Ce schéma suffit à engendrer un comportement chaotique qui se traduit par des variations temporelles aperiodiques et d'amplitudes variées de la concentration des trois espèces présentes dans le système (seules celles de α sont représentées sur la partie A). Cependant, lorsque ces variations sont représentées dans l'espace des phases (B), elles forment une figure particulière qui témoigne que certaines zones de l'espace sont régulièrement parcourues alors que d'autres ne le sont jamais. Les équations de vitesses choisies pour les simulations sont tirées de [17]. Notons que les zones paramétriques conduisant au chaos sont, dans ce modèle, très étroites (mais d'autres comportements très irréguliers tels que des oscillations en salves sont, en revanche, facilement observés).



l'ensemble est structuré. Aussi un attracteur chaotique est-il souvent qualifié d'« attracteur étrange ».

Un ruisseau trace son chemin au gré des accidents géologiques qu'il contribue à créer. Il contourne les montagnes, emprunte les vallées, se joue des déclivités par un jeu de cascades. Un système dynamique possède ses propres montagnes et ses propres vallées, ses attracteurs, ses bifurcations et ses seuils. Comme le ruisseau, il lui faut trouver son chemin au sein de paysages aux reliefs accidentés.

Glycolyse, oscillations et effet Pasteur

Au siècle dernier, Pasteur découvrit que la consommation de glucose par une suspension de cellules anaérobiques facultatives mises en présence

d'oxygène s'effondrait pour n'atteindre qu'une infime fraction du flux anaérobie. Le mécanisme moléculaire de « l'effet Pasteur » est aujourd'hui connu : les phosphorylations oxydatives qui se déroulent en présence d'oxygène augmentent le rapport de concentrations [ATP]/[ADP], composés qui règlent l'activité de la phosphofructokinase (PFK). En présence d'oxygène, la PFK est inhibée et le flux glycolytique ralenti ; en son absence, l'enzyme est activée et le flux rétabli.

Pour autant, le métabolisme glycolytique ne s'adapte pas de manière continue au rapport [ATP]/[ADP], donc à la concentration en oxygène. Il peut en effet exister un découplage entre ces grandeurs qui se traduit, à taux constant en oxygène, par des oscillations temporelles de la concen-

tration des adénylates et de la plupart des autres métabolites de la glycolyse (pour revue, voir [17]). Les oscillations glycolytiques ne font que traduire les propriétés de régulation non linéaire de la PFK et son couplage aux autres enzymes de la séquence. Les variations périodiques observées sont de nature endogène (elles sont produites par le système enzymatique lui-même et non par son environnement) et portent la signature d'une instabilité dynamique [32]. La PFK constitue ainsi le site moléculaire de l'effet Pasteur tout en étant soumise à une régulation qui engendre des oscillations témoignant de ce que la chaîne fonctionne au-delà d'une instabilité de non-équilibre. La dynamique permet d'intégrer l'ensemble de ces observations dans un schéma unique et d'interpréter l'effet Pasteur comme le résultat du basculement de la voie glycolytique entre deux états stationnaires stables.

La multistabilité constitue une propriété fondamentale des systèmes vivants. Elle a été invoquée pour interpréter une variété d'observations : choix entre cycles lytique ou lysogène lors de l'infection d'*E. coli* par le bactériophage λ [4], modifications post-traductionnelles de protéines [33], conversion de gradients chimiques continus en modèles discontinus lors de la morphogénèse [5-7], propagation des maladies à prions [8-10] et aussi, nous l'avons vu, contrôle du métabolisme énergétique *via* l'effet Pasteur. Il y a toutes raisons de croire que la multistabilité joue un rôle central dans la dynamique des systèmes vivants. Elle pourrait même être à la biologie ce que la prose est au discours de Monsieur Jourdain. Les conditions d'existence d'états stationnaires multiples sont en nombre très limité : il suffit, dans un système ouvert, que l'une des voies alternatives d'évolution soit soumise à une régulation non linéaire (c'est par exemple le cas de tout processus autocatalytique). Que ce point ne soit pas encore universellement reconnu s'explique très simplement : la caractérisation d'une multistabilité nécessite d'adopter une démarche expérimentale très particulière qui suppose un minimum de

connaissances des systèmes dynamiques.

La mise en évidence d'un état oscillant ou chaotique n'a d'autre préalable que la recherche des conditions expérimentales permettant l'établissement de cet état. Un fois ces conditions trouvées, l'état sera identifié sans que l'observateur n'ait à agir sur le système. La situation est différente dans le cas d'un système bistable qui, par définition même, est un état invariant dans le temps. Un système bistable peut se trouver dans un état stationnaire puis, à la suite d'une petite perturbation, se retrouver dans un autre état stationnaire dont les propriétés ne se comparent en rien à celles de l'état précédent. Ce n'est donc qu'en agissant sur le système et non en se contentant de l'observer que l'on pourra caractériser sa bistabilité éventuelle. Dans le cas de l'effet Pasteur; il serait nécessaire de mesurer les flux glycolytiques en augmentant de manière continue, puis en la diminuant de la même manière, la pression partielle en oxygène.

Oscillations et rythmes biologiques

De tout temps, médecins et biologistes se sont préoccupés des activités périodiques des systèmes vivants, même si la chronobiologie exprimerait aujourd'hui en des termes bien différents ce précepte d'Hippocrate [34]: « *Il faut savoir quels sont ceux à qui il convient de donner des aliments en une seule fois ou en deux fois, en plus ou moins grande quantité et par fraction. On doit avoir quelques égards pour les habitudes, la saison, le pays et l'âge. En été, il faut surtout purger par le haut, en hiver par le bas.* »

Les activités des organismes sont, pour un grand nombre d'entre elles, des activités périodiques (Tableau II). Il en va ainsi des sécrétions hormonales, d'origine pancréatique ou hypophysaire par exemple. La nutrition présente une prédisposition au caractère périodique. Peut-être cette observation ne fait-elle que traduire une périodicité des sécrétions digestives ou celle des facteurs à l'origine de la sensation de faim? En neurologie, les rythmes du sommeil para-

doxal et du sommeil lent ont été caractérisés. Les variations journalières des manifestations végétatives et psychologiques de l'émotion sont connues des psychiatres comme des romanciers (ceux-ci évoquent volontiers « le pôle matinal de l'angoisse »). Les statistiques montrent une prépondérance des attaques cardiaques dans la matinée. Au contraire, les crises d'asthme se développent plus volontiers au cours de la nuit. L'efficacité de certains traitements dépend de leurs horaires d'administration. Nous avons tous souffert, à un moment ou à un autre, de dérèglements plus ou moins bénins de notre horloge biologique, illustrés par exemple par les difficultés à retrouver un rythme normal de sommeil à la suite d'un décalage horaire subi lors d'un long voyage. Les travailleurs de nuit ou ceux effectuant un travail posté connaissent les désagréments liés aux changements de rythme. Toutes ces manifestations révèlent l'influence prépondérante de l'horloge biologique sur la physiologie humaine.

L'idée que l'on se fait actuellement des fondements moléculaires et du fonctionnement de l'horloge est la suivante [22]: à la base existerait un ensemble de gènes (*clock*, *per*, *frq*, et

tim selon les espèces) dont l'expression serait autoréglée; il s'agirait donc d'un oscillateur biochimique. Cette autorégulation se traduirait par une production rythmée d'ARN messagers et de protéines, avec une période proche de 24 heures. En entrée, l'oscillateur serait dépendant, *via* les photorécepteurs de la rétine, des signaux lumineux externes. Grâce à une séquence de transduction des signaux en partie connue, la stimulation de la rétine provoquerait la resynchronisation de l'horloge sur l'alternance jour-nuit. En aval de l'horloge, d'autres voies de transduction assureraient la transmission de l'information périodique à différents mécanismes agissant au niveau physiologique et cellulaire.

Des comportements non programmés

L'omniprésence des rythmes biologiques pose la question de leur possible nature commune. En dehors de tout système vivant, une réaction chimique (par exemple la réaction de Belousov-Zhabotinsky [36], qui est une réaction d'oxydation de l'acide citrique par les ions bromate, en présence du couple redox Ce^{3+}/Ce^{4+} servant de catalyseur) peut, par elle-

Tableau II

PRINCIPAUX RYTHMES BIOLOGIQUES ET ÉTAGEMENT DE LEUR PÉRIODE (D'APRÈS [35])

Rythme	Période
Rythmes neuronaux	0,01 à 10 s (et plus)
Rythme cardiaque	1 s
Oscillations calciques	quelques s à plusieurs min
Oscillations métaboliques (glycolyse)	ordre de la min
Cycle de division cellulaire ¹	10 min à 24 h (et beaucoup plus)
Rythmes hormonaux	10 min à quelques h (et aussi 24 h)
Rythmes circadiens (horloge biologique)	24 h
Cycle ovarien	28 j (dans l'espèce humaine)
Rythmes saisonniers	1 an
Épizooties, épidémies et rythmes écologiques	années

¹ L'appartenance du cycle de division cellulaire à la catégorie des systèmes oscillants de type « cycle limite » est discutée. Ainsi, pour Tyson et al. [42], le cycle ne serait pas sous le contrôle d'un oscillateur continu, mais sous celui d'une discontinuité physique. En termes dynamiques, les modèles de Tyson correspondent à des transitions entre états stationnaires multiples et non à des oscillations.

Les trois derniers rythmes ne sont observables qu'au niveau supracellulaire.

même, présenter des évolutions bistables, périodiques ou chaotiques. La signification des comportements dynamiques complexes du vivant n'a donc pas à être recherchée *a priori* du côté d'une quelconque « programmation » du matériel biologique destinée à lui conférer un tel comportement. On ne compte plus les exemples de systèmes biologiques périodiques, analysés au niveau tant cellulaire que moléculaire (oscillations calciques [18], agrégation chez *Dictyostelium discoideum* [19], propagation des potentiels d'actions [20], etc.). L'analyse des oscillations observées dans les systèmes chimiques et biochimiques montrent que les mêmes mécanismes d'autorégulation sont à l'œuvre dans l'un et l'autre types de systèmes. Seul le support moléculaire sur lequel s'exercent ces régulations – des espèces ioniques dans un cas, des protéines dans l'autre – est différent. La correspondance entre oscillations chimiques et biochimiques n'est donc en rien fondée sur une analogie vague et invérifiable. La modélisation de ces différents phénomènes a conduit à en extraire la structure mathématique sous-jacente pour constater que cette structure était identique dans les deux cas. Pour reprendre la terminologie empruntée aux mathématiques par Ludwig von Bertalanffy [37] – pionnier de la théorie des systèmes – nous dirons que ces phénomènes chimiques et biochimiques sont isomorphes, c'est-à-dire qu'ils ont la même forme. L'identification de cet isomorphisme ressort de l'étude des modèles. Quels seraient, hors de la théorie, les fondements d'une recherche empirique de lois générales, alors que la portée de l'expérience est par essence limitée au cadre protocolaire dans lequel cette expérience aura été menée ?

La connaissance actuelle, encore lacunaire, des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les manifestations périodiques de l'horloge biologique semble devoir impliquer, là encore, une structure isomorphe de celle décrite pour les autres oscillateurs chimiques et biochimiques. Il est remarquable de constater que le même type de structure spatio-temporelle se développe au niveau de la propagation de

certaines épizooties, celle de la rage par exemple [38]. La récurrence, à intervalles plus ou moins réguliers, d'épidémies traduit les interactions entre un agent infectieux et une population développant une réponse immunitaire de durée variable vis-à-vis de l'agent pathogène. Que l'on se place à l'échelle de la molécule ou à celle de populations d'individus, les mêmes mécanismes couplant une réaction non linéaire à un processus de diffusion d'un ou de plusieurs des éléments en interaction sont capables, chacun à leur échelle, d'engendrer les mêmes phénomènes. L'unité du vivant n'est pas seulement une unité structurale. Il existe aussi une unité des mécanismes dynamiques fondée sur l'existence de boucles de régulation susceptibles de s'exercer avec les mêmes conséquences à toutes les échelles du vivant.

Le chaos cardiaque

Il est encore peu fréquent de trouver le terme « fractal » dans un ouvrage médical traitant du muscle cardiaque. Pourtant, des arguments forts existent en faveur de l'idée selon laquelle le tissu de fibres reliant les valvules mitrale et tricuspide au muscle sous-jacent serait une structure fractale*, c'est-à-dire un ensemble au sein duquel chaque structure locale complexe reproduit en miniature la structure globale de l'ensemble. Le faisceau de Hiss, qui conduit les impulsions électriques des oreillettes aux ventricules, possède en effet une structure arborescente rappelant fortement l'architecture fractale. Il en est de même des vaisseaux sanguins et des capillaires qui irriguent le cœur. Les structures fractales sont, par définition même, redondantes et irrégulières. Pour cette raison, on peut les croire moins sensibles à certaines lésions. Ainsi, une atteinte importante de la structure du faisceau de His n'entraîne souvent qu'un dysfonctionnement mécanique relativement bénin du cœur.

Mais au-delà de sa structure, c'est davantage par ses rythmes que le cœur intéresse les spécialistes du

chaos. Jusqu'à une période récente, il était admis que les rythmes cardiaques normaux illustraient à merveille le principe d'homéostasie. Aussi pensait-on qu'une irrégularité des battements cardiaques témoignait d'un état pathologique ou d'un vieillissement des tissus, l'organisme n'étant plus capable de maintenir un rythme constant supposé sain. Ce paradigme se fondait sur la valeur moyenne d'une variable, à savoir le nombre de battements mesurés pendant une minute. Cependant, l'activité électrique continue du muscle cardiaque d'un individu sain présente d'importantes fluctuations, suivant que l'on se place à l'échelle de la minute, de l'heure ou de la journée [24]. Cette observation suggère que le mécanisme gouvernant le contrôle du rythme cardiaque pourrait être de nature chaotique, la présence du chaos apparaissant être un signe de bonne santé alors qu'un comportement plus régulier accompagne parfois la maladie ou le vieillissement. Dans l'espace des phases, un rythme cardiaque normal semble évoluer autour d'un attracteur étrange tandis que celui associé à certaines tachycardies ventriculaires apparaît au contraire beaucoup plus régulier, les trajectoires convergeant vers un attracteur cyclique (cependant, d'autres maladies telles que les fibrillations auriculaires ne régularisent en rien le rythme cardiaque).

Les boucles de régulation cardiaques sont clairement identifiées : l'élément régulateur, le sinus, reçoit des signaux du système nerveux végétatif, composé des réseaux sympathique et parasympathique. Le premier stimule le déclenchement des potentiels d'action alors que le second les réprime. Lorsque le système nerveux végétatif est détruit, comme c'est le cas après une transplantation cardiaque, le cœur adopte un régime de fonctionnement plus régulier.

Il existe, à l'heure actuelle, peu d'autres systèmes biologiques** pour lesquels il soit possible d'affirmer que

* Une structure fractale se dessine dans le dédoublement des bifurcations menant au chaos.

** Exception faite des équilibres écologiques et de la dynamique des populations dans lesquels le chaos peut enrichir la diversité des communautés en induisant une rareté intermittente des espèces qui les composent [30].

les comportements apériodiques observés portent véritablement la signature du chaos. Une telle éventualité a été évoquée dans le cas de l'épilepsie [25, 26], certains syndromes dépressifs ou même encore la maladie de Parkinson [17]. L'hématopoïèse pourrait présenter, chez des individus sains, des variations journalières chaotiques devant périodiques dans certaines leucémies [27, 28]. Toutes ces possibilités relèvent, pour le moment, plus de l'hypothèse que de la démonstration.

Pour les physiiciens, une dynamique chaotique permettrait une plus grande plage de variation des conditions liées à l'environnement que ne l'autoriseraient les systèmes périodiques plus rigides. Par ailleurs, un processus chaotique permettrait d'amortir efficacement les confrontations résultant de la rencontre de rythmes oscillants d'origines et de périodes différentes. Il est permis de se demander si de telles conclusions s'appliquent aux systèmes biologiques qui possèdent en propre des modes de régulation et d'adaptation au moins aussi souples [28] que ceux offertes par de possibles comportements chaotiques. Il existe ainsi, dans la cellule, des métabolites tels que le calcium et l'AMP cyclique, susceptibles de diffuser d'une cellule à l'autre et ayant une fonction de synchronisation. Un comportement oscillant, couplé à la diffusion intercellulaire d'un des métabolites impliqués, permet par ailleurs la propagation d'une onde chimique au sein d'un tissu. Un régime chaotique annihilerait une telle vectorisation de l'information. L'équipe d'Albert Goldbeter [17] a étudié l'influence, dans une suspension de cellules ayant adopté un régime chaotique, de l'introduction de quelques cellules du même type oscillant de manière régulière. Dans ces conditions, la suspension entière adopte un régime de fonctionnement périodique régulier. Ainsi, dans les systèmes biologiques composés d'unités couplées susceptibles d'adopter des régimes de fonctionnements autonomes, les oscillations périodiques prennent le pas sur les comportements chaotiques.

Attracteurs multiples et immunité

Le système immunitaire est doué d'une forme de mémoire. C'est elle qui nous empêche d'être une seconde fois victime de la rougeole. Les théoriciens qui se sont intéressés à cette question ont montré comment un réseau d'attracteurs pouvait précisément conférer au système une mémoire. Le prototype de réseau immunitaire est composé de n clones interactifs de cellules B sécrétrices d'anticorps, chaque clone ayant sa propre vitesse de production et d'élimination. Pour simplifier, considérons le cas élémentaire où n'existeraient que deux types de clones ($n = 2$). Le clone b_1 réagirait avec l'antigène alors que b_2 réagirait avec b_1 (du fait que les récepteurs de l'antigène spécifiques de b_1 peuvent être reconnus par le système immunitaire et qu'ils sont donc vus comme des antigènes par les clones b_2). De tels réseaux sont appelés idiotypiques (du grec *idio*, propre, personnel) alors que l'interaction b_1 - b_2 est qualifiée d'anti-idiotypique. Ce système possède trois états stationnaires. Le premier est un état vierge: le système n'a jamais été stimulé par l'antigène. Seul le clone « racine » b_1 a une concentration non nulle (dépendant de la valeur de ses vitesses de production et d'élimination). Le deuxième état est qualifié d'immun: la concentration de b_1 y est beaucoup plus grande que celle de b_2 . Dans cet état, l'élimination de l'antigène est beaucoup plus rapide que dans l'état vierge. Cette particularité constituerait la base phénoménologique de la mémoire immunitaire, l'injection primaire d'anticorps ayant fait basculer le système de l'état vierge vers l'état immun. Le troisième état stationnaire du système est symétrique de l'état immun. La concentration de b_2 est cette fois beaucoup plus grande que celle de b_1 . Dans cet état, qualifié de tolérant, le système ne réagit que faiblement à l'anticorps (puisque b_1 est peu élevé). Ainsi le système immunitaire est-il tolérant vis-à-vis de lui-même.

Sur ces bases, de nombreux modèles ont été construits [11-14]. Certains se sont révélés remarquablement pré-

dictifs. Ainsi, Segel et Jäger [15] ont expliqué comment la vaccination par des cellules T pouvait permettre de combattre les maladies auto-immunes. Ce modèle permettait de formuler une prédiction allant à l'encontre de toute intuition: si des doses fortes de cellules effectrices entraînaient la maladie, des doses encore plus fortes devaient conduire à la vaccination. Ces prévisions ont été confirmées par l'expérience [16]. En dépit du succès de cette approche, les expérimentateurs expriment généralement un grand scepticisme face à ces modèles. Ils sont souvent incrédules devant le recours à l'outil mathématique qu'ils ne maîtrisent pas. De plus, l'explication proposée ne se réduit pas aux propriétés intrinsèques d'une espèce moléculaire particulière, mais aux interactions existant entre les différentes espèces présentes. Cette réalité semble moins palpable, parce que plus difficile à isoler expérimentalement. Aussi n'est-il guère surprenant de constater que les biologistes s'accordent davantage pour penser que le support de la mémoire immunitaire doit se matérialiser par l'existence de cellules spécialisées ayant acquis des propriétés mnémoniques [40] et qu'il ne saurait se réduire à des interactions dynamiques. L'invoication d'un acteur moléculaire encore inconnu constitue l'explication souvent privilégiée lorsqu'un phénomène échappe à la connaissance commune. Ainsi en est-il pour l'interprétation de la barrière inter-espèces se manifestant dans les maladies à prions, même si la prise en compte de la dynamique des entités existantes connues suffit à interpréter le phénomène [41]. Notons cependant que la découverte d'un facteur moléculaire supplémentaire non pris en compte par un modèle ne peut suffire à l'invalider. Encore faut-il montrer que l'action de ce facteur altère la logique du modèle. Celui-ci est par nécessité (c'est même l'un de ses objets!) une simplification de la réalité qu'il est censé décrire. Quel serait l'intérêt d'un plan à l'échelle 1, sur lequel figureraient chaque ruelle, chaque maison, chaque porte? Qui doute pour autant que par son degré d'abstrac-

tion, une carte ou un plan est mieux à même de nous orienter que la multitude de signes contradictoires non pertinents que recèle la réalité concrète de l'environnement local?

Les modèles dynamiques dépassant le simple cadre des schémas à deux variables décrits plus haut sont aujourd'hui appliqués à l'interprétation d'un grand nombre de processus cellulaires, physiologiques et complexes, liés au développement (cycle cellulaire [42], différenciation [43], morphogenèse [44]). Leur intérêt conceptuel reste en grande partie masqué aux expérimentateurs par l'exigence de réfutabilité que ceux-ci croient devoir leur appliquer. C'est méconnaître la fonction même de ces modèles qui est avant tout une fonction heuristique, permettant à tous de « penser l'impensable » [14]. Cependant, il est probable qu'une raison de nature épistémologique et historique explique l'antinomie apparente entre l'approche essentiellement moléculaire de la biologie contemporaine et la démarche plus globale proposée par les théoriciens. Cette antinomie récurrente repose sur un principe, le principe de continuité, érigé en dogme par les biologistes.

Le changement sans la continuité

« Tout être vivant est issu d'un être qui lui est semblable. » Ce truisme est à l'origine de la notion de continuité, retrouvée du niveau de l'organisme à celui des gènes. Depuis l'abandon de la conception préformiste – qui culmina avec l'idée selon laquelle chaque organisme aurait renfermé, à la manière des poupées russes, une reproduction en miniature de lui-même – les embryologistes modernes se sont efforcés d'identifier les facteurs qui contrôlent le développement de cet ensemble cohérent dont le modèle semble préexister à toute réalisation. L'idée de continuité génétique s'est étendue, et même épanouie, avec la notion d'individualité et de continuité des gènes, puis avec la découverte du code génétique établissant une relation de bijectivité formelle entre macromolécules informationnelles (les acides nucléiques) et fonctionnelles (les protéines). Ainsi,

la notion de continuité apparaît-elle tant au niveau de l'organisme qu'à celui de la cellule, du noyau, des gènes ou encore des protéines. Elle fonde l'emploi de la méthode réductionniste qui veut que toute observation soit explicable par un modèle élaboré à un niveau sous-jacent. « *La continuité d'un complexe hétérogène est assurée par la continuité d'un certain nombre de ses parties* » écrivait ainsi André Lwoff [45]. L'adoption de ce principe, en simplifiant considérablement l'étude du problème, s'est révélée féconde et a permis d'identifier le fondement de la régulation des gènes et du codage des protéines.

L'existence d'états bistables, oscillants ou chaotiques, s'inscrit difficilement dans une telle logique. L'approche dynamique montre en effet qu'une discontinuité, c'est-à-dire un changement qualitatif d'état, se produit, à partir d'un seuil, à la suite de la variation continue d'un paramètre. La discontinuité émerge ainsi de la continuité. Cette conception s'appuie sur la physique de la fin du deuxième millénaire, celle de la thermodynamique des phénomènes irréversibles. Elle offre à l'étude des systèmes vivants un support capable d'engendrer des concepts globaux, prédictifs et réfutables, accessibles à l'expérience. S'agit-il pour autant d'une conception réellement nouvelle? En 1949, le généticien Max Delbrück écrivait [46]: « *Une cellule peut exister sous deux états fonctionnellement différents d'équilibre de flux, sans que cela implique un changement quelconque dans la propriété des gènes, plasmagènes, enzymes, ou de toutes autres unités structurales; les passages d'un état à un autre peuvent être provoqués par des modifications transitoires des conditions de milieu. [...] Ces passages pourraient être, suivant les cas, réversibles ou irréversibles, comme dans les phénomènes de différenciation. [...]* » Cette conception visionnaire n'eut en son temps que peu d'écho (même si Delbrück obtint, en 1969, le prix Nobel). On sait aujourd'hui qu'en dépit de ses incontestables succès, l'approche privilégiant la décomposition en éléments simples et autonomes ne peut suffire à comprendre l'extrême complexité du vivant. Les succès de la médecine

moléculaire ne doivent pas masquer ses échecs. Sans doute est-il temps d'admettre que les organismes vivants peuvent transcender ce principe de continuité ■

Michel Laurent

Directeur de recherche au Cnrs.

Jean-François Hervagault

Directeur de recherche au Cnrs.

Nicolas Kellershohn

Chargé de recherche au Cnrs. Service d'imagerie cellulaire, Cnrs Ura 2227, Bâtiment 440, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-34.
2. Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483-9.
3. Sonigo P. Le point sur le SIDA en 1998. *Med Sci* 1998; 14: 139-41.
4. Herskowitz I, Hagen D. The lysis-lysogeny decision of phage lambda: explicit programming and responsiveness. *Annu Rev Genet* 1980; 14: 399-445.
5. Turing A. The chemical basis of morphogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B* 1952; 37: 37-72.
6. Murray JD. *Mathematical biology*. Berlin: Springer-Verlag, 1989.
7. Marmillot P, Kaufman M, Hervagault JF. Multiple steady states and dissipative structures in a circular and linear array of three cells. *J Chem Phys* 1991; 95: 1206-14.
8. Laurent M. Les maladies à prions: l'hypothèse de la « protéine seule » et ses conséquences dynamiques. *Med Sci* 1996; 12: 774-85.
9. Laurent M. Prion diseases and the « protein only » hypothesis: a theoretical dynamic study. *Biochem J* 1996; 318: 35-9.
10. Kacser H, Small JR. How many phenotypes from one genotype? The case of prion diseases. *J Theor Biol* 1996; 182: 209-18.
11. Jerne NK. Toward a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Inst Pasteur)* 1974; 125C: 373-89.

RÉFÉRENCES

12. Marder E, Abott LF. Theory in motion. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 832-40.
13. Kaufman M, Andris F, Leo O. A model for antigen-induced T cell unresponsiveness based on autophosphorylative protein tyrosine kinase activity. *Int Immunol* 1996; 8: 613-24.
14. Segel LA. Multiple attractors in immunology. Theory and experiment. *Biophys Chem* 1998; 72: 223-30.
15. Segel LA, Jäger E. T-cell vaccination via reverse engineering: transient disease. *J Biol Syst* 1995; 3: 441-6.
16. Segel LA, Jäger E, Elias D, Cohen IR. A quantitative model of autoimmune disease and T-cell vaccination: does more mean less? *Immunol Today* 1995; 16: 80-4.
17. Goldbeter A. *Biochemical oscillations and cellular rhythms. The molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
18. Berridge MJ, Dupont G. Spatial and temporal signalling by calcium. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 267-74.
19. Martiel JL, Goldbeter A. A model based on receptor desensitization for cyclic AMP signaling in *Dictyostelium* cells. *Biophys J* 1987; 52: 807-28.
20. Kuba K, Takeshita S. Simulation of intracellular Ca^{2+} oscillation in sympathetic neuron. *J Theor Biol* 1981; 93: 1009-31.
21. Knobil E. Patterns of hormone signals and hormone action. *N Engl J Med* 1981; 305: 1582-3.
22. Kay SA, Millar AJ. New models in vogue for circadian clocks. *Cell* 1995; 83: 361-4.
23. Anderson RM, May RM, Gupta S. Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology* 1989; 99: S59-79.
24. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-4.
25. Babloyantz A, Destexhe A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3513-7.
26. Babloyantz A, Destexhe A. Computation with chaos: a paradigm for cortical activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9027-31.
27. Mackey MC. A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic haematopoiesis. *Blood* 1978; 51: 941-56.
28. Goldberger AL, Kobalder K, Bhargava V. 1/f-like scaling in normal neutrophil dynamics: implications for hematologic monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 874-6.
29. Sugihara G, May RM. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 1990; 344: 734-41.
30. Ferrière R, Gatto M. Chaotic population dynamics can result from natural selection. *Proc R Soc Lond B* 1993; 25: 33-8.
31. Laurent M, Claret M. Signal-induced Ca^{2+} oscillations through the regulation of the inositol 1,4,5-trisphosphate-gated Ca^{2+} channel: an allosteric model. *J Theor Biol* 1997; 186: 307-26.
32. Nicolis G, Prigogine I. *Self-organization in nonequilibrium systems. From dissipative structures to order through fluctuations*. New York: Wiley, 1977.
33. Laurent M, Fleury A. Hysteretic behavior and differential apparent stability properties of microtubular species emerge from the regulation of post-translational modifications of microtubules. *J Cell Sci* 1996; 109: 419-28.
34. Hippocrate. *Les aphorismes*. Paris: Club du libraire, 1961.
35. Goldbeter A. Les bases moléculaires des rythmes biologiques. *Chimie Nouvelle* 1998; 16: 1871-8.
36. Vidal C, Lemarchand H. *La réaction créatrice*. Paris: Hermann, 1988.
37. Von Bertalanffy L. *Théorie générale des systèmes*. Paris: Dunod, 1973.
38. Murray JD, Stanley EA, Brown DL. On the spatial spread of rabies among foxes. *Proc R Soc Lond B* 1986; 229: 111-50.
39. Laurent M. *Dynamique des systèmes biologiques*. Paris: Hermann, 1998.
40. Janeway CA, Travers P. *Immunobiology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
41. Laurent M. Bistability and the species barrier in prion diseases: stepping across the threshold or not. *Biophys Chem* 1998; 72: 211-22.
42. Tyson JJ, Novak B, Odell GM, Chen K, Thron CD. Chemical kinetic theory: understanding cell-cycle regulation. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 89-96.
43. Hervagault JF, Ortoleva PJ, Ross J. A plausible model for reversal neoplastic transformations in plants based on multiple steady states. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10797-800.
44. Meinhardt H. *Models of biological pattern formation*. New York: Academic Press, 1982.
45. Lwoff A. *Unités biologiques douées de continuité génétique*. Paris: Éditions du CNRS 1949; 7-23.
46. Delbrück M. *Unités biologiques douées de continuité génétique*. Paris: Éditions du CNRS 1949; 33-5.

TIRÉS À PART

M. Laurent.

Summary

Multistability, oscillations and chaos in biological systems

Metabolic oscillations, hormone secretions, intercellular signalling, circadian rhythms appear as the prototypes of periodic biological activities. Some of them, such as heart beating, might correspond to chaotic processes. The coexistence between several stable steady states constitutes another important dynamic property of living systems. The characteristics of a multistable system can suddenly change as a consequence of small fluctuations. Multistability allows us to understand a variety of emergent properties of living systems at several levels of organization (cell cycle, memory in immune networks, prion diseases, etc.). Oscillatory phenomena, chaotic behaviour and properties due to multistability also occur in purely chemical systems. Hence, the origin of such phenomena does not appear to be based on the genetic program of living organisms. The same feedback loops act with identical dynamic consequences on both chemical and biochemical systems. Studying the nature of change, and the dynamic organization of matter above the molecular state – *i.e.* the macroscopic approach – might be beneficial to developments and advances in medical applications, allowing to choose the best strategy to fight against diseases occurring in complex, interactive biological systems.

Les Universités Paris 5 et Paris 7 organisent

sous la responsabilité de P. Bonfils et P. Tran Ba Huy

DIPLÔME INTERUNIVERSITAIRE 1999

**PHYSIOPATHOLOGIE et EXPLORATIONS
des FONCTIONS SENSORIELLES ORL**

Renseignements et inscriptions : Joëlle Lenoir, service de la scolarité, Faculté Lariboisière-St-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris et Chantal Barbier, secrétariat ORL, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris (Tél. : 01 49 95 80 57).