

Article de synthèse

La modélisation systémique en nutrition *

D Sauvant

*Institut national agronomique Paris-Grignon, station de nutrition et alimentation (INRA),
16 rue Claude-Bernard, 75231 Paris Cedex 05*

(Reçu le 12 septembre 1991; accepté le 22 janvier 1992)

Résumé — Les organismes vivants peuvent être assimilés à des systèmes complexes ouverts, à l'état stable, traversés par des flux de matières qui subissent un ensemble de transformations qui constituent la nutrition. L'approche systémique et la modélisation s'appliquent à la nutrition comme aux autres secteurs scientifiques bien que les exemples d'application en soient encore rares. La synthèse présentée précise les composantes de la complexité des être vivants considérés comme des systèmes nutritionnels et indique des moyens de la simplifier. Une partie est ensuite consacrée à une étude comparative des principaux types de modèles (empirique vs mécaniste, statique vs dynamique) appliqués aux systèmes nutritionnels. Les autres sujets abordés concernent la modélisation des systèmes régulateurs de la nutrition (homéostasie, homéorhèse), la validation des modèles, ainsi que des commentaires succincts sur les modèles d'application et de recherches.

modélisation / nutrition / système nutritionnel

Summary — **Systemic modelling in nutrition.** *Live organisms can be considered as open complex systems in a steady state through which passes a flow of matter which undergoes a series of transformations which constitutes the nutritional process. The systemic approach and modelling procedure can be applied to nutrition as it can to other scientific areas, although examples of this particular application are few. This review describes the complexity of components in nutritional systems and presents a means of simplifying this. A section is given over to a comparative study of the main types of models (empirical vs mechanistic, static vs dynamic) which can be applied to nutrition. The other topics covered concern the modelling of the regulating systems in nutrition (homeostasis, homeorhesis), model validation and comments on application models and research.*

modelling / nutrition / nutrition system

* Ce texte correspond à l'essentiel d'une communication faite le 11 septembre 1990 à Rennes, à l'occasion du colloque «*Ingestion, digestion, absorption et sciences des aliments*» organisé par l'Association française de nutrition.

INTRODUCTION

La maîtrise de l'alimentation des animaux domestiques s'est largement appuyée sur les systèmes d'unités d'alimentation. L'objectif premier de ces unités a été de calculer les besoins nutritifs, à partir de la connaissance des dépenses, pour en déduire le régime alimentaire permettant de couvrir au mieux ces besoins. Les unités d'alimentation ont été classiquement conçues à partir de la mesure des flux d'entrée (ingestion) et de sortie (excrétions fécales, urinaires, etc) de l'organisme considéré ainsi comme une «boîte noire». Actuellement, ce raisonnement classique allant de la production à l'aliment en passant par l'organisme devient insuffisant car les objectifs de l'activité d'élevage, ainsi que les critères d'utilité et d'évaluation des productions animales, se multiplient. En effet, aux objectifs premiers de maximisation de l'efficacité et de la productivité sont venus s'adjoindre des préoccupations de limitation de la production collective (quotas), de contrôle de la composition et de la qualité du produit commercialisé, de limitation de la charge polluante, de recherche du bien être de l'éleveur et de l'animal, etc. Cette évolution exige la connaissance des lois de réponse, dans ces différents secteurs d'intérêt, des animaux aux différents régimes alimentaires susceptibles de leur être offerts.

Les recherches en nutrition ne sont cependant pas limitées à la finalité «systèmes d'unités d'alimentation». Elles ont progressé selon une évolution caractérisée par l'approfondissement des champs d'investigation. D'un point de vue systémique, cette évolution correspond à des changements de niveau des systèmes objets d'étude vers des positions de plus en plus sous-jacentes dans l'organisme considéré comme un ensemble hiérarchisé de sous-systèmes.

organismes→organes→cellules→molécules

Cette démarche générale de réduction de la complexité du système objet d'étude par parcellisation de la difficulté, souvent affiliée à l'approche analytique, ou réductionniste, ou cartésienne, permet de faire progresser la connaissance sur les caractéristiques nutritionnelles (ou métaboliques) sommatives des organismes. Par contre, cette approche présente l'inconvénient majeur de négliger leurs propriétés nutritionnelles constitutives (interactions, régulations, etc). De ce fait, elle ne permet pas, par exemple, de restituer précisément la signification d'un phénomène observé à un niveau sous-jacent vis-à-vis de la nutrition et de l'alimentation de l'organisme entier.

Ce débat entre les approches analytiques et globales de la nutrition des êtres vivants, qui sont parfois opposées, pourrait vraisemblablement évoluer vers une dialectique plus féconde grâce à l'application de la modélisation systémique. Celle-ci a, en effet, largement contribué aux progrès de différents secteurs scientifiques (physique, sociologie, écologie, etc) y compris des recherches sur les systèmes de production agricole (Brossier *et al*, 1990); il est donc important de montrer son caractère opératoire en nutrition appliquée des organismes vivants.

La modélisation a, en fait, déjà pénétré ce secteur de recherches. Ainsi, la modélisation du métabolisme cellulaire a une histoire de près de 50 ans (Monod, 1942) et continue à susciter de l'intérêt et des développements (Legay *et al*, 1979) qui permettent de potentialiser les recherches biologiques conduites à ce niveau. Par contre, si l'on excepte l'application au devenir de molécules marquées des modèles linéaires à compartiments, qui ont débuté il y a près de 70 ans (Christiansen *et al*, 1924), la modélisation de la nutrition des organes et

organismes est plus récente et ses progrès doivent beaucoup au rôle de pionnier de RL Baldwin (Davis – USA).

Dans ce texte le terme «modèle» est utilisé et discuté avec la définition que lui a donnée Spedding (1988) «*an abstraction of the real world, specified so as to capture the principal interactions and behaviour of the system under study and capable of experimental manipulation in order to project the consequences of changes in the determinants of the system's behaviour*». L'abstraction évoquée sera uniquement de nature mathématique.

LA COMPLEXITÉ DES SYSTÈMES NUTRITIONNELS ET SA SIMPLIFICATION

C'est à von Bertalanffy (1973) que l'on doit le premier ensemble cohérent de réflexions consacrées aux êtres vivants considérés comme des systèmes ouverts, maintenus dans un état stable tout en échangeant de la matière avec le milieu environnant. L'organisme vivant est un système complexe où il est aisé de reconnaître des frontières séparant un intérieur d'un milieu environnant, des éléments ou compartiments (les réservoirs digestifs, les pools tissulaires, les pools métaboliques, etc) reliés entre eux par des voies de transfert (systèmes circulatoires, voies métaboliques, etc). Les propriétés fonctionnelles des systèmes se retrouvent en nutrition, en particulier les interactions entre les éléments et les variations des flux métaboliques orchestrées par les phénomènes de régulation eux-mêmes appuyés sur des flux d'informations.

Considérés sous l'angle de leur nutrition, les êtres vivants peuvent être classés comme des «systèmes à but» dans la typologie à 4 niveaux proposée par Lesourne (1976). Dans la typologie à 9 ni-

veaux proposée par Le Moigne (1978), on parlerait plutôt de «système à centre décisionnel» (5^e niveau), voire de «système à mémoire» (6^e niveau). Ainsi, la capacité d'adaptation nutritionnelle d'une espèce traduit des aptitudes génotypiques développées au cours de l'évolution sous la pression de certaines situations alimentaires. De même, à l'échelle de l'individu, on sait par exemple que son niveau d'ingestion à un instant *t* dépend en partie de l'état de ses réserves qui constitue une mémoire de son passé nutritionnel.

Les systèmes nutritionnels objets de recherche se caractérisent par une extrême complexité qui provient en particulier de :

- l'existence d'une hiérarchie de niveaux traduisant le fait que l'organisme est constitué par de nombreux sous-systèmes imbriqués les uns dans les autres et mutuellement associés par de multiples voies de transfert;
- la multiplicité des niveaux (molécules, cellules, organes, etc) et des agents (hormones, nutriments, etc) d'organisation, la diversité de finalité de cette organisation, en particulier les régulations d'homéostasie et d'homéorhèse (voir plus loin), ainsi que des interactions associant ces 2 types de régulation;
- le caractère dynamique marqué des processus nutritionnels qui s'exprime à travers des échelles de temps très variables, et des modalités très différentes (phénomènes de délais, d'oscillations, etc);
- l'existence de variations individuelles considérables mais la plupart du temps non expliquées à un niveau mécaniste.

À cela, il convient d'ajouter la difficulté d'accès, par la voie expérimentale, à certaines composantes essentielles de la nutrition de l'organisme. Cette complexité rend vaine la mise en place dans le court terme de modèles nutritionnels capables de traduire et d'expliquer de façon exhaus-

tive les propriétés connues des organismes. En conséquence, il convient de chercher à simplifier la structure et la fonctionnalité des systèmes objets d'étude de manière à rendre possible la mise en place de modèles globaux, simples ou partiels, appliqués à des sous-systèmes de l'organisme. Cette simplification revêt différents aspects, dont certains ont été évoqués par Gill (1986) :

- l'agrégation, au sein d'un même compartiment, de nutriments, ou de constituants, qui présentent un rôle et un devenir métabolique proches. Ainsi, une distinction précise de la nature biochimique des constituants glucidiques des parois végétales des aliments n'est sans doute pas nécessaire pour mettre en place un modèle global simple de la digestion ruminale. De même, l'individualisation des acides aminés n'est vraisemblablement pas indispensable pour élaborer un modèle simple du métabolisme azoté de l'organisme. Enfin, l'agrégation des différents tissus adipeux de l'organisme en un seul compartiment semble logique en vue d'aboutir à un modèle global simple de l'utilisation métabolique des nutriments énergétiques;

- la réduction du nombre de réactions chimiques et de métabolites intermédiaires d'une voie métabolique. Une telle démarche pose le problème des critères de choix de la (ou des quelques) réaction(s) et des métabolites à retenir. L'idéal est, bien entendu, de pouvoir se focaliser sur la (ou les) réaction(s) la (ou les) plus limitante(s) ou ayant une position carrefour, ou un rôle régulateur. Ce problème du choix des réactions à retenir pour simplifier la modélisation d'une voie métabolique a été abordé et résolu par l'emploi de l'approximation du quasi-équilibre (Bowen *et al*, 1968; Schauer et Henrich, 1983) qui permet notamment de réduire le nombre de réactions intermédiaires en supprimant celles qui sont les plus rapides et réversibles;

- l'omission, au moins à titre transitoire, de flux, de pools ou de phénomènes de régulations jugés mineurs vis-à-vis de l'objectif poursuivi (cycle futile, nutriment non limitant, etc). Cette omission peut également porter sur des propriétés jugées trop complexes pour être intégrées dans les premières étapes de l'élaboration d'un modèle. Ainsi, les modèles actuellement publiés sur l'utilisation des nutriments énergétiques chez l'animal ruminant n'ont pas intégré les propriétés dynamiques des acides gras non estérifiés plasmatiques en raison de leur *turn-over* beaucoup plus rapide que ceux des autres métabolites concernés;

- l'utilisation de valeurs moyennes des paramètres obtenues à partir de plusieurs observations d'individus placés dans les mêmes conditions. Une telle simplification revient notamment à ignorer les variations individuelles susceptibles d'être associées à certains caractères.

LES OBJECTIFS ET LA DÉMARCHÉ DE LA MODÉLISATION SYSTÉMIQUE

Une analyse des modèles publiés dans le secteur des sciences de la nutrition révèle que les objectifs de la modélisation ont été en fait extrêmement diversifiés. En effet, il apparaît que le but peut être, par exemple, de simplifier, d'analyser, de synthétiser, de décrire, d'expliquer, de prévoir, de simuler, d'optimiser, de diagnostiquer, d'identifier des champs d'investigation.

Les étapes de l'élaboration d'un modèle sont globalement similaires quel que soit le secteur scientifique d'application (Baldwin et Koong, 1979; Durand, 1983). Les objectifs déterminent le choix du système objet de la recherche; la connaissance déjà disponible sur celui-ci permet d'en élaborer un premier diagramme qui en définit les frontières, les éléments ainsi que les rela-

tions qui les associent. La nature des lois mathématiques utilisées pour décrire les relations entre les éléments du système constitue l'étape suivante. À celle-ci succède l'attribution des valeurs aux paramètres des expressions mathématiques retenues; ces valeurs sont issues de données expérimentales ou bien correspondent à des valeurs pertinentes (voir plus loin). Cette phase débouche sur la simulation qui doit être suivie de la validation, c'est-à-dire la confrontation des données simulées à des valeurs réelles. Cette dernière étape, essentielle, est en général prolongée par un retour à l'une des étapes précédentes traduisant ainsi le caractère itératif de la progression d'un processus de modélisation. À certaines étapes, le modélisateur est face à un choix dont l'opportunité dépend de sa connaissance du système étudié. De ce fait, la démarche de modélisation est plus heuristique qu'itérative (Le Moigne, 1990). Après un certain nombre de cycles, le modèle atteint une «maturité» qui permet de l'utiliser, par exemple, pour concevoir un travail expérimental.

TYPOLOGIE DES PRINCIPAUX MODÈLES APPLIQUÉS EN NUTRITION

Typologie simple

La nature des modèles applicables en nutrition est très diverse. Ils sont en général classés en 3 principales alternatives (France et Thornley, 1984) :

- les modèles empiriques, descriptifs de propriétés externes des systèmes, opposés aux modèles mécanistes (ou explicatifs) qui sont capables de traduire les propriétés d'un système en s'appuyant sur la connaissance de certaines de ses caractéristiques internes;

- les modèles statiques, indépendants ou invariants avec le temps, opposés aux modèles dynamiques, qui ont comme caractéristique essentielle la description de l'évolution d'un système dans le temps;

- les modèles déterministes, basés sur des paramètres certains, opposés aux modèles stochastiques (ou probabilistes), qui s'appuient, au moins partiellement, sur des paramètres représentés par des variables aléatoires.

Tout modèle se classe au sein des 8 catégories ainsi définies. La première de ces alternatives semble être actuellement la plus importante à considérer dans le secteur des recherches en nutrition.

Les modèles empiriques

L'ajustement de données expérimentales par une ou plusieurs régressions est une démarche pratiquée fréquemment, depuis longtemps, en nutrition. Les modèles ainsi obtenus peuvent être statiques (variation de l'ingéré en fonction de caractéristiques de poids et de production, lois de réponse de l'extrait à différents niveaux d'intrant, activité d'une enzyme en fonction de la disponibilité en cofacteur, saturation d'un récepteur en fonction de la concentration en hormone, etc). Ils peuvent également être dynamiques (cinétique d'élimination d'un marqueur, courbe de croissance, etc).

Au cours des dernières années, la modélisation empirique de résultats expérimentaux rassemblés au sein de bases de données s'est avérée très utile pour dégager des lois générales et prévoir également simultanément certaines de leurs modifications en fonction de facteurs de variations expérimentés. Les systèmes des unités d'alimentation (Jarrige *et al*, 1978) et des unités d'encombrement (Dulphy *et al*, 1987) proposés par l'INRA constituent des exemples d'une telle approche.

Quelques nuances doivent être apportées à la distinction stricte entre les modèles empiriques et mécanistes. En effet, des modèles empiriques dynamiques et non linéaires de description de la concentration d'un élément ou d'une molécule marqués ont été couramment utilisés à des fins mécanistes, c'est-à-dire pour identifier la structure interne et les paramètres des lois d'échanges entre les compartiments d'un système (Atkins, 1973). D'autre part, un modèle, empirique vis-à-vis d'un système donné, est en fait mécaniste par rapport à un système plus englobant. Ce dernier aspect démontre que la modélisation empirique ne doit pas être négligée en nutrition, en particulier pour traduire certaines propriétés des systèmes sous-jacents (organes, cellules, organites, molécules, etc). Enfin, il est tout à fait possible d'agréger des modèles empirique et mécaniste; nous avons ainsi proposé d'associer un modèle mécaniste du métabolisme de l'urée aux relations du système PDI d'unités d'alimentation azotée des ruminants (Sauvant, 1991) afin de pouvoir estimer les quantités d'urée excrétées et recyclées.

Les modèles mécanistes

Ces modèles traduisent le comportement d'un système au moyen d'équations relatives aux propriétés des systèmes sous-jacents. Ce furent jusqu'à présent souvent des modèles dynamiques et déterministes à compartiments développés dans différentes disciplines, plus particulièrement en nutrition minérale et en pharmacologie avec l'emploi de molécules marquées et les techniques de surcharge, instantanée ou non, de métabolite(s) ou d'hormone(s).

Cette approche, qui intègre l'existence de compartiments métaboliques et tissulaires et de voies métaboliques les reliant (fig 1), paraît particulièrement bien adap-

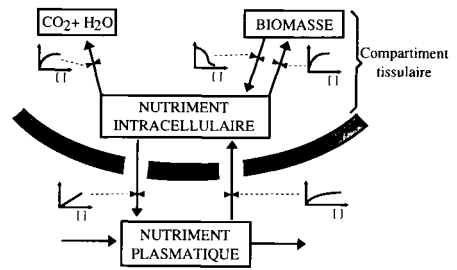


Fig 1. Modélisation du métabolisme des nutriments : structure générale.

tée à la modélisation des phénomènes nutritionnels. Le principe de base de ce type de modèle est de considérer que, pendant un court intervalle de temps (dt), la variation élémentaire (dQ_i) de la quantité d'un nutriment, présent en quantité Q_i dans un compartiment i , est égale à la différence entre les sommes des flux entrants (ΣF_e) et sortants (ΣF_s)

$$dQ_i / dt = \Sigma F_e - \Sigma F_s \quad (1)$$

La forme pratique sous laquelle l'équation différentielle (1) a été fréquemment utilisée s'appuie sur le principe de la loi d'action de masse. Ce principe exprime que le flux d'écoulement d'un nutriment en dehors de son compartiment est directement proportionnel à la quantité Q_i qui s'y trouve à cet instant : le compartiment «gère» ainsi son ou ses flux de sortie.

$$dQ_i / dt = -k \cdot Q_i \quad (2)$$

Dans cette expression le paramètre k (temps⁻¹) représente le taux relatif d'écoulement, ou la constante de renouvellement et le produit $k \cdot Q_i$ constitue le flux d'écoulement masse x temps⁻¹).

L'application de ce principe à un système à plusieurs compartiments et ouvert

sur l'extérieur aboutit pour le compartiment i à l'équation :

$$dQ_i/dt = \sum_j U_{je} + \sum_j k_{ij} \cdot Q_j - \sum_j k_{ji} \cdot Q_i - \sum_j k_{ei} \cdot Q_i \quad (3)$$

avec

Q_i, Q_j quantité de matière présente respectivement dans les compartiments i et j ;

k_{ij} taux relatif de transfert du compartiment j et vers le compartiment i ;

k_{ei} taux de sortie vers l'extérieur du compartiment i ;

U_{je} flux d'entrée en provenance de l'extérieur.

La description des propriétés du système considéré est donc obtenue par autant d'équations (3) qu'il contient de compartiments, ce qui correspond donc à un système d'équations différentielles linéaires appuyées sur des constantes d'écoulement d'ordre 1. Malgré les simplifications importantes de la réalité, dues aux hypothèses que, d'une part, les compartiments «donneurs» déterminent seuls les valeurs des flux, et que, d'autre part, les coefficients k_{ij} sont constants, ce type de modèle a rendu de grands services dans la mise en évidence et la compréhension des propriétés des systèmes nutritionnels.

Un des avantages de l'emploi des systèmes d'équations différentielles linéaires (3) réside dans l'existence possible d'une solution algébrique qui permet alors de définir l'état d'équilibre dynamique, ou état stationnaire, du système. Dans ce cas, il est montré que l'évolution vers cet état de la quantité de nutriment présente dans le compartiment i est décrite par une combinaison linéaire de fonctions exponentielles :

$$Q_i = \sum_j a_{ij} \cdot e^{-h_j t} \quad (4)$$

dans lesquelles les paramètres h_j ($h_j > 0$) sont les valeurs propres de la matrice des

coefficients de transfert de terme générique k_{ij} et les a_{ij} sont liés aux composantes des vecteurs propres associés (Lebreton et Millier, 1982; Jolivet, 1983). En pratique, l'existence d'une telle solution a été fréquemment exploitée dans des situations où les observations expérimentales concernent l'évolution dynamique des valeurs de Q_i . L'objectif est alors d'identifier les paramètres k_{ij} par l'application d'un programme d'ajustement non linéaire *ad hoc*. Cette identifiabilité des paramètres est un des principaux défis de la modélisation, en nutrition comme dans d'autres disciplines.

En nutrition, il apparaît qu'une modélisation plus fidèle des processus nécessite souvent l'application d'hypothèses et de techniques plus complexes. En particulier, il importe de pouvoir tenir compte des phénomènes régulateurs qui induisent des variations des valeurs des coefficients k_{ij} , une absence de linéarité de l'influence de Q_i et qui mettent en jeu des paramètres régulateurs des flux qui ne sont pas forcément des Q_i . Dans ce but, plusieurs auteurs (Baldwin *et al*, 1981, 1987) ont fait appel à l'expression généralisée de la relation de Michaelis-Menten, bien connue en cinétique enzymatique, pour décrire les variations des flux métaboliques (F) entre 2 compartiments sous l'influence de n paramètres déterminants :

$$F = FM \left[1 + \sum_{i=1}^n \left(\frac{k_i}{S_i} \right)^{e \cdot h} \right]^{-1} \quad (5)$$

avec

F = flux par unité de temps

FM = flux maximal possible par unité de temps

$e = 1$ ou -1

h = valeur généralement entière et positive

S_i = paramètre régulateur i ($i = 1$ à n)

k_i = constante de Michaelis pour le paramètre déterminant S_i

Les paramètres régulateurs (ou déterminants) S_j peuvent être des quantités de substance présentes dans des compartiments d'amont ou d'aval, mais ils peuvent également représenter des paramètres autres y compris extérieurs au système (température, par exemple). Lorsque $e = 1$ (ou -1) le flux est une fraction croissante (ou décroissante) de S_j . Lorsque $h = 1$ la relation correspond à un arc d'hyperbole croissant ($e = 1$) ou décroissant ($e = -1$). Lorsque $h > 1$, la relation intègre l'existence d'un point d'inflexion d'ordonnée égale à $FM/2$, la pente de la relation à ce point étant d'autant plus importante que la valeur de h est élevée. Il convient enfin de signaler que les paramètres FM et k_i peuvent être eux-mêmes des fonctions d'autres paramètres pour tenir compte, par exemple, d'une autre régulation (voir plus loin). L'équation (5) est donc d'une grande «souplesse d'emploi», ce qui explique son adoption fréquente en modélisation mécaniste des processus métaboliques mais également des processus digestifs microbiens (Sauvant, 1988).

Cependant, cette description d'un système à l'aide d'un ensemble d'équations différentielles du 1^{er} ordre, mais non linéaires, ne permet en général pas d'obtenir de solution algébrique même pour des systèmes simples (Phillipson, 1982). Par contre, la connaissance d'un vecteur de valeurs initiales des différents paramètres du modèle, permet de décrire l'évolution dynamique du système biologique considéré. Les méthodes d'intégration numérique de résolution de tels systèmes d'équations différentielles ont été plusieurs fois décrites (Lebreton et Millier, 1982; Jolivet, 1983; Magot et Champarnaud, 1990). De cette manière, il est possible de détecter l'existence d'un état stationnaire révélé par une stabilisation de l'évolution des paramètres.

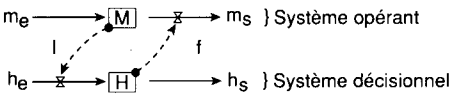
Il est également possible d'utiliser cette méthode pour étudier des situations non stationnaires, par exemple pour explorer les causes et les conséquences d'une perturbation passagère d'un système nutritionnel consécutive à l'effet d'un repas, ou bien à l'injection d'une dose de nutriment, ou d'hormone, dans un compartiment de l'organisme. Il est également permis d'envisager de pouvoir simuler, avec ce type de modèle, certaines situations de pathologie nutritionnelle (météorisation ou acidose du réticulo-rumen, acido-cétose métabolique, etc) assimilables à des chaos déterministes (May, 1991). À propos de situations chaotiques, il convient de signaler que les modèles de la nutrition basés sur la résolution numérique de systèmes d'équations différentielles non linéaires sont particulièrement instables dès que le nombre des compartiments excède 3 ou 4. Cette instabilité, qui s'exprime par une hypersensibilité inattendue à certains paramètres, par une dépendance des conditions initiales, par l'existence d'attracteurs biologiquement irréalistes etc, constitue le frein majeur du développement de modèles plus complexes, même avec seulement 5–8 compartiments. Il convient donc de s'interroger sur les méthodes appropriées à une modélisation plus complète de la nutrition d'un organisme qui exigera plusieurs dizaines ou centaines de compartiments. D'une façon encore plus générale, on peut d'ailleurs se demander si les processus vitaux qui sont associés à une forte entropie et qui sont la résultante d'un nombre important d'événements à très faible probabilité d'occurrence (von Bertalanffy, 1973) seront un jour exhaustivement modélisables.

LA MODÉLISATION DES SYSTÈMES RÉGULATEURS DE LA NUTRITION

La connaissance qualitative des compartiments et des voies métaboliques, c'est-à-

dire du système opérant (Le Moigne, 1990), peut être considérée comme assez bien établie, au moins aux niveaux systémique et tissulaire. En outre, de nombreux travaux ont eu pour objet de quantifier les tailles de ces compartiments et les flux qui parcourent ces voies pour différents types de nutriments et avec des animaux placés en conditions variées. Par contre, les connaissances semblent être, en comparaison, moins avancées sur l'organisation, c'est-à-dire les régulations de ces systèmes métaboliques; ce système régulateur peut être assimilé au système de décision de Le Moigne (1990). Les phénomènes régulateurs jouent un rôle essentiel dans l'adaptation nutritionnelle des organismes aux régimes ingérés et à leurs fonctions physiologiques; il faut donc chercher à les prendre en compte dans les modèles.

Considérée sous l'angle systémique, la régulation homéostatique de maintien des fonctions vitales procède par l'intermédiaire d'un (ou plusieurs) rétrocontrôle(s) déclenché(s) par un seuil de niveau de concentration d'une molécule initiateur ou parfois de flux de transfert (von Bertalanffy, 1973; Yates, 1982). Cette régulation a été l'objet d'études théoriques à partir de diagrammes métaboliques simples (Okamoto, Hayashi, 1984). La plupart de ces régulations font intervenir des hormones. Le système le plus simple du fonctionnement d'un couple métabolite-hormone comprend un compartiment hormonal, de volume V_H et contenant une quantité H d'hormone, et un compartiment métabolique de volume V_M contenant une quantité M du métabolite régulé. Le diagramme d'un tel système sera :



Si on suppose que, d'une part, le flux de sortie m_s du métabolite hors de son compartiment dépend, selon une fonction f , de la concentration en hormone et que, d'autre part, la synthèse de l'hormone, h_e , dépend, selon une fonction l , de la teneur du métabolite dans son compartiment, l'évolution de ce système se décrit par un système de 2 équations différentielles :

$$\frac{dM}{dt} = m_e - m_s = m_e - f \left(\frac{H}{V_H} \right)$$

$$\frac{dH}{dt} = h_e - h_s = l \left(\frac{M}{V_M} \right) - h_s$$

m_e et h_s sont respectivement les flux d'entrée du métabolite et de sortie de l'hormone de leurs compartiments respectifs. Si les fonctions f et l sont croissantes, le système permet d'ajuster le flux m_s au flux entrant m_e et de réduire ainsi l'amplitude des variations de la concentration M/V_M .

Ce type d'approche a été appliqué par exemple à la régulation homéostatique du métabolisme du glucose. Le modèle de complexité minimale, proposé par Cobelli *et al* (1982) pour l'homme, tenait compte d'un compartiment pour le glucose, de 5 pour l'insuline et un pour le glucagon. Sauvart et Grizard (1992) ont développé, en utilisant principalement les résultats de Grizard *et al* (1988) et de Debras *et al* (1989), un modèle de régulation à 5 compartiments du métabolisme du glucose chez le ruminant laitier (fig 2, tableau I). Ce modèle a été validé sur la base des résultats expérimentaux d'injections séparées ou simultanées (clamp euglycémique) de ces molécules considérées sur chèvre et sur vache laitière.

Les régulations nutritionnelles à plus long terme, qualifiées d'homéorhèse (Bau-

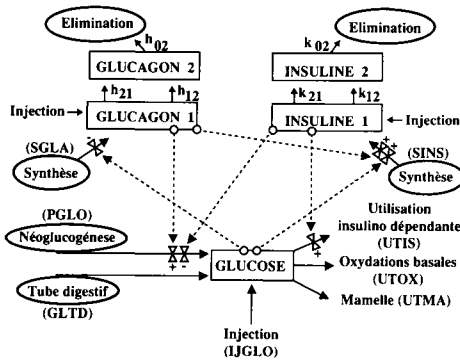


Fig 2. Diagramme de la régulation homéostatique du métabolisme du glucose du ruminant en lactation (Sauvart et Grizard, 1992).

man et Currie, 1980) ou téléoporphèse (Chilliard, com pers), ne semblent pas avoir fait l'objet, comme la précédente, d'approche théorique. En outre, elles n'ont été que rarement prises en compte dans les modèles de la nutrition. Baldwin *et al* (1987) ont ainsi supposé que le niveau de lipolyse basale d'une vache laitière dépendait de la quantité de lipides dans l'organisme, considérée comme un paramètre S_i de l'équation (5). Compte tenu de l'intensité des processus de synthèse au sein des organismes des animaux d'élevage, un effort important devra être entrepris pour modéliser les régulations d'homéorhèse sous-jacentes. Ces systèmes de régulation sont extrêmement complexes et il convient

Tableau I. Équations différentielles des systèmes de régulation homéostatique du glucose (1).

$$\frac{d \text{ (GLUCOSE)}}{dt} = \text{GLTD} + \text{PGLO} + \text{IJGLO} - \text{UTOX} - \text{UTIS} - \text{UTMA}$$

$$\frac{d \text{ (INS 1)}}{dt} = \text{SINS} + \text{IJINS} - k_{21} \cdot \text{INS 1} + k_{12} \cdot \text{INS 2}$$

$$\frac{d \text{ (INS 2)}}{dt} = k_{21} \cdot \text{INS 1} - k_{12} \cdot \text{INS 2} - k_{02} \cdot \text{INS 2}$$

$$\frac{d \text{ (GLUCA 1)}}{dt} = \text{SGLA} - \text{IJGLA} + h_{12} \cdot \text{GLUCA 2} - h_{21} \cdot \text{GLUCA 1}$$

$$\frac{d \text{ (GLUCA 2)}}{dt} = h_{21} \cdot \text{GLUCA 1} - h_{12} \cdot \text{GLUCA 2} - h_{02} \cdot \text{GLUCA 2}$$

(1) Voir la figure 2 pour la représentation des abréviations.

donc de chercher à les simplifier en respectant leurs effets principaux. Ainsi, l'évolution des principales caractéristiques zootechniques et nutritionnelles des femelles de ruminant sur une lactation peut être simulée (Sauvant, Phocas, non publié) en couplant :

– un système régulateur, ou système de décision, à 2 variables d'état constituées par 2 hormones théoriques, de mobilisation et d'anabolisme. Ces 2 hormones sont couplées de façon antagoniste et l'hormone de mobilisation décroît après la mise-bas selon un processus du 1^{er} ordre (Neal et Thornley, 1983);

– un système nutritionnel, ou système opérant, comprenant 7 variables d'état : 2 compartiments tissulaires (lipides, protéines) et 5 compartiments métaboliques extracellulaires (glucose, acétate, acides gras libres, triglycérides, acides aminés).

L'existence des régulations d'homéostasie et d'homéorhèse montre que le système opérant de la nutrition dépend en fait des 2 systèmes décisionnels correspondants. Ces systèmes sont eux-mêmes en interrelations et présentent, selon l'état physiologique, des poids respectifs variables dans la partition des nutriments. Ainsi, chez l'organisme à l'entretien, le système d'homéostasie gère l'essentiel des métabolismes tandis que, pour l'organisme en production, le système d'homéorhèse acquiert un certain degré de priorité. L'accroissement de la résistance à l'insuline observée chez les animaux en lactation (Debras *et al*, 1989) constitue une illustration de ce phénomène. Les interactions entre ces 2 systèmes décisionnels de la nutrition focalisent les recherches en raison de leur rôle essentiel dans la partition des nutriments. Par contre, elles n'ont, à notre connaissance, pas encore été l'objet de modélisation.

LES MODÈLES D'APPLICATION ET DE RECHERCHE

Étant donné que les recherches en nutrition s'étendent entre des préoccupations appliquées et fondamentales, il importe de s'interroger sur une éventuelle spécificité des modèles en fonction de ces préoccupations. On distingue en effet parfois des modèles dits «d'application» et des modèles dits «de recherche». Les modèles d'application (ou de développement, ou de prévision) sont conçus en fonction des utilisateurs d'une recherche; ils sont en général spécifiques d'un type d'animal. Les systèmes d'unités d'alimentation font partie de ces modèles; ils ont été créés sur la base de connaissances nutritionnelles pour rechercher une adéquation entre les apports et les besoins alimentaires. Ces systèmes ont été progressivement améliorés pour permettre de prévoir avec de plus en plus de précision les apports alimentaires à effectuer en fonction des dépenses. Le progrès en la matière a en particulier consisté à mieux définir les coefficients stoechiométriques associés aux grandes fonctions; on connaît ainsi précisément les valeurs des rendements de l'utilisation de l'énergie des nutriments pour l'entretien, la sécrétion lactée, l'engraissement, etc. À l'avenir, comme cela a été évoqué en introduction, il semble que le sens classique du raisonnement, allant des dépenses aux apports, devra être inversé pour permettre de tenir compte des différentes lois de réponses des organismes aux apports alimentaires quantitatifs et qualitatifs.

Cette nouvelle conception de l'alimentation passe par l'intégration des phénomènes d'interactions intervenant au niveau des 2 principaux maillons de l'utilisation des aliments, la digestion des constituants du repas et l'utilisation métabolique des

nutriments, et il est clair que cette intégration fera de plus en plus appel à des modèles. Il est donc vraisemblable que la plupart des futures unités d'alimentation correspondront, si leur nécessité demeure ressentie, à des flux de nutriments absorbés à travers la paroi du tube digestif associés à 2 modèles, l'un digestif et l'autre métabolique. Il est probable que ces approches rendent progressivement obsolète le concept et l'emploi d'unités énergétiques alimentaires qui, en fait, somment des flux de nutriments ayant des significations et des devenir physiologiques divers. À ces 2 modèles, digestif et métabolique, devra s'associer un modèle de régulation de l'ingestion.

Les modèles de recherche ont pour but d'accompagner et de soutenir la mise à jour de connaissances nouvelles. Ils sont, de ce fait, plutôt focalisés sur des fonctions ou des phénomènes de régulation particuliers (Gill, 1986; Gill et Beever, 1988). Ces modèles sont de nature mécaniste par rapport à un système plus englobant (organe, organisme, etc); ils permettent de resituer l'impact des phénomènes observés sur les propriétés du (ou des) système(s) immédiatement englobant(s). Dans ce contexte, expérimentation et modélisation ne se substituent pas mais doivent être associées au sein d'une boucle de rétroaction «positive». En effet, d'une part, les connaissances nouvelles permettant d'améliorer les modèles proviennent des expérimentations et, d'autre part, de bons modèles doivent notamment permettre de mettre en place les expérimentations les plus pertinentes vis-à-vis des objectifs du travail en cours.

LA VALIDATION DES MODÈLES

Deux types de validation des modèles peuvent être distingués. La validation in-

terne correspond à un jugement porté indépendamment de référentiels externes : elle consiste en particulier à vérifier la consistance, c'est-à-dire l'absence de contradiction logique, mathématique ou conceptuelle du modèle. La validation interne comprend également l'étude de la stabilité et de la sensibilité du modèle aux variations des paramètres qui le constituent. La validation externe d'un modèle consiste principalement à vérifier qu'il est capable de retrouver des résultats observés dans des contextes expérimentaux non pris en compte pour l'élaborer. L'analyse des modèles publiés en nutrition animale indique que le premier type de validation n'a été que rarement pratiqué (Black *et al*, 1983; Baldwin *et al*, 1987; Demment et Greenwood, 1988), tandis que la validation externe n'est en général pas conduite de façon satisfaisante. En effet, pour les modèles empiriques, la démarche la plus fréquente a consisté à ajuster un ensemble de données expérimentales et à considérer l'équation ainsi obtenue comme une loi à caractère universel. Les progrès réalisés au cours des dernières années avec ce type de modèle concernent en particulier le fait que leur élaboration se fait à partir de bases de données expérimentales de plus en plus larges, ce qui présente l'intérêt d'accroître le caractère de généralité et d'intégrer l'existence de certaines causes de variation du modèle (Ramangasoavina et Sauvant, 1992). Les modèles mécanistes publiés en nutrition incorporent en général des données bibliographiques nombreuses et variées; cependant, ils n'ont été le plus souvent validés qu'à l'aide des résultats d'une ou 2 publications. Or, il semble indispensable de valider de tels modèles sur une base informationnelle beaucoup plus large de manière à pouvoir, d'une part, mieux identifier et tester des biais par rapport à des lois biologiques générales et, d'autre part, obtenir

un minimum d'explication de ces biais grâce à la prise en compte d'informations complémentaires au sein de la base (Hyer *et al*, 1991; Illius et Gordon, 1991).

CONCLUSION

La modélisation systémique n'est sans doute pas source de révolution dans le secteur des sciences de la nutrition. Cependant, choisir délibérément d'étudier et de quantifier la complexité des systèmes nutritionnels et régulateurs associés au lieu de vouloir l'éliminer constitue une démarche encore peu appliquée. Compte tenu du contexte actuel de l'approfondissement des investigations et de la prolifération des connaissances analytiques dans un domaine de préoccupations qui demeurent principalement finalisées vers l'organisme de l'homme ou de l'animal d'élevage, il semble que l'usage pertinent de la modélisation systémique constitue, par sa nature intégrative et évolutive, un complément méthodologique indispensable. Elle devrait ainsi permettre d'assurer la cohérence, la compatibilité et même la potentialisation entre les pôles les plus finalisés et les plus cognitifs des recherches en nutrition.

RÉFÉRENCES

- Atkins GL (1973) *Modèles à compartiments multiples pour les systèmes biologiques*. Gauthier-Villars, Paris
- Baldwin RL, Koong LG (1979) Mathematical modelling in analysis of ruminant digestive function: philosophy methodology and application. In: *Digestive physiology and metabolism in ruminants* (Y Ruckebush, P Thivend, eds) MTP Press
- Baldwin RL, Crist K, Waghorn G, Smith NE (1981) The synthesis of models to describe metabolism and its integration. *Proc Nutr Soc* 40, 139-145
- Baldwin RL, France J, Beever E, Gill M, Thornley JH (1987) Metabolism of the lactating cow, I. Animal elements of a mechanistic model. *J Dairy Res* 54, 77-105 et 133-145
- Bauman DE, Currie WB (1980) Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *J Dairy Sci* 63, 1514
- Black JL, Beever DE, Faichney CJ, Howarth BR, Mc Graham N (1981) Stimulating of the effects of rumen function of the flow of nutrients from the stomach of sheep; description of a computer program. *Agric Syst* 6, 196-219
- Bowen JR, Acrivos A, Oppenheim AK (1968) Singular perturbation refinement to quasi steady state approximation in chemical kinetics. *Chem Eng Sci* 18, 177-181
- Brossier J, Vissac B, Le Moigne JL (1990) *Modélisation systémique et systèmes agraires*. INRA-Publications, Paris-Versailles, 366 p
- Christiansen LA, Hevesey G, Lomholt S (1924) Recherche par une méthode radiochimique sur la circulation du bismuth dans l'organisme. *CR Séance Acad Sci (Paris)* 178, 1324
- Cobelli C, Federspil G, Pacini G, Salvan A, Scandellari C (1982) An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math Biosci* 58, 27-60
- Debras E, Grizard J, Aina E, Tesseraud S, Champredon C, Arnal M (1989) Insulin sensitivity and responsiveness during lactation and dry period in goats. *Ann Physiol Soc* 256, E 295-E 302
- Delattre P (1971) *Système, structure, fonction, évolution*. Maloine, Paris
- Demment NW, Greenwood GB (1988) Forage ingestion: effects of sward characteristics and body size. *J Anim Sci* 66, 2380-2392
- Dulphy JP, Faverdin P, Nicol D, Bocquier F (1987) Révision du système des unités d'encombrement (UE). *Bull Techn CRVZ, Theix, INRA* 70, 35-48
- Durand D (1983) *La systémique*. PUF, Paris. Coll «Que sais-je?»
- France J, Thornley JHM (1984) *Mathematical models in agriculture*. Butterworths & C°, Londres
- Gill M (1986) Dynamics models, their use in understanding and predicting nutrient response, *Proc Nutr Soc* 45, 221-229

- Gill M, Beever DE (1988) Mechanistic models and their future use in the prediction of response in lactating cows. In: *Modelling of livestock production systems*. Kluwer AC, Pub, EEC, Londres, 67-74
- Grizard J, Champredon C, Aina E, Sornet C, Debras E (1988) Metabolism and action of insulin and glucagon in goat during lactating and dry period. *Horm Metabol Res* 20, 71-76
- Hyer JC, Otjen JW, Galyean ML (1991) Development of a model to predict forage intake by grazing cattle. *J Anim Sci* 69, 827-835
- Illius AW, Gordon IJ (1991) Prediction of intake and digestion in ruminant by a model of rumen kinetics integrating animal size and plant characteristics. *J Agric Sci Camb* 116, 145-157
- Jarrige R, Journet M, Vérité R (1978) Azote. In: *Alimentation des ruminants*, INRA, Versailles, 89-129
- Jolivet E (1983) *Introduction aux modèles mathématiques en biologie*. Masson, Paris, 151 p
- Lebreton JD, Millier C (1982) *Modèles dynamiques déterministes*. Masson, Paris
- Legay JM, Jolivet E, Tomassone R (1979) *Bio-métrie et Biologie cellulaire*, SFB-INRA, 241 p
- Le Moigne JL (1978) *La théorie du système général*, PUF, Paris
- Le Moigne JL (1990) *La modélisation des systèmes complexes*. Bordas, Paris
- Lesourne J (1976) *Les systèmes du destin*. Dalloz, Paris
- Magot T, Champarnaud G (1990) *La modélisation des métabolismes*. Masson, Paris, 324 p
- May RM (1991) Le chaos en biologie. *Recherche* 22, 589-598
- Monod J (1942) Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Herman, Paris, 210 p
- Neal HD, Thornley JHM (1983) The lactation curve in cattle: a mathematical model of the mammary gland. *J Agric Camb* 101, 389-400
- Okamoto M, Hayashi K (1984) Homeostatic capability of rate-sensitive feedback system: mathematical model. *Am J Physiol* 247, R 927-R 931
- Phillipson PE (1982) Analytical solution of coupled non linear rate equations. I. Michaelis – Menten kinetics. *Biophys Chem* 16, 173-179
- Ramangasoavina B, Sauvant D (1992) Validation comparée de trois modèles de digestion ruminale pour prédire les flux azotés duodénaux microbiens. 7^e Journées des Recherches sur l'Alimentation et la Nutrition des Herbivores. *Ann Zootech* (à paraître)
- Sauvant D (1988) La modélisation de la digestion dans le rumen (revue). *Reprod Nutr Dev* 28, 33-58
- Sauvant D, Grizard P (1992) Base d'élaboration d'un modèle de régulation du métabolisme du glucose. *Ann Zootech* (sous presse)
- Sauvant D (1991) Validation of a model of urea metabolism connected with the PDI system. Proc 6th Symp Protein metabolism and Nutrition, EAAP Pub n° 59, 361-363
- Schauer M, Heinrich R (1983) Quasi-steady state approximative in the mathematical modeling of biochemical reaction network. *Math Biosci* 65, 155-170
- Spedding CRW (1988) General aspect of modeling and its application in livestock production. In: *Modelling of livestock production systems*. Kluwer AC Pub, EEC, Londres, 3-13
- Bertalanffy L (von) (1973) Théorie générale des systèmes. Dunod, Paris (Version française d'un ouvrage publié en 1968)
- Yates FE (1982) Systems analysis of hormone action. In: *Biological regulation and development*, vol 3A, ed Plenum, New-York