

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

## MISE AU POINT

# Modèles mathématiques utilisés en médecine

## Mathematical models in medicine

S. Chevret

Département de biostatistique et information médicale, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux 75010 Paris, France

Disponible sur internet le 12 avril 2007

**MOTS CLÉS**

Modèle mathématique ;  
Modèle théorique ;  
Projections et  
prédictions

**Résumé** Les modèles mathématiques sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine, dans des domaines d'application de plus en plus variés. Formalisant des phénomènes biologiques complexes, ils permettent d'évaluer des hypothèses, en fournissant des éléments de compréhension ou de prédiction. L'objectif de cet article est de montrer leurs intérêts et limites, à partir de quelques exemples simples.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**KEYWORDS**

Theoretical Model;  
Mathematical Model;  
Projections and  
Predictions

**Abstract** In medicine, mathematical models are used in many application areas, and literature dealing with is increasingly abundant. As descriptive tools, they allow to improve understanding of complex phenomena, and notably of interactions between various parameters of interest. They further make predictions, that should be testable unless irrelevant. We outline the interests and limits of such models, focusing particular attention on some examples.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Introduction

Le mot « modèle », *a fortiori* additionné de l'épithète « mathématique », est souvent entouré d'une aura de complexité et d'inaccessibilité de la part du public, notamment médical. L'objectif de cet article est de tenter d'éclairer le sens de ce mot, et d'indiquer ses intérêts et limites dans son utilisation en médecine.

### Qu'est-ce qu'un modèle mathématique ?

À l'origine, le mot « modèle » est un terme des Beaux Arts utilisé au XVI<sup>e</sup> siècle pour décrire une « représentation en

petit de ce qui sera reproduit en grand » (comme une maquette). L'emploi scientifique du mot apparaît beaucoup plus tard, dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, se répandant alors rapidement dans diverses sciences y compris les sciences humaines (économie, sociologie, linguistique, etc.).

Dans son sens scientifique général, un modèle est une représentation ou une description, bien définie et bien organisée, d'un aspect du monde réel, phénomène physique ou biologique, auquel on s'intéresse. Le décrivant avec précision, il permet d'en prévoir certains aspects, par exemple son évolution dans le futur, et éventuellement de l'expliquer à partir de phénomènes plus simples ou de principes généraux. Les exemples en sont nombreux en physique, comme le modèle de Newton décrivant la rotation de la terre autour du soleil. Enfin, dans la mesure où un modèle *quantifie* et non seulement qualifie un phénomène, on uti-

Adresse e-mail : [sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr](mailto:sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr) (S. Chevret).

lise de plus en plus fréquemment le terme de « modèle mathématique » plus que le seul mot « modèle ». Le modèle est mathématique dans la mesure où il décrit en effet dans un langage mathématique (en appliquant les techniques et théories mathématiques) le phénomène étudié, et éventuellement traduit les résultats mathématiques obtenus en prédictions dans le monde réel.

### Pourquoi utiliser un modèle mathématique ?

Les modèles mathématiques sont une traduction simplifiée de la réalité. Formalisant un phénomène biologique complexe, ils permettent d'en étudier différents paramètres, et les relations qui existent entre eux, de façon quantitative. Générant ou testant des hypothèses, ils conduisent à une première compréhension de systèmes très complexes. Les modèles mathématiques sont ainsi le moyen de jeter un pont entre le niveau cellulaire et le niveau macroscopique. C'est le cas par exemple des modèles physiologiques qui se sont largement développés ces dernières années [1,2], dans des contextes aussi différents que la prolifération des cellules cancéreuses ou la néovascularisation des tumeurs [3-7], les échanges ioniques et de potentiel de membrane pour les neurones [8] et les cellules cardiaques [9], ou les accidents vasculaires cérébraux [10]. De tels modèles ont également été très largement utilisés en pharmacocinétique, par exemple dans l'analyse des profils cinétiques des corticoïdes [11].

En dehors de leur intérêt descriptif et de génération d'hypothèses, ces modèles sont aussi, voire surtout, utilisés pour anticiper des événements, dans des situations très diverses, et notamment depuis longtemps dans l'épidémiologie des maladies transmissibles. Ils permettent par exemple d'anticiper la taille d'une épidémie et sa période d'incubation, comme celle de l'infection à VIH [12-15] ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [16,17], et estimer le risque de transmission virale, par exemple après piqûre lors d'un geste chirurgical [18]. Ils se sont ultérieurement étendus à modéliser des situations cliniques très diverses, comme prédire la rupture d'un anévrisme cérébral [10] ou la survie après cancer [19]. Ces modèles dans lesquels des variables connues dites « explicatives », vont être utilisées pour déterminer des variables inconnues, dites « à expliquer », sont souvent dits « prédictifs ». Ils sont utilisés en particulier pour mesurer l'impact de mesures d'intervention, notamment quand l'évaluation de ces interventions sur des individus dans des études cliniques est longue et difficile voire impossible, comme l'évaluation du lavage des mains dans la transmission de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline [20,21], ou très exploratoire comme l'évaluation de différents schémas de vaccination [22-24], ou de thérapies innovantes : les stratégies antitumorales par virus oncolytiques [25] ou immunothérapie [26] en sont deux exemples parmi d'autres. Ils sont à rapprocher enfin de l'exemple historique de D. Bernoulli, qui, grâce au calcul des probabilités, avait apporté une réponse positive à l'évaluation du rôle de la vaccination dans les épidémies de variole au XVIII<sup>e</sup> siècle (il s'agissait d'une pratique empirique dont il fallait établir la validité).

Ces modèles fournissent donc des éléments exploratoires très intéressants en termes de santé publique, pour orien-

ter éventuellement les études à mettre en place voire décider d'emblée à partir de leurs résultats de stratégies de prévention.

### Comment construire un modèle ?

L'élaboration et l'utilisation d'un modèle pour l'étude d'un phénomène scientifique, notamment médical, passe par plusieurs phases dont il est intéressant de caractériser les principales. La modélisation d'un phénomène commence par le choix des aspects que l'on décide de considérer ensemble, et qu'on regroupe éventuellement en un « système ». Une même situation demande souvent un modèle différent selon la question d'intérêt. Par exemple, s'intéresser au diabète peut conduire à souhaiter modéliser des phénomènes divers, depuis la dynamique du glucose et de l'insuline, jusqu'à la prise en charge et la prévention de ses complications [27]. Le tout est de définir le phénomène d'intérêt avec précision.

En général, le système étudié évolue, dans le temps ou selon l'âge, etc., et passe d'un état à un autre sous l'effet de variables dites « d'entrée ». La première étape de formulation du modèle précise donc les variables d'entrée et les aspects considérés comme négligeables. N'oublions pas que le modèle est une nécessaire simplification de la réalité ! Lorsqu'on utilise un langage mathématique, cette formulation correspond à une mise en équation. Celle-ci n'est pas nécessairement synonyme de complexité ! Ainsi, une droite de régression linéaire constitue un modèle de prédiction qui peut être suffisant, par exemple si l'on pense que le poids croît schématiquement de façon proportionnellement à la taille. Bien sûr, selon les postulats initiaux, ces équations peuvent prendre diverses formes moins simples, notamment pour mieux s'adapter à la réalité modélisée - Par exemple, pour décrire la croissance tumorale, faut-il préférer un modèle de croissance exponentielle, à temps de doublement constant, ou un modèle de croissance Gompertzienne où le temps de doublement n'est pas constant mais diminue au fur et à mesure que la taille de la tumeur augmente ? [28]. On constate dès à présent que la modélisation nécessite une étroite collaboration entre les cliniciens ou biologistes (qui se posent une question), et les mathématiciens (qui vont choisir le modèle mathématique optimal pour répondre à cette question).

Une fois la formulation du problème faite, et donc l'équation mathématique choisie, il faut définir les situations réelles étudiées. Mathématiquement, cela revient à définir les valeurs de variables dites « paramètres » du modèle. Par exemple, le modèle linéaire est défini par deux paramètres : une pente et une ordonnée à l'origine. Le choix des valeurs de ces paramètres – ou de leur domaine de variation plausible – définit la phase d'identification du modèle. Ce choix s'effectue dès que possible à partir des données de la littérature ou d'estimations statistiques obtenues sur des échantillons.

Les résultats obtenus définissent les variables « de sortie ». Ils sont bien sûr conditionnés par les éléments d'intérêt à décrire ou prédire : par exemple, la taille de l'épidémie, la durée d'élimination d'un médicament, etc.

Enfin, dans une dernière étape, les résultats du modèle sont comparés à ce qui est donné par la réalité : c'est la

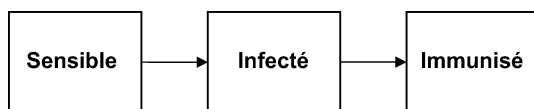
phase de validation du modèle : le modèle est-il adapté à la situation ? Les écarts avec le modèle sont-ils acceptables ou doit-on changer de modèle ?

### Un exemple illustratif : un modèle d'épidémie

Bien qu'un modèle mathématique soit essentiellement une formulation mathématique d'un problème ou d'une hypothèse particulière, la structure du modèle peut souvent être décrite en termes non techniques et accessibles à tous. En médecine, l'exemple le plus simple est le modèle d'une épidémie [29]. On peut ainsi schématiser le modèle de l'épidémie par des boîtes qui représentent les différents états dans lesquels peuvent se trouver les individus d'une population, les changements d'états possibles étant indiqués par des flèches (Fig. 1). La première boîte contient les individus qui sont sensibles à l'agent infectieux. La deuxième boîte contient ceux qui sont infectés et contagieux, qui quittent la deuxième boîte quand ils développent des symptômes. Ils sont alors retirés de la circulation et isolés jusqu'à leur guérison, devenus immunisés, occupant la troisième boîte.

À côté de cette description simple, le modèle formalise par des équations mathématiques les transferts entre ces différentes boîtes, en faisant différentes hypothèses simplificatrices de la réalité. Cette formulation en termes d'équations mathématiques dépend essentiellement des hypothèses ou postulats supposés quant aux façons dont les individus sensibles vont devenir successivement infectés puis immunisés. Dans le cas le plus simple, on suppose que les sujets sensibles à l'agent infectieux de la population ont des contacts homogènes entre eux, et qu'ils peuvent devenir infectés par suite d'un contact avec un sujet infecté. Le modèle le plus simple est le modèle de HAMER qui correspond à l'application de la loi d'action de masse, stipulant que le nombre de nouveaux cas est directement proportionnel au produit des nombres de sujets sensibles et d'infectés. Cela revient à considérer les nombres de sujets sensibles et contagieux comme continus, les nouvelles infections survenant par transfert continu des individus de la première vers la deuxième boîte. De même, on postule diverses hypothèses sur le taux de transfert des sujets infectés vers les sujets immuns, par exemple sa proportionnalité au nombre total de sujets infectés et à la durée de contagion de la maladie.

De tels modèles, qui font intervenir des taux de transferts bien définis entre compartiments sans aucune notion de probabilité, sont dits « déterministes ». Dans ce cas, c'est une valeur bien précise qui est associée aux variables et aux paramètres. En revanche, lorsqu'on associe des distributions de probabilité à ces grandeurs, on parle de modèle « probabiliste » ou « stochastique ».



**Figure 1** Modèle d'une épidémie à trois états : chaque individu peut prendre au cours du temps trois états, sensible, infecté (contagieux) et immunisé.

Le choix entre ces deux types de modèles dépend essentiellement de la taille de la population étudiée. Si les individus sont en faible nombre, en effet, l'hypothèse de nombres continus de sujets sensibles et infectés sous-jacente à la construction du modèle déterministe n'est plus une approximation raisonnable. Un modèle stochastique suppose alors que les infections surviennent aléatoirement ; la probabilité de transfert entre les compartiments sensible et infecté pendant un tout petit intervalle de temps peut être supposée alors proportionnelle au produit des nombres de sujets infectés et sensibles.

Bien que la structure du modèle soit simple, sa formulation mathématique est représentée par un ensemble d'équations différentielles moins accessible à tous, et dont la résolution nécessite des outils mathématiques voire une résolution numérique d'équations ou de calcul d'intégrales aidés par le développement des moyens de calcul grâce à l'informatique.

### Les qualités d'un modèle. Intérêts et limites

En préliminaire, il est important de comprendre que la complexité mathématique n'est pas un critère suffisant pour juger si un modèle est pertinent ou non. À résultat comparable, c'est bien sûr le modèle le plus simple qui est préférable.

Un modèle sera pertinent :

- s'il couvre bien le champ du problème réel ;
- s'il permet d'obtenir le résultat escompté (description du phénomène avec le niveau de précision souhaité ou prévisions se révélant justes a posteriori) ;
- accessoirement s'il est réutilisable.

Il faut d'abord s'interroger sur la pertinence des hypothèses sous-jacentes à la construction du modèle. Il est nécessaire de limiter le champ du problème en recherchant les données qu'on imagine avoir un lien direct avec la question. Trop limiter fait courir le risque de ne pas modéliser un phénomène qui a du poids dans le contexte, mais trop ouvrir entraîne une dispersion des moyens et une accumulation de données non pertinentes qu'il faudra écarter en justifiant les choix. C'est le principe de parcimonie qui dicte toute modélisation. Ainsi, dans le cas de la modélisation d'une épidémie, on a vu que les modèles déterministes supposaient des populations de grande taille. Leur utilisation dans le cadre de petites populations, par exemple, pour décrire la diffusion de germes résistants dans une unité de soins intensifs, est moins pertinente, et nécessite le recours à une modélisation stochastique [20,21]. De plus, qu'ils soient déterministes ou stochastiques, ces modèles ont supposé une diffusion homogène de l'infection dans la population. Parfois, cette hypothèse n'est pas réaliste du fait notamment de la structure d'âge de la population, sa structure sociale, géographique voire génétique. Dans ce cas, il faut savoir utiliser d'autres modèles plus adaptés à la situation considérée, qui considèrent la population divisée en plusieurs groupes distincts, à l'intérieur desquels la diffusion de la maladie est homogène, alors qu'entre ces groupes, la diffusion est hétérogène [30-32].

Le modèle a pour objectif premier d'ajuster sa description théorique aux données observées. Il doit donc fournir des résultats en adéquation avec les observations. Ainsi, le modèle de progression tumorale à distance proposée par Klein [6] a été confronté aux données de survie après cancer du sein métastatique. À l'inverse, l'utilisation de modèles non validés, responsable de mesures inappropriées, a souvent été critiquée a posteriori, par exemple pour la gestion d'une épidémie vétérinaire au Royaume-Uni [33].

Une étude de stabilité est de plus souvent nécessaire, pour étudier les fluctuations des paramètres de sortie du seul fait du tirage au sort des différentes variables aléatoires. La connaissance de ces fluctuations est importante pour déterminer la précision de la calibration sur les données observées. Des techniques de Monte-Carlo sont alors souvent utilisées. La simulation de Monte-Carlo est une technique, qui tire son nom de la roulette de Monaco, et qui permet de quantifier les incertitudes par une distribution de probabilités [34].

Enfin, il est intéressant de noter qu'un même modèle mathématique peut se trouver applicable à de nombreuses situations. Par exemple, les modèles décrits pour les épidémies, développés dans le cadre de la grippe, sont un exemple de modèles dits « compartimentaux » largement utilisés en pharmacocinétique ou pharmacodynamique. De même, les modèles déterministes basés sur des systèmes d'équations différentielles sont très utilisés pour décrire les dynamiques des populations et les croissances cellulaires notamment tumorales [5].

## Conclusion

Les modèles mathématiques sont utilisés depuis longtemps dans la compréhension de phénomènes complexes, notamment en médecine. Ils permettent de « simuler » quantitativement des situations cliniques et de tester des hypothèses diverses, d'ordre physiologique ou thérapeutique. Ils n'apportent cependant des informations valides que dans la mesure où ils ont été construits à partir d'hypothèses réalistes, et leurs résultats confrontés aux données réelles disponibles.

Nous nous sommes limités volontairement aux situations où l'on ne disposait pas d'observations, obligeant le modélisateur à « simuler » la réalité. Bien sûr, en médecine les modèles mathématiques sont très souvent et majoritairement utilisés dans un contexte statistique, c'est-à-dire lorsque l'on dispose d'échantillons de données recueillies sur des individus réels, notamment malades. Dans ce cadre, les modèles mathématiques apportent une information complémentaire de celle apportée par les seules données, qui est celle que nous avons mise en exergue ici. Il s'agit essentiellement des postulats ou hypothèses faites sur les relations sous-jacentes modélisées. Dans tous les cas, ces outils statistiques ou mathématiques n'auront de sens que développés en étroite collaboration avec les experts cliniciens et biologistes du phénomène étudié.

## Références

- [1] Meng TC, Somani S, Dhar P. Modeling and simulation of biological systems with stochasticity. In *Silico Biol* 2004;4:293-309.
- [2] Gavaghan D, Garny A, Maini PK, Kohl P. Mathematical models in physiology. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2006;364:1099-106.
- [3] Abbott LH, Michor F. Mathematical models of targeted cancer therapy. *Br J Cancer* 2006;95:1136-41.
- [4] Chaplain MAJ. Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumors: the mathematical modelling of the stages of tumour development. *Math Comput Model* 1996;23:47-87.
- [5] Kirkby NF, Jefferies SJ, Jena R, Burnet NG. A mathematical model of the treatment and survival of patients with high-grade brain tumours. *J Theor Biol* 2007;245:112-24.
- [6] Klein CA, Holzel D. Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics. *Cell Cycle* 2006;5:1788-98.
- [7] Levine HA, Sleeman BD, Nilsen-Hamilton M. mathematical modeling of the onset of capillary formation initiating angiogenesis. *J Math Biol* 2001;42:195-238.
- [8] McCormick DA, Shu Y, Yu Y. Neurophysiology: Hodgkin and Huxley model-still standing? *Nature* 2007;445:E1-2.
- [9] Biktasheva IV, Simitsev RD, Suckley R, Biktashev VN. Asymptotic properties of mathematical models of excitability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2006;364:1283-98.
- [10] Berguer R, Bull JL, Khanafer K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1085:110-6.
- [11] Semmar N, Simon N. Review of pharmacokinetic models on corticosteroids. *Mini Rev Med Chem* 2006;6:417-28.
- [12] Anderson RM. mathematical models of the potential demographic impact of AIDS in Africa. *AIDS* 1991;5(suppl 1):S37-44.
- [13] Bongaarts J. A model of the spread of HIV infection and the demographic impact of AIDS. *Stat Med* 1987;8:103-10.
- [14] Chevret S, Costagliola D, Valleron AJ. A new approach to estimating AIDS incubation time: results in homosexual infected men. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:582-6.
- [15] Le Pont F, Costagliola D, Massari V, Valleron AJ. Estimation of the HIV/AIDS epidemic due to blood transfusion in France. *Int J Epidemiol* 1995;24:441-5.
- [16] Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Short-term projections for variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets. *Stat Methods Med Res* 2003;12:191-201.
- [17] Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001;294:1726-8.
- [18] Yazdanpanah Y, Boelle PY, Carrat F, Guiguet M, Abiteboul D, Valleron AJ. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients : model-based estimates in France. *J Hepatol* 1999;30:765-9.
- [19] Quaranta V, Weaver AM, Cummings PT, Anderson ARA. Mathematical modeling of cancer : the future of prognosis and treatment. *Clin Chim Acta* 2005;357:173-9.
- [20] Sébille V, Chevret S, Valleron AJ. Modeling the spread of resistant nosocomial pathogens in an intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:84-92.
- [21] McBryde ES, Pettit AN, Mc Elwain DL. A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: predicting the impact of interventions. *Journal Theoretical Biology* 2007; doi: 10.1016/j.jtbi.2006.11.008 (ok : cf article joint).
- [22] Dasbach EJ, Elbasha EH, Insingaa RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* 2006;28:88-100.
- [23] Tuckwell HC, Hanslik T, Valleron AJ, Flahault A. A mathematical model for evaluating the impact of vaccination schedules: Application to *Neisseria meningitidis*. *Epidemiol Infect* 2003; 130:419-29.

- [24] van Effelterre TP, Zink TK, Hoet BJ, Hausdorff WP, Rosenthal P. A mathematical model of hepatitis transmission in the United States indicates value of universal childhood immunization. *Clin Infect Dis* 2006;43:158-64.
- [25] Novozhilov AS, Berezovskaya FS, Koonin EV, Karev GP. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models. *Biol Direct* 2006;1:6 (ok: revue en ligne).
- [26] Capuccio A, Elishmereni M, Agur Z. Cancer immunotherapy by interleukin-21: potential treatment strategies evaluated in a mathematical model. *Cancer Res* 2006;66:7293-300.
- [27] Boutayeb A, Chetouani A. A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *Biomed Eng Online* 2006;5:43 (ok: revue en ligne).
- [28] Retsky MW, Swartzendruber DE, Wardwell RH, Bame PD. Is Gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth? *Med Hypotheses* 1990;33:95-106.
- [29] Bailey NTJ. *Stochastic processes*. New York: John Wiley & Sons; 1964.
- [30] Elveback LR, Fox J, Ackerman E, et al., Langworthy A, Boyd M, Gatewood L. An influenza simulation model for immunization studies. *Am J Epidemiol* 1976;2:152-65.
- [31] Geenthalg D. Control of an epidemic spreading in a heterogeneous mixing population. *Math Biosci* 1986;80:23-45.
- [32] Longini IM, Ackerman E, Elueback LR. An optimization model for influenza A epidemics. *Math Biosci* 1978;38:141-57.
- [33] Kitching RP, Thrusfield MV, Taylor NM. Use and abuse of mathematical models: an illustration from the 2001 foot and mouth disease epidemic in the United Kingdom. *Rev Sci Tech* 2006;25:293-311.
- [34] Robert CP, Casella G. *Monte Carlo Statistical Methods* (second edition). New York: Springer-Verlag; 2004.