

# Déplacement de rythme par stimulation intermittente du modèle des oscillations de la protéine PER chez la *Drosophile*

## Period shift induction by intermittent stimulation in the *Drosophila* model of PER protein oscillations

par Daniel CLAUDE\* et Jean CLAIRAMBAULT\*\*

\* Université Paris XI, Laboratoire des Signaux et Systèmes, et INRIA - Rocquencourt;  
E-mail : Daniel.Claude@lss.supelec.fr

\*\* Université Paris VIII et INRIA - Rocquencourt;  
E-mail : Jean.Clairambault@inria.fr

### *résumé et mots clés*

Les oscillations circadiennes de la protéine PER chez la *Drosophile* ont été récemment décrites par A. Goldbeter à l'aide d'un modèle non linéaire de dimension 5. Ce modèle a la particularité d'associer à un unique paramètre, représentant le taux de dégradation maximum de la protéine PER, différents mutants de *Drosophile*, caractérisés, entre autres, par des périodes endogènes de production de la protéine PER différentes de celle de l'insecte sauvage. Faute de thérapie génique, nous modifions un autre paramètre qui, lui, semble accessible, au moins en théorie, et qui représente le taux de traduction de l'ARN-messager en la forme non phosphorylée de la protéine PER. Au plan du paradigme, l'idée sous-jacente est d'utiliser les schémas d'administration usuels en pharmacocinétique pour déplacer le rythme endogène des différents mutants afin d'obtenir un rythme résultant proche du rythme endogène de l'insecte sauvage. De plus, dans le dessein d'obtenir une loi de commande, qui bien qu'elle soit en boucle ouverte, possède des qualités de robustesse vis-à-vis des erreurs en amplitude, en phase et en période, nous montrons qu'une solution consiste à utiliser un schéma d'administration intermittent périodique, activateur ou inhibiteur, à même de réaliser un entraînement 1-1 du modèle. Ceci suggère comment dans d'autres contextes, certaines pathologies associées à une modification de rythmes pourraient être traitées par l'administration périodique d'agents pharmacologiques spécifiques.

Oscillations, cycle limite, entraînement, stimulation périodique intermittente, chronothérapie, systèmes non linéaires, commande de systèmes.

### *abstract and key words*

PER protein circadian oscillations in *Drosophila* have been described by A. Goldbeter according to a 5-dimensional model, which includes the possibility of genetic mutation described by changing *one* parameter, the maximum degradation rate of the PER protein. Assuming in mutant *Drosophilæ* unreachability of this parameter, we modify *another* parameter, the translation rate between the mRNA and the non phosphorylated form of PER protein, by periodic intermittent activation or inhibition. We show how such modification, mimicked in the model by on/off periodic, piecewise constant, enhancement or lowering of this parameter allows locking of the period of oscillations, exactly at, or near, a prescribed frequency. This suggests how, in a different context, some diseases might be corrected by using pharmacological agents according to specific periodic delivery schedules.

Oscillations, limit cycle, frequency shift, periodic intermittent stimulation, chronotherapy, nonlinear systems, control Theory.

# 1. introduction

Les systèmes biologiques sont par nature non linéaires et présentent souvent à l'observation des comportements périodiques stables. En particulier, des rythmes circadiens ont été observés chez bien des végétaux, des animaux et chez l'homme [1, 3, 8, 9, 13, 14, 15, 16]. Certaines pathologies, dénommées « dynamical diseases » par L. Glass *et al.* [2], sont associées à une altération de rythmes qui peut résulter d'une mutation génétique ayant pour effet de modifier certaines oscillations biochimiques et certains rythmes cellulaires [8], comme c'est le cas chez la Drosophile. Dans des articles antérieurs [5, 6] et dans un contexte biologique différent, l'un des auteurs avait déjà montré comment déplacer le comportement d'un système pathologique pour le rapprocher d'un comportement physiologique, mais la réalisation effective des lois de commande trouvées n'avait pas été considérée sous l'angle de la pharmacocinétique appliquée. Dans cet article, nous privilégions le point de vue inverse. Nous cherchons comment déplacer le rythme endogène altéré de production de la protéine PER chez un mutant de la Drosophile pour le rapprocher du rythme de l'insecte « sauvage », considéré comme « normal » et dans ce dessein nous utilisons des schémas d'administration usuels en pharmacocinétique appliquée.

## 2. le modèle

Dans un article récent [7], A. Goldbeter a proposé un modèle pour représenter les oscillations circadiennes de la protéine PER chez la Drosophile. Ce modèle biochimique décrit le cycle de production et de dégradation des différentes formes, phosphorylées ou non, de la protéine PER et de ses précurseurs nucléaires. Ce modèle est donné par le système d'équations différentielles suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM}{dt} = v_s \frac{K_1^n}{K_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M} \\ \frac{dP_0}{dt} = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} \\ \frac{dP_1}{dt} = V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \frac{dP_2}{dt} = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \phantom{\frac{dP_2}{dt}} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\ \frac{dP_N}{dt} = k_1 P_2 - k_2 P_N \end{array} \right. \quad (1)$$

où les variables  $M$ ,  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_N$ , désignent respectivement PER mRNA, PER non phosphorylée, PER phosphorylée, PER biphosphorylée et PER nucléaire.

Les valeurs paramétriques du modèle sont issues de [7].

Le comportement oscillatoire du cycle de production de la protéine PER peut être illustré par un portrait de phase dans le plan  $(M, P_t)$  où  $P_t = P_0 + P_1 + P_2 + P_N$ . Le régime permanent est donné par une courbe fermée représentant un cycle limite stable (cf. [8]). Les mutations du gène *per* ont pour conséquence de modifier la période endogène circadienne du régime permanent de  $P_t$ . La Drosophile non mutante (Drosophile « sauvage ») et les différentes mutantes sont caractérisées par des valeurs différentes du paramètre  $v_d$  ( $v_d = 1,6 \mu\text{Mh}^{-1}$  pour la Drosophile sauvage, correspondant à un rythme endogène de production de la protéine PER avec une période de 23,71 heures;  $v_d = 2 \mu\text{Mh}^{-1}$  pour la Drosophile mutante *per<sup>l</sup>*, de période endogène longue égale à 28,5 heures;  $v_d = 0,5 \mu\text{Mh}^{-1}$  pour la Drosophile mutante *per<sup>T</sup>*, de période endogène ultracourte égale à 16 heures), les autres paramètres ayant la même valeur quel que soit le mutant.

## 3. la commande

Chacun des mutants *per<sup>T</sup>* et *per<sup>l</sup>* admet un cycle limite spécifique (voir la Figure 1) et l'objectif recherché est de déplacer, à l'aide d'une commande adéquate, le cycle limite d'un mutant pour le rapprocher autant que possible de celui du rythme de la Drosophile sauvage, considéré comme « normal ». En ayant à l'esprit une possible application en pharmacocinétique appliquée, grâce à un schéma d'administration quotidien le plus régulier possible, il semble judicieux de ramener la période du rythme endogène des mutants à 24 heures.

Nous supposons que le paramètre  $v_d$  représente une composante « génétique » du modèle et ne peut être modifié par aucun moyen pharmacologique ou physico-chimique. Faute de thérapie génique, seule une action à un autre niveau du système peut être envisagée. Or, les paramètres  $v_s$  et  $k_s$  du système (1) sont des paramètres accessibles à la commande. Cependant, une commande agissant sur le paramètre  $v_s$  étant beaucoup plus sensible aux erreurs et aux incertitudes, seule une action sur  $k_s$  a été considérée.

Ainsi, en première intention, le but de la commande sur le système non linéaire (1) est d'obtenir, grâce à une modification adéquate du paramètre  $k_s$ , un rythme endogène proche de 24 heures pour chacun des mutants *per<sup>T</sup>* et *per<sup>l</sup>* de la Drosophile. Ensuite, si possible, la commande a aussi pour objectif d'obtenir que les phases (pic et creux de production totale de la protéine PER, comptés à partir de zéro et modulo 24 heures) et les amplitudes des oscillations des différentes variables dynamiques du modèle commandé de chaque mutante de Drosophile soient aussi proches que possible des valeurs observées dans le modèle de la Drosophile non mutante.

## 4. les résultats

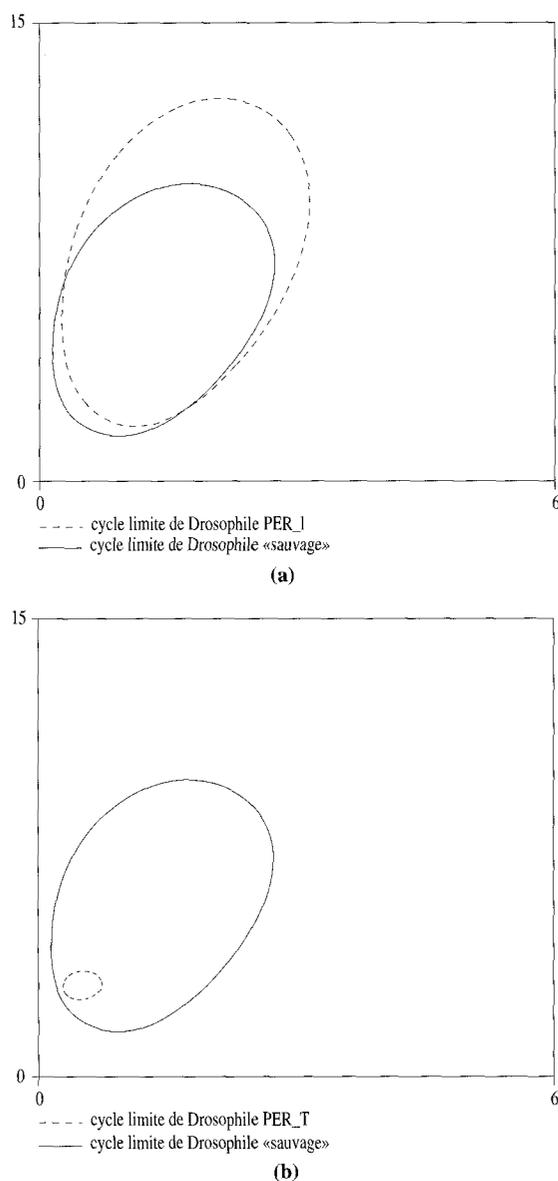


Figure 1. – a) (haut) : le cycle limite de la Drosophile mutante  $per^l$  comparé au cycle limite de la Drosophile sauvage dans le plan  $(M, P_t)$ ; b) (bas) : ditto, pour la Drosophile mutante  $per^T$ .

Compte tenu des indications précédentes, on envisage différents types de commande correspondant à des schémas d'administration pris sur une durée de vingt-quatre heures et décrits par trois modes usuels en pharmacocinétique appliquée :

- la perfusion continue,
- le bolus (le bolus pouvant être assimilé à une élévation instantanée de la concentration),
- la perfusion intermittente de durée strictement inférieure à 24 heures.

De plus, nous cherchons une loi de commande, qui bien qu'elle soit en boucle ouverte, possède des qualités de robustesse vis-à-vis des erreurs en amplitude, en phase et en période.

Le système d'équations différentielles (1) a été intégré numériquement à l'aide du logiciel public SCILAB (scilab@inria.fr). L'objectif de la commande étant de voir assez rapidement apparaître une convergence vers un cycle limite, la durée totale d'intégration a été en général prise égale à 216 heures (9 jours). Pour chacun des mutants ( $per^T$  et  $per^l$ ), deux ensembles de conditions initiales ont été considérés : l'un correspondant à la valeur maximale (pic) atteinte par la protéine PER totale  $P_t$ , pour le cycle limite non contrôlé, l'autre associé à sa valeur minimale (creux).

Les stimulations activatrices ou inhibitrices sur le paramètre  $k_s$  ont été obtenues en ajoutant ou en retranchant à la valeur basale  $k_s = 0,78 \text{ h}^{-1}$  des valeurs constantes prises entre 0,2 et  $2,0 \text{ h}^{-1}$  pour une stimulation activatrice et entre  $-0,2$  et  $-0,7 \text{ h}^{-1}$  pour une stimulation inhibitrice.

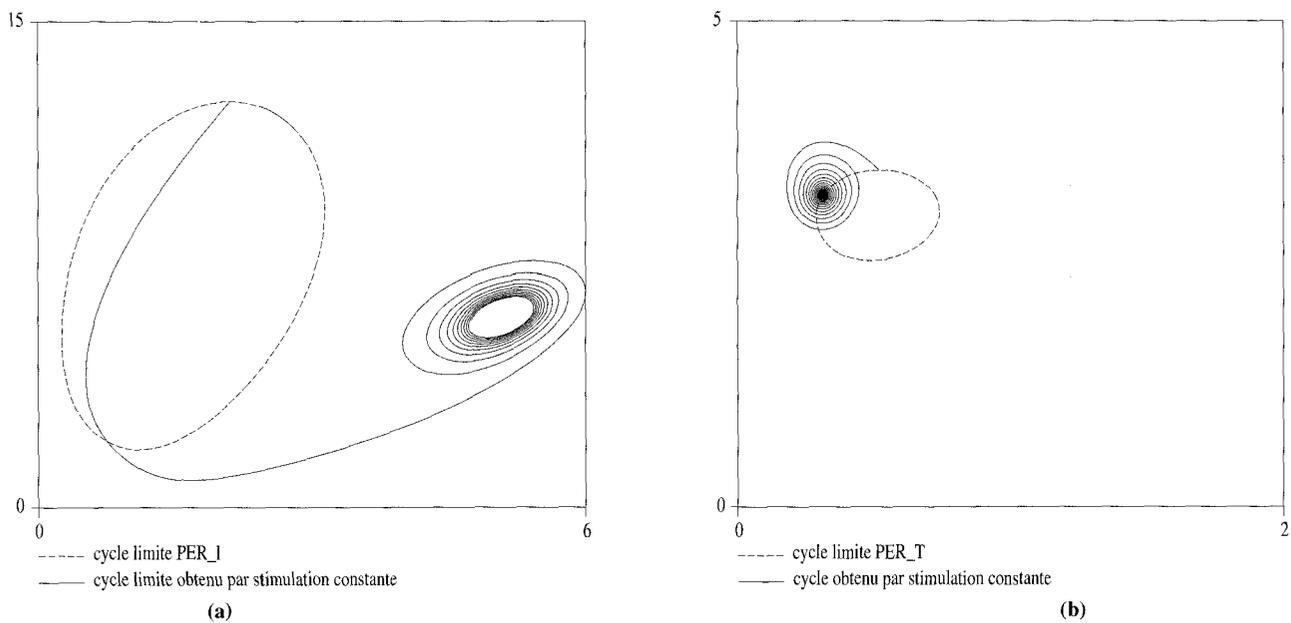
Comme indiqué au paragraphe précédent, trois types de schémas d'administration ont été appliqués : des stimulations constantes, des bolus quasi-instantanés de durée brève (3 ou 6 minutes) répétés toutes les 24 heures, des stimulations intermittentes appliquées avec une période de 24 heures et d'une durée effective de 1, 2, 3, 4, 6, 8 ou 12 heures.

Aucun des deux premiers schémas d'administration, par stimulation constante et par bolus, ne permettant d'atteindre l'objectif de ramener d'une façon robuste la période de variation de la protéine PER chez chacun des mutants à 24 heures (cf. figure 2a et 2b), des stimulations périodiques intermittentes ont été utilisées. On constate alors que pour les deux mutants et aussi bien dans le cas d'une stimulation activatrice que dans celui d'une stimulation inhibitrice, on est à même d'obtenir un bon entraînement à la période prescrite de 24 heures pour des zones particulières d'amplitude du stimulus et du temps effectif de stimulation. L'existence de telles zones (et pas seulement des valeurs bien définies) assure une robustesse naturelle aux schémas de commande par stimulation intermittente vis-à-vis des erreurs de période, d'amplitude, de durée de stimulation et de phase initiale (pic ou creux ou autre).

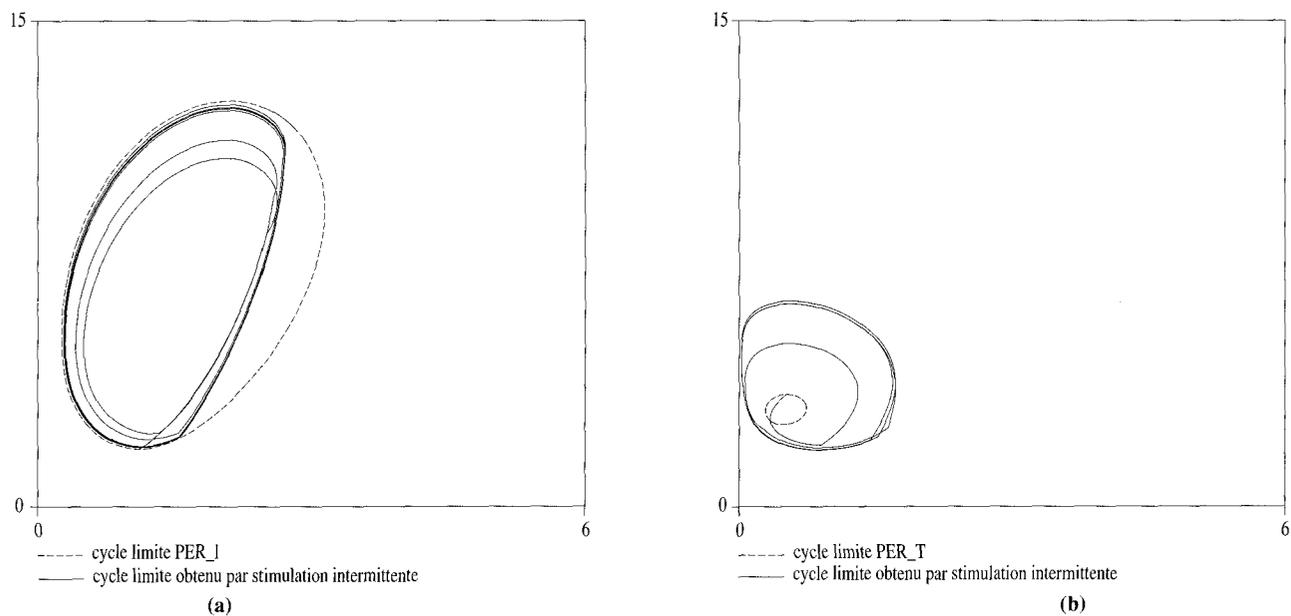
Nous donnons dans les tableaux 1 et 2 des bornes inférieures et supérieures pour les valeurs ajoutées ou retranchées à  $k_s$  et qui conduisent à un entraînement rapide avec un bon transitoire. On définit ainsi des intervalles que nous parcourons par pas de 0,1 préférentiellement puisque l'objectif est toujours de trouver des lois de commande robustes. À l'extérieur de ces intervalles, on peut observer des comportements variés allant du maintien de la période initiale du mutant à des doublements apparents de période, jusqu'à des comportements transitoires de type chaotique.

Pour  $per^l$  (voir figure 3a et tableau 1), les stimulations activatrices montrent des résultats supérieurs aux stimulations inhibitrices, avec un bon entraînement 1-1, un cycle limite contrôlé d'amplitude satisfaisante et des transitoires rapides et d'amplitudes équivalentes à celles qui sont obtenues en régime permanent sur le cycle limite. Enfin, à part le cas des durées de stimulation les

## Déplacement de rythme par stimulation



**Figure 2.** – a) (gauche) : le cycle limite de la *Drosophile* mutante  $per^l$ , contrôlé par une stimulation inhibitrice constante d'amplitude  $-0,5 h^{-1}$  dans le plan  $(M, P_t)$ ; b) (droite) : le cycle limite de la *Drosophile* mutante  $per^T$ , contrôlé par une stimulation activatrice constante d'amplitude  $0,5 h^{-1}$  dans le plan  $(M, P_t)$ .



**Figure 3.** – a) (gauche) : le cycle limite de la *Drosophile* mutante  $per^l$ , contrôlé par une stimulation intermittente activatrice d'amplitude  $0,4 h^{-1}$ , de durée d'exposition 6 h et de condition initiale le creux de  $P_t$ , dans le plan  $(M, P_t)$ ; b) (droite) : le cycle limite de la *Drosophile* mutante  $per^T$ , contrôlé par une stimulation intermittente inhibitrice d'amplitude  $0,4 h^{-1}$ , de durée d'exposition 8 h et de condition initiale le pic de  $P_t$ , dans le plan  $(M, P_t)$ . Dans les deux cas, un entraînement 1-1 parfait est obtenu et le cycle limite contrôlé a bien une période de 24 heures.

plus longues (8 ou 12 heures), on remarque de meilleurs transitoires, en amplitude et en durée, si on initialise la commande à l'instant du pic plutôt qu'à celui du creux de production de la protéine PER totale  $P_t$  chez le mutant  $per^l$ .

Pour la *Drosophile* mutante  $per^T$  (voir figure 3b et tableau 2), au contraire, les stimulations intermittentes inhibitrices donnent de

meilleurs résultats que les stimulations activatrices. L'initialisation de la commande au pic donne en général de meilleurs résultats qu'au creux, avec des transitoires bien plus courts et les amplitudes des oscillations des transitoires et des régimes permanents sont assez proches de celles qui sont observées sur le modèle de la *Drosophile* sauvage.

Tableau 1a et 1b. – Stimulation périodique avec une période de 24 h appliquée sur le mutant *per<sup>l</sup>*. Durée d'exposition versus amplitude de la stimulation activatrice (valeurs positives) ou inhibitrice (valeurs négatives) dans le cas d'un entraînement 1-1 de bonne qualité.

1 h	-	-	-	-	-	1,5	2
2 h	-	-	-	0,7	1	1,5	-
3 h	-	-	-	0,7	1	-	-
4 h	-	-	0,5	0,7	1	-	-
6 h	0,3	0,4	0,5	0,7	-	-	-
8 h	0,3	0,4	0,5	-	-	-	-
12 h	0,3	0,4	-	-	-	-	-

(a)

1 h	-	-	-	-	-	-	-
2 h	-	-	-	-	-	-	-
3 h	-	-	-	-	-	-	-
4 h	-	-	-	-	-	-0,7	-
6 h	-	-	-	-0,5	-0,7	-	-
8 h	-	-0,35	-0,4	-0,5	-0,7	-	-
12 h	-0,3	-0,35	-0,4	-	-	-	-

(b)

Tableau 2a et 2b. – Stimulation périodique avec une période de 24 h appliquée sur le mutant *per<sup>T</sup>*. Durée d'exposition versus amplitude de la stimulation activatrice (valeurs positives) ou inhibitrice (valeurs négatives) dans le cas d'un entraînement 1-1 de bonne qualité.

4 h	-	-	-	4 h	-	-	-	-0,6
6 h	-	-	2	6 h	-	-0,45	-0,5	-
8 h	-	1,5	2	8 h	-0,4	-0,45	-	-
12 h	1,2	1,5	-	12 h	-0,4	-0,45	-	-

(a)

(b)

## 5. discussion

Il n'a pas été possible d'obtenir que le cycle limite commandé ait une période de 24 heures, sinon d'une façon non robuste, lorsque les stimulations étaient soit constantes, soit formées de bolus périodique de période 24 heures. En effet, il est connu que suivant l'amplitude du changement permanent d'un paramètre, on observe, soit une déformation du cycle limite et par conséquent un décalage de la période, soit même une bifurcation du système dynamique. De plus, dans une zone paramétrique donnée, l'ensemble des valeurs paramétriques qui conduisent à une période fixée du cycle limite est un ensemble de mesure nulle ne pouvant donc permettre une commande robuste. Il était donc

normal de ne pas trouver une commande par stimulation constante. Quant aux bolus, ils produisent usuellement des décalages de phase (cf. [16]) et l'application d'un bolus périodique sur un système admettant un cycle limite fortement attracteur ne pouvait, elle non plus, conduire au fort décalage de période nécessaire pour passer de 16 h à 24 h ou de 28,5 h à 24 h.

L'utilisation de l'entraînement pour obtenir la période souhaitée restait donc la seule possibilité à prendre parmi les divers schémas retenus. L'existence de zones d'entraînement permet alors d'assurer la robustesse cherchée vis-à-vis des erreurs de période, d'amplitude, de durée de stimulation et de phase initiale (pic ou creux ou autre). De plus l'examen des zones d'entraînement suggère la possibilité d'une « loi des aires », qui amènerait, dans le cadre de la pharmacocinétique appliquée, à définir une dose journalière d'une substance activatrice ou inhibitrice de la réaction sur laquelle on souhaite intervenir. Sous cette hypothèse, on obtiendrait l'entraînement 1-1 cherché seulement dans le cas où la dose délivrée sur 24 h (définie ici comme le produit de l'amplitude par la durée de la stimulation) appartiendrait à un « intervalle d'efficacité ».

Le fait de commencer la stimulation au pic ou au creux donne souvent le même entraînement, mais avec des transitoires parfois bien différents et l'on peut observer dans certains cas des transitoires très longs ou très perturbés suivant l'initialisation (pic ou creux).

Ainsi, seul un choix attentif de la commande définie par l'amplitude du stimulus, activateur ou inhibiteur, la durée de la stimulation et des conditions initiales adéquates, peut conduire à un entraînement à la fréquence prescrite de 24 heures. Mais, une fois que la dose journalière est bien adaptée, on peut remarquer qu'il reste encore la possibilité, pour une même dose journalière, de jouer sur l'amplitude ou la durée pour réaliser aussi un décalage de phase. Par exemple, pour la *Drosophile* mutante *per<sup>l</sup>*, on obtient un bon entraînement pour une dose journalière obtenue avec, soit un stimulus activateur de  $0,8 \text{ h}^{-1}$  durant 3 heures, soit un stimulus activateur de  $0,6 \text{ h}^{-1}$  pendant 4 heures, soit encore un stimulus activateur de  $0,4 \text{ h}^{-1}$  pendant 6 heures, ces stimuli conduisant au pic de  $P_t$  à des temps respectifs de 8,27 h, 8,85 h et 10,27 h, modulo 24 heures, à partir du moment d'initialisation de la commande. En outre, la phase du pic de  $P_t$  sur le cycle limite contrôlé est indépendante du choix de la condition initiale, pic ou creux de  $P_t$ .

## 6. conclusion

Le système de dimension réduite qui modélise la production rythmée de la protéine PER chez la *Drosophile* peut servir de paradigme général à la modélisation de nombreux systèmes biologiques dans lesquels intervient le mécanisme de la synthèse des

protéines. Nous avons montré dans cet article que la détermination d'une dose journalière adaptée permettait de déplacer la période d'un cycle « pathologique » pour la ramener vers la période « physiologique » à l'aide de stimulations intermittentes, activatrices ou inhibitrices, et en agissant sur trois facteurs : la dose totale journalière, la durée d'exposition et l'initialisation de l'administration. L'existence des zones d'entraînement permet en outre d'assurer une robustesse naturelle aux commandes vis-à-vis des erreurs de période, d'amplitude, de durée de stimulation et de phase initiale (pic ou creux ou autre).

La chronothérapie a jusqu'à présent principalement consisté en l'administration rythmée de médicaments dans le dessein d'améliorer la tolérance ou l'efficacité [10, 11]. Cependant, des altérations des rythmes biologiques ont été remarquées dans plusieurs pathologies et en particulier dans le cas de certaines pathologies cancéreuses [4, 12]. Il ne fait aucun doute que des stratégies chronothérapeutiques basées sur le principe de schémas d'administration périodique de substances pharmacologiques devraient pouvoir utiliser les pompes à injection programmable actuelles d'une manière encore plus efficace.

## 7. remerciements

Nous remercions tout particulièrement A. Goldbeter pour ses suggestions concernant le choix des paramètres pouvant être contrôlés et F. Lévi pour ses remarques judicieuses pendant la réalisation de ce travail et la rédaction de l'article.

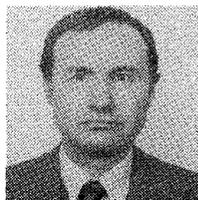
Cette recherche a reçu le soutien du GdR « Automatique ».

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Boissin, J., Canguihem, B. 1998. Les rythmes du vivant. Origine et contrôle des rythmes biologiques. Nathan, Paris.
- [2] Bélair, J., Glass, L., an der Heiden, U., Milton, M. 1996. Dynamical disease : Identification, temporal aspects and treatment strategies of human illness.

### LES AUTEURS

Daniel CLAUDE



Daniel Claude est professeur à l'Université Paris-Sud (Centre Scientifique d'Orsay). Il coordonne le programme de recherche «Modélisation et commande de régulations biologiques» qui associe l'Automatique, la Biologie et la Santé. Ce programme est soutenu par le GdR Automatique du CNRS et par la Direction de la Recherche du MENRT.

- In : Bélair, J., Glass, L., an der Heiden, U., Milton, M., editors. *Dynamical Disease : Mathematical Analysis of Human Illness*. American Institute of Physics Press, USA (Book print of : *Chaos*, 5 (1) : 1-7, 1995).
- [3] Bünning, E. 1973. The Physiological Clock. Circadian Rhythms and Biological Chronometry. *Springer Verlag*, 3rd revised edition.
- [4] Canon, C., Lévi, F. 1992. Immune System in Relation to Cancer. In : Toutou, Y., Haus, E., editors. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. *Springer Verlag*. p. 633-647.
- [5] Claude, D., Nadjar, N. 1994. Nonlinear Adaptive Control of Adrenal-Postpituitary Imbalances and Identifiability Analysis. *Math. Biosciences*, 121 : 155-192.
- [6] Claude, D. 1995. Shift of a limit cycle in biology : From pathological to physiological homeostasia. *Chaos*, 5(1) : 162-166.
- [7] Goldbeter, A. 1995. A model for circadian oscillations in the *Drosophila* period protein (PER), *Proc. R. Soc.Lond.*, B, 261 : 319-324.
- [8] Goldbeter, A. 1996. Biochemical oscillations and cellular rhythms. *Cambridge University Press*. Cambridge, U.K.
- [9] Hartmann, C., Joseph, C., Millet, B. 1998. Biologie et physiologie de la plante. âge chronologique, Âge physiologique et activités rythmiques. *Nathan*, Paris.
- [10] Lévi, F., Zidani, R., Misset, J.-L. 1997. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *The Lancet*, 350(9079) : 681-686.
- [11] Lévi, F. 1997. Chronopharmacology of anticancer agents. In : Handbook of *Experimental Pharmacology*, Vol. : Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Chap. 11 : Cancer Chemotherapy (p. 299-331). P.H. Redfern and B. Lemmer, Eds. *Springer Verlag*.
- [12] Mormont, M.C., Lévi, F. 1997. Circadian-system alterations during cancer processes : a review. *Int. J. Cancer*, 70 : 241-247.
- [13] Sweeney, B.M. 1969. Rhythmic phenomena in plants. *Academic Press*.
- [14] Toutou, Y., Haus, E. (Eds) 1992, 1994. *Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. *Springer Verlag*.
- [15] Vanden Driessche, Th., Guisset, J.-L., Petiau-de Vries, G.M. (Eds) 1996. *Membranes and Circadian Rhythms*. *Springer Verlag*.
- [16] Winfree, A.T. 1980. The geometry of biological time. *Springer Verlag*.

Manuscrit reçu le 5 mars 1999.

Jean CLAIRAMBAULT



Jean Clairambault est professeur agrégé de mathématiques à l'Université Paris VIII. Titulaire d'un doctorat Docteur de 3<sup>e</sup> cycle en mathématiques et d'un doctorat docteur en médecine, il mène des recherches sur la modélisation par systèmes dynamiques en biologie et en médecine, en particulier appliquée au système cardio-vasculaire, à l'INRIA-Rocquencourt, et dans le cadre du programme de recherche «Modélisation et commande de régulations biologiques».