



UNIVERSITE MONTESQUIEU  
BORDEAUX IV



Colloque AFP-SVT – 8 novembre 2011



## Approches déterministes ET stochastiques en SVT *Introduction aux interventions de l'après-midi*

**Yann Lhoste**, maître de conférences en didactique des SVT  
Université Bordeaux 4, IUFM; Universités B2 & B4, LACES  
Université de Nantes, CREN  
yann.lhoste@iufm.u-bordeaux4.fr

# Introduction : expliquer en sciences (1/2)

- Les liens entre explication et modèle
- *« Fournir une explication des phénomènes dans un secteur de la réalité physique, consiste, essentiellement, à en fournir un modèle explicatif. Mais ce qui est “explicatif” dans ces modèles, ce ne sont pas les idées intuitives qui pourraient être associées à certains des concepts : ce sont plutôt les relations structurelles entre les concepts eux-mêmes »* (Garcia, 1973, p. 111).
- *« Les problèmes posés par l’usage du modèle renvoient toujours finalement à des questions fondamentales telle que : “qu’est-ce qu’expliquer pour la science de telle époque ?” Le modèle est un instrument d’intelligibilité »* (Bachelard S., 1979, p. 5).

Garcia R. (1973). L'explication en physique. In *L'explication dans les sciences*. Paris : Flammarion.  
Bachelard S. (1979). Quelques aspects historiques des notions de modèle et de justification des modèles. In P. Delattre & M. Thellier. *Élaboration et justification des modèles*. Paris : Maloine.

# Introduction : expliquer en sciences (2/2)

- Les auteurs font généralement référence au modèle plus qu'au processus de modélisation qui est généralement laissé dans l'ombre. Le modèle pourrait être un moyen de donner à voir une explication se référant à un système complexe. (C'est pour cela qu'un modèle ne peut pas être une simple description du réel).
- Les différents auteurs font référence à deux niveaux de description au sein des modèles et ce sont les relations entre les éléments constitutifs du modèle qui semblent avoir un pouvoir explicatif.

# Une entrée épistémologique (1/2)

- *« Il n'y a pas "dans l'absolu" de bonne explication, mais qu'une explication n'est satisfaisante que dans un contexte particulier : qu'elle est toujours le résultat de choix, qui consistent à définir ce qui doit être expliqué et comment l'expliquer » (Morange, 2005, p. 22).*
- Tous les scientifiques ou philosophes qui s'intéressent au concept d'explication insistent sur l'importance du contexte pour comprendre pourquoi des explications ont pu, à un moment ou à un autre, être considérées comme des explications pertinentes.
- Keller Fox précise que *« la diversité des critères selon lesquels les explications sont jugées peut en grande partie se comprendre en examinant les pratiques locales (les techniques, les instruments et les systèmes expérimentaux) d'une sub-culture scientifique particulière » (2004, p. 14).*

Morange M. (2005). *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*. Paris : Éd. la Découverte.

Keller Fox E. (2004). *Expliquer la vie. Modèles, métaphores et machines en biologie du développement*. Paris : Gallimard.

# Une entrée épistémologique (2/2)

- *Morange parle de polyphonie explicative en biologie « qui ne peut et ne doit être réduite » (2005, p. 17), sans doute parce que la nature n'est pas homogène.*
- *Morange présente trois modes d'explication qui coexistent actuellement dans le champ des sciences de la vie:*
  - *Les explications de type mécaniste;*
  - *Les explications de type darwinienne;*
  - *Les explications de type physique non causal.*
- *Morange insiste sur « la nécessité d'articuler explications fonctionnelles et explications évolutionnistes, sur l'importance de la rencontre actuelle, mais aussi sur les nombreux obstacles à surmonter » (2011, p. 149).*

# Questionnement introductif :

## Le questionnement didactique (1/2)

- La question de l'acculturation aux sciences
- Implique la transformation des façons de penser de parler et d'agir des élèves
- Les élèves entrent en science à partir de certaines façons d'envisager le vivant :
  - Animistes
  - Anthropocentriques
  - Vitalistes

# Questionnement introductif :

## Le questionnement didactique (2/2)

- Le premier registre explicatif dans lequel les élèves arrivent à construire des explications est un **registre mécaniste**.
- Par rapport aux premières façons de comprendre le monde des élèves, ces explications mécanistes permettent une entrée dans une culture scientifique, mais en même temps, **elles peuvent se constituer en obstacle pour d'autres types d'explications**.

# Les programmes

- Même si le problème de l'ontogenèse n'est pas en tant que tel présent dans les programmes du primaire et du secondaire, on peut le trouver présent implicitement dans les thématiques suivantes :
  - Génétique (3<sup>e</sup>, lycée)
  - Immunologie (3<sup>e</sup>, TS)
  - 1<sup>re</sup> S-L : « *De l'oeil au cerveau : quelques aspects de la vision* »



# Des travaux en didactique...

- Embryogenèse : Gobert J. (2010). Métaphore du programme génétique et problématisations de la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire par des élèves de première scientifique. *RDST*, n°1, p. 121-152.
- Génétique : Rumelhard G. (1986). La génétique et ses représentations dans l'enseignement. Paris: Peter Lang; Coquidé, Fuchs Gallezot & Tirard (2011). La génomique. Paris : Vuibert : ADAPT-SNES.
- Immunologie : Aster, 1990, n°10.
- Fonctionnement du système nerveux: Clément P., Mouelhi L. & Abrougui M. (2006). Héritéarisme, béhaviorisme, constructivisme. *Le système nerveux dans les manuels scolaires français et tunisiens. Aster*, n° 42, p.187-222.

# Introduction des interventions (1/2)

## Alain Kuzniac – PU – LDAR P7

- Nécessaire collaboration interdisciplinaire
- Très en retard au niveau historique et dans les classes
- Deux exemples de modélisation :
  - Variolisation à partir des travaux de Bernoulli (1760), Laplace, Duvillard, etc. que Canguilhem a salué (publié bien tardivement en 1988 puis 1994 page 415) de « *séisme épistémologique* » (1994, p. 415).
  - L'établissement d'une corrélation entre des anomalies génitales et la prise d'un médicament (le DES = distilbène) mais à la génération d'avant chez la mère .

## Introduction des interventions (2/2)

**Julie Gobert**, PIUFM – doctorante  
CERSE, U. Caen-Basse-Normandie)

- Questionnement épistémologique principalement par rapport aux approches probabilistes en biologie et en médecine
- Elle va tenter de distinguer *deux lignées théoriques* celle d'un déterminisme strict et celle d'un déterminisme probabiliste à travers notamment P.S. Laplace, Cl. Bernard et Mendel, et d'en dégager des obstacles épistémologiques à une pensée probabiliste.
- Quelles conséquences didactiques?



# COLLOQUE

IUFM de Paris  
10, rue Molitor  
75016 Paris

**AMPHI 2**

**08 Novembre 2011 - 9h30**

**Approches déterministe  
ou stochastique en SVT**

**Conférences/Débats**

# Modèles scientifiques

# Modèle

- **Un modèle est une représentation de la réalité**

# Modèle

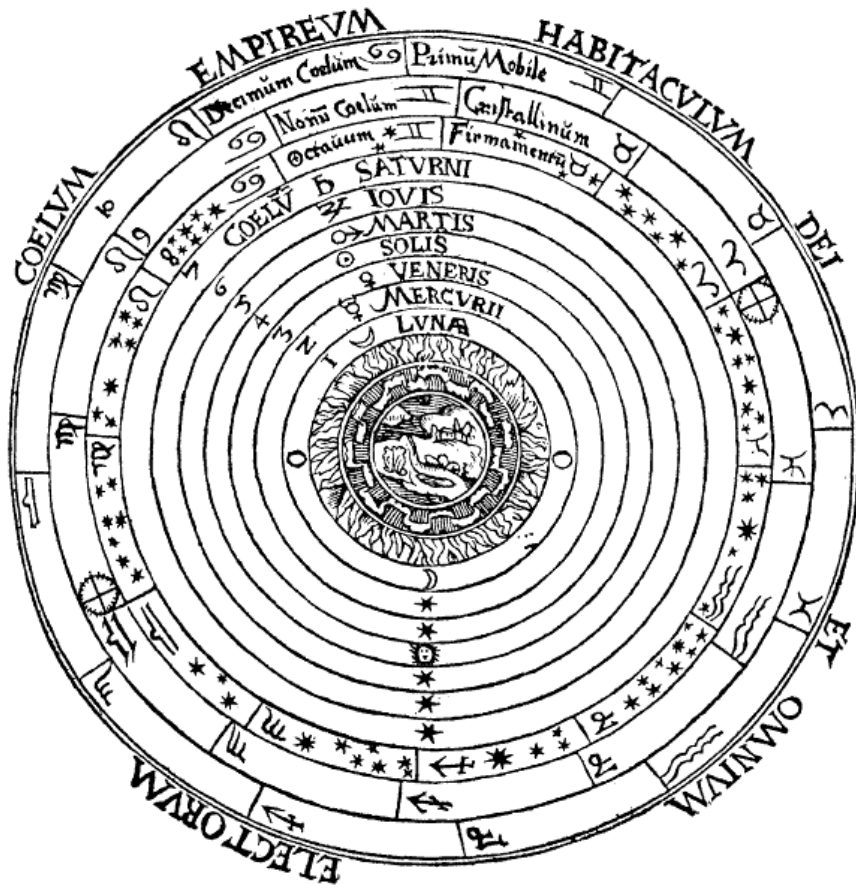
- **Un modèle est une représentation de la réalité**

Le modèle n'est pas le « réel », c'est le réel scientifique.

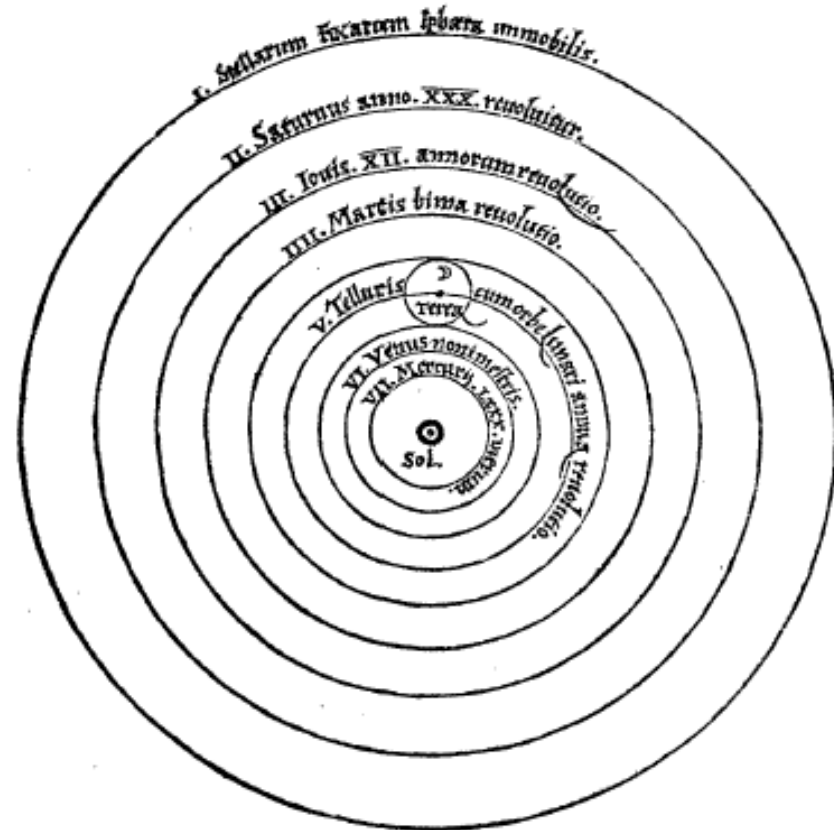
L'activité scientifique est fondamentalement une manipulation de modèles

# Un exemple simple...

Schema huius præmissæ diuisionis Sphærarum.



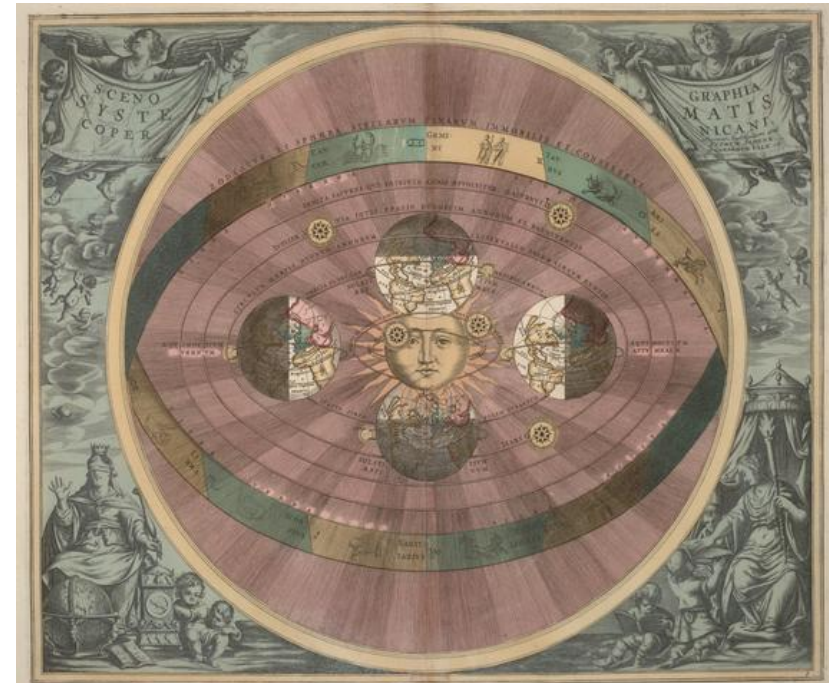
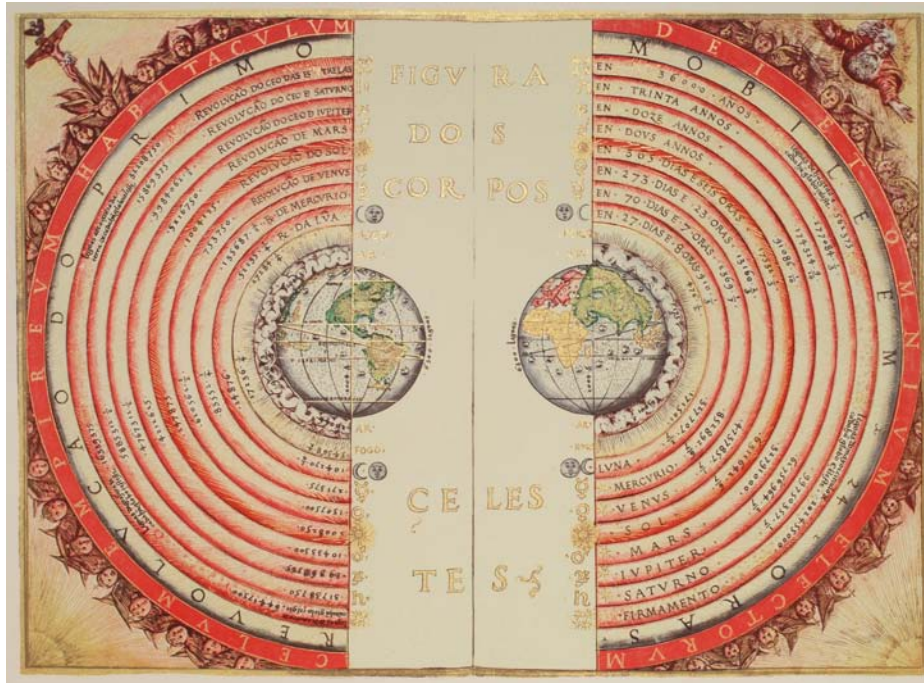
Ptolémé (90-168)



Copernic (1473-1543)



Un exemple simple...



QUI a raison ?...



Ptolémé (90-168)



Copernic (1473-1543)

Mais...

Le soleil se lève...

...A L'EST.



Ptolémé (90-168)



Copernic (1473-1543)

Mais...

Pour choisir une villégiature, je cherche...



...une exposition SUD



Ptolémé (90-168)

Copernic (1473-1543)



Mais...

Sur terre, on utilise plutôt  
le modèle géocentrique !



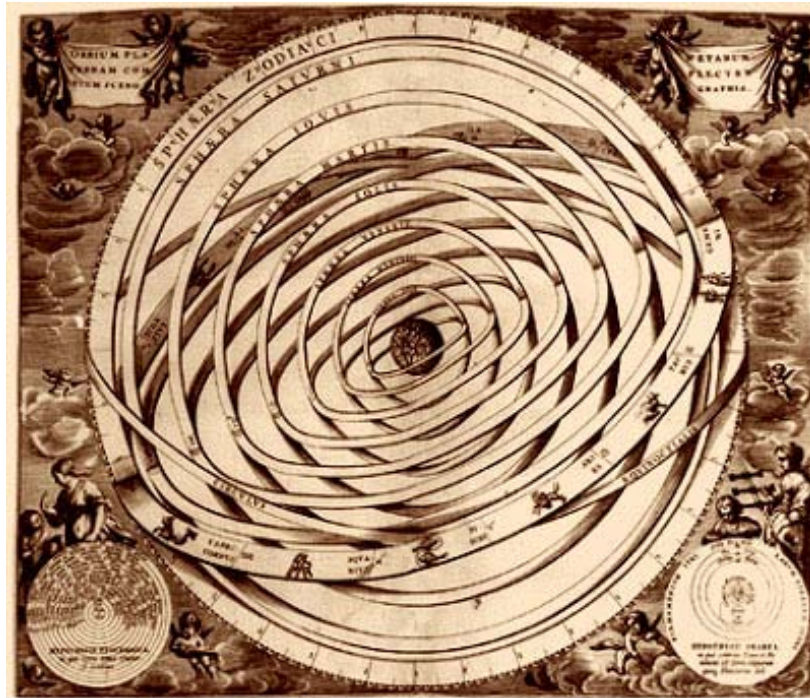
Ptolémé (90-168)

Copernic (1473-1543)



Mais...

Sur terre, on utilise plutôt  
le modèle géocentrique !



Pour un voyage spatial, on utilise  
plutôt le modèle héliocentrique...



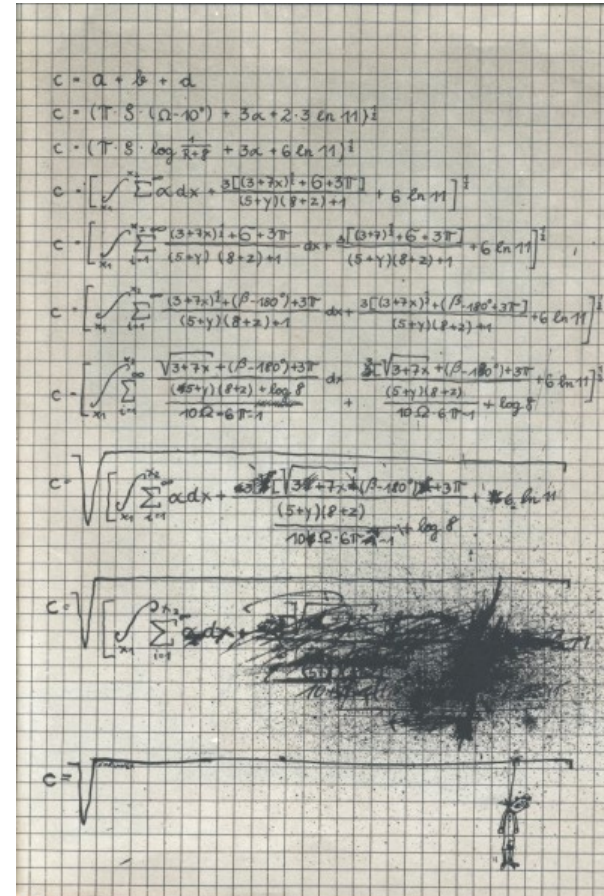
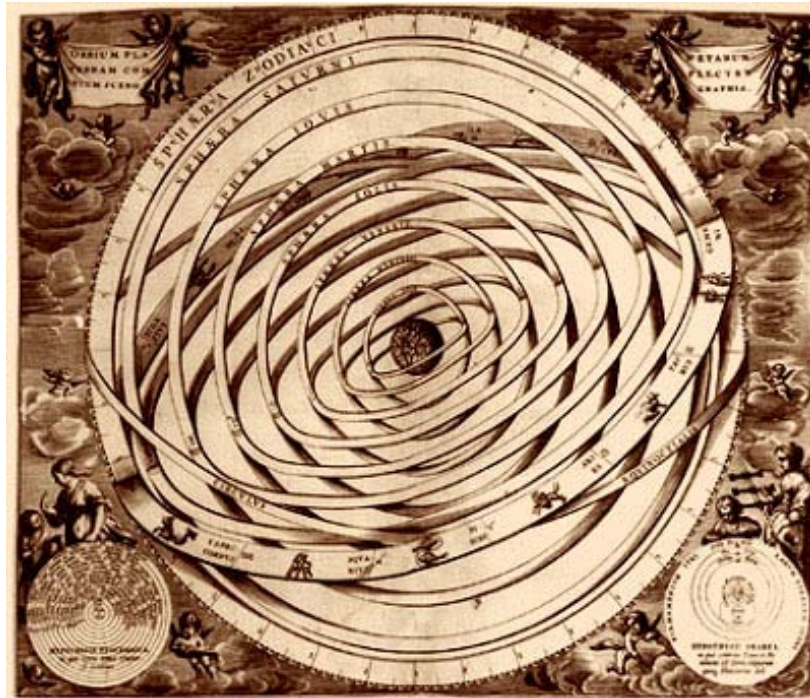
Ptolémé (90-168)

Copernic (1473-1543)



Mais...

Sur terre, on utilise plutôt le modèle géocentrique !



Ptolémé (90-168)

Copernic (1473-1543)



Alors...

Ptolémé (90-168)



Copernic (1473-1543)

QUI a raison ?...

Alors...

Ptolémé (90-168)



Copernic (1473-1543)

Un modèle n'est pas vrai dans l'absolu ;  
il est adaptée à un contexte...



# Modèle

- **Un modèle est une représentation de la réalité**

Le modèle n'est pas le « réel », c'est le réel scientifique.

L'activité scientifique est fondamentalement une manipulation de modèles

- **Cette représentation est adaptée à un contexte**

Le modèle est dépendant de sa finalité de construction.

Une vérité scientifique est une vérité opérationnelle.

# Modèle

- **Un modèle est une représentation de la réalité**

Le modèle n'est pas le « réel », c'est le réel scientifique.

L'activité scientifique est fondamentalement une manipulation de modèles

- **Cette représentation est adaptée à un contexte**

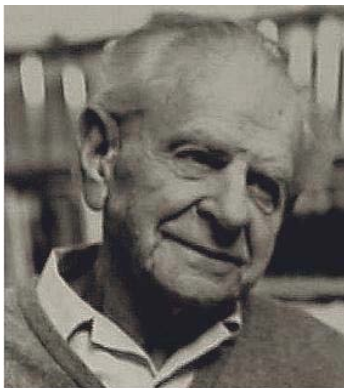
Le modèle est dépendant de sa finalité de construction.

Une vérité scientifique est une vérité opérationnelle.

- **Choix entre modèles**

Réfutabilité (critère de Popper)

Rasoir d'Ockham (principe de parcimonie)



Sir Karl Popper (1902-1994)



# Modèle

- **Un modèle est une représentation de la réalité**

Le modèle n'est pas le « réel », c'est le réel scientifique.

L'activité scientifique est fondamentalement une manipulation de modèles

- **Cette représentation est adaptée à un contexte**

Le modèle est dépendant de sa finalité de construction.

Une vérité scientifique est une vérité opérationnelle.

- **Choix entre modèles**

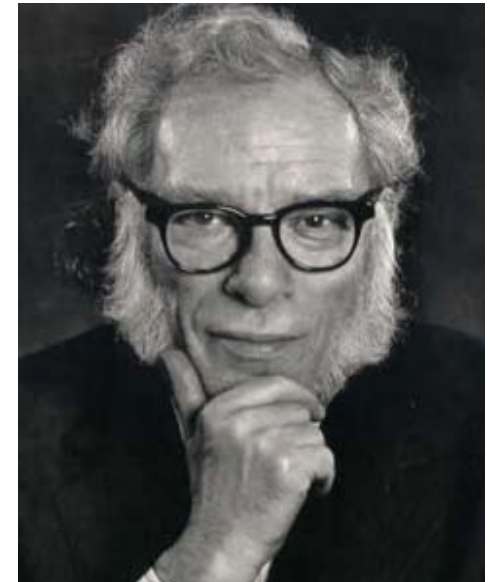
Réfutabilité (critère de Popper)

Rasoir d'Ockham (principe de parcimonie)

## **La construction des modèles :**

« The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not 'Eureka!' (I found it!) but 'That's funny...' »

Isaac Asimov (1920-1992)



# Modèle

- **Un modèle est une représentation de la réalité**

Le modèle n'est pas le « réel », c'est le réel scientifique.

L'activité scientifique est fondamentalement une manipulation de modèles

- **Cette représentation est adaptée à un contexte**

Le modèle est dépendant de sa finalité de construction.

Une vérité scientifique est une vérité opérationnelle.

- **Choix entre modèles**

Réfutabilité (critère de Popper)

Rasoir d'Ockham (principe de parcimonie)

**La construction des modèles = l'activité scientifique**

Si le sujet de la science, c'est le fait (le réel)

... l'objet de la science, c'est le modèle !

La science construit une représentation « prédisante » de la nature

## Exemple : modélisons des données...

(Thème de convergence 1 des programmes de collège :

« Importance du mode de pensée statistique dans le regard scientifique sur le monde »)

« C'est une bonne classe, avec une moyenne de 12,73 / 20... »

Mode de pensée simplificateur...

## Exemple : modélisons des données...

(Thème de convergence 1 des programmes de collège :

« Importance du mode de pensée statistique dans le regard scientifique sur le monde »)

« C'est une bonne classe, avec une moyenne de 12,73 / 20... »



« La laitière », Vermeer 1658

## Exemple : modélisons des données...

(Thème de convergence 1 des programmes de collège :

« Importance du mode de pensée statistique dans le regard scientifique sur le monde »)

« C'est une bonne classe, avec une moyenne de 12,73 / 20... »

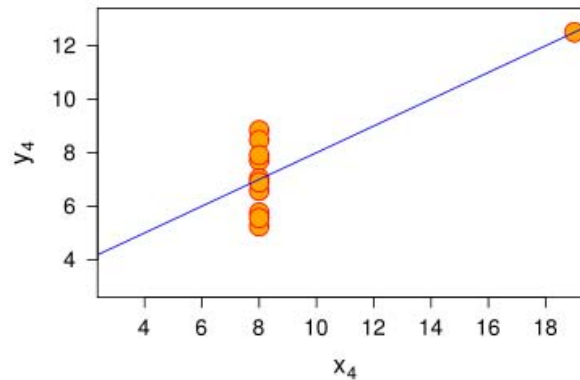
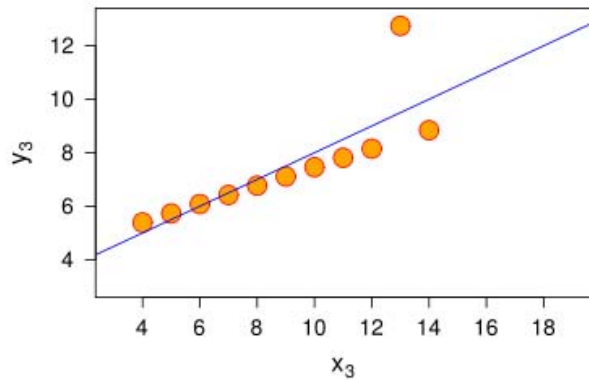
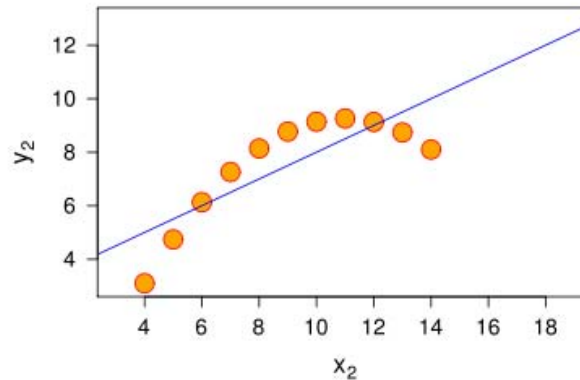
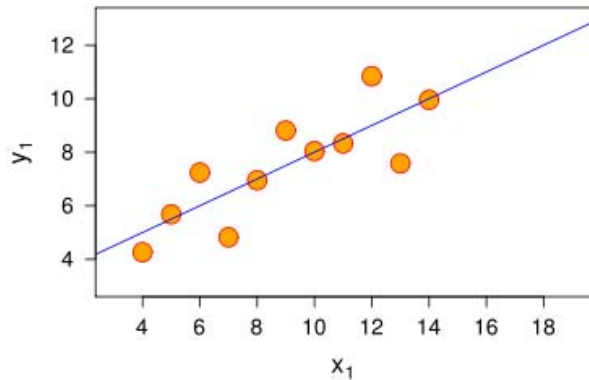


« La laitière », Vermeer 1658



**Le « mode de pensée statistique » peut être simplificateur à l'excès**

## En multipliant les outils ?



Moyenne  $x$  : 9  
Variance  $x$  : 11

Moyenne  $y$  = 7,5  
Variance  $y$  = 4,12

Corrélation : 0,816  
Droite de régression :  $y = 3 + 0,5 \cdot x$

... dans tous les cas  
présentés !

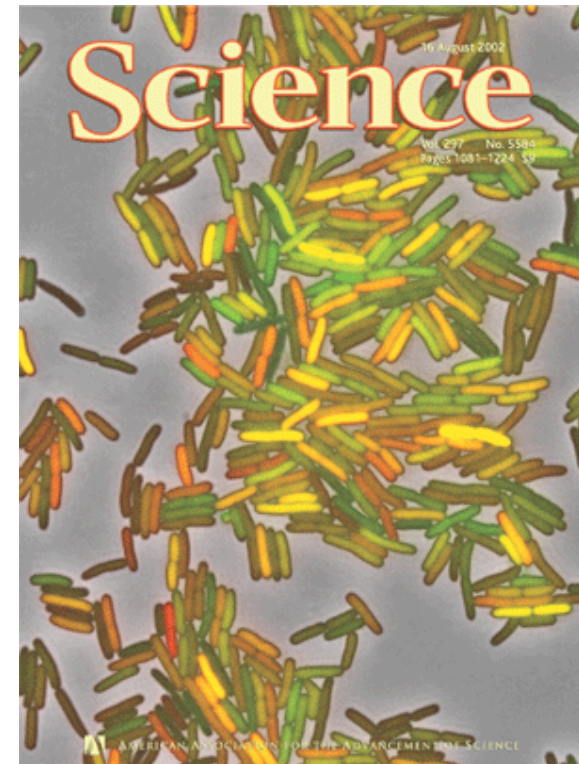
**Le « mode de pensée statistique » n'est pas forcément simple... et peut être trompeur.**



## Moins trivialement...

- une population d'*Escherichia coli*
- deux gènes rapporteurs

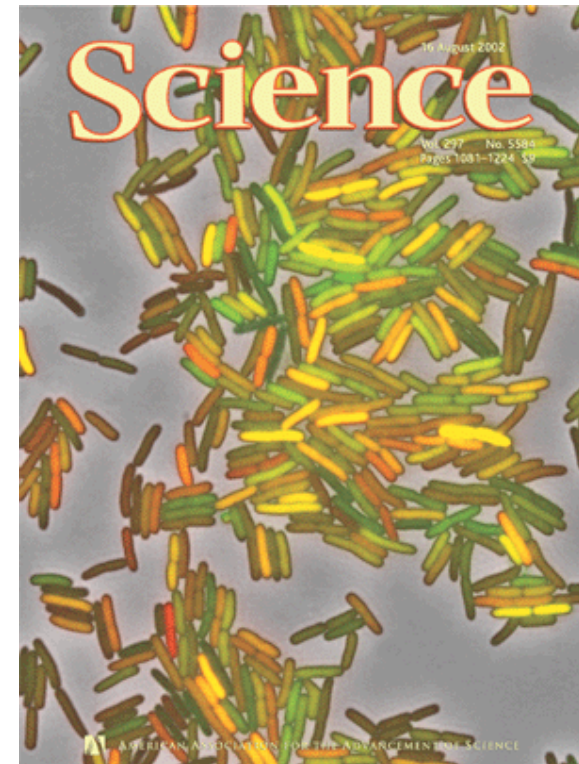
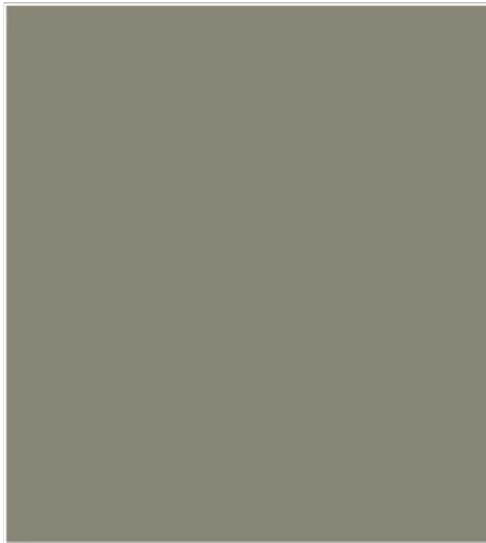
Si on mesure l'expression de la population ?...



Moins trivialement...

- une population d'*Escherichia coli*
- deux gènes rapporteurs

Si on mesure l'expression de la population ?...



C'est pourtant ainsi que toutes les manipulations sur cultures de cellules (et bien d'autres) sont analysées...  
Et les modèles biologiques construits !

La science construit une représentation « prédisante » de la nature...

Mais comment se débrouille-t-elle avec la variabilité ?

Modèle déterministe :

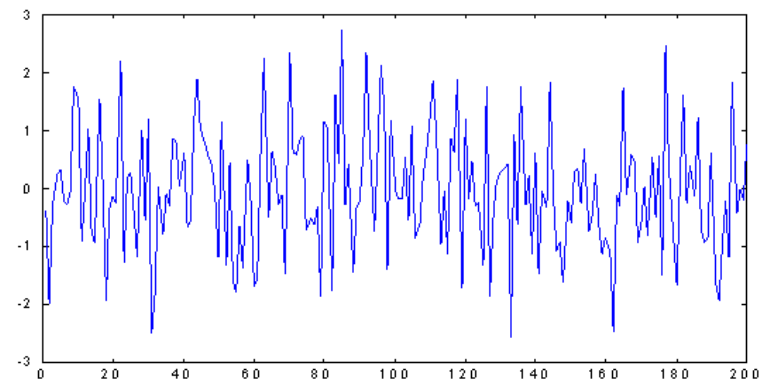
- Tout effet a une cause.
- Le lien entre cause et effet peut être décrit par une loi (éventuellement statistique).

Conséquence :

- connaissant l'état initial et la loi, on peut prévoir l'état final  
(et les problèmes du démon Laplacien)
- **la variabilité est un bruit (altération du signal).**



Pierre-Simon Laplace (1749-1827)



La science construit une représentation « prédisante » de la nature...

Mais comment se débrouille-t-elle avec la variabilité ?

Modèle déterministe :

- Tout effet a une cause.
- Le lien entre cause et effet peut être décrit par une loi (éventuellement statistique).

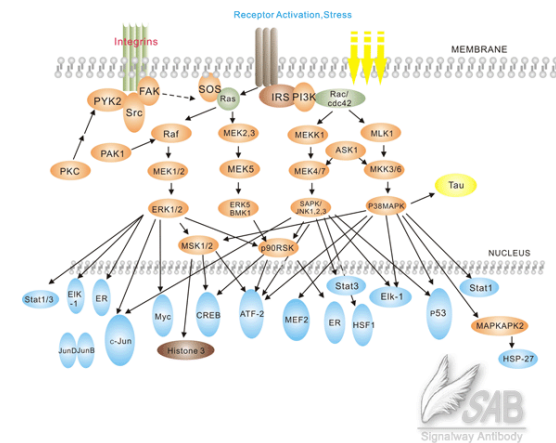
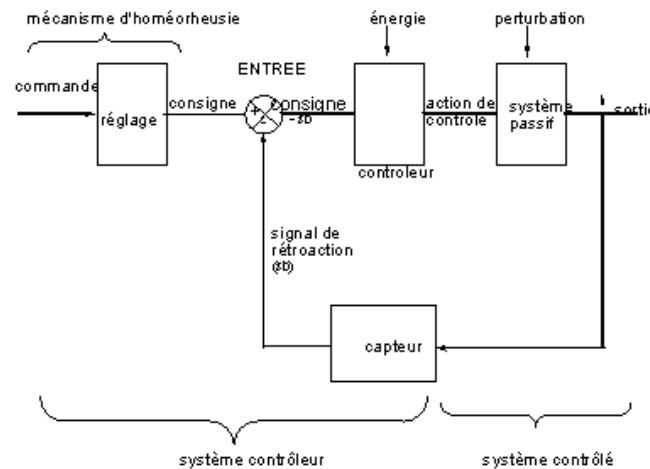
Conséquence :

- connaissant l'état initial et la loi, on peut prévoir l'état final
- **la variabilité est un bruit (altération du signal).**

En biologie, cette approche historique conduit à des lois (...mécanistiques !)



Claude Bernard (1813-1878)



Modélisation « robotique »

La science construit une représentation « prédisante » de la nature...

Mais comment se débrouille-t-elle avec la variabilité ?

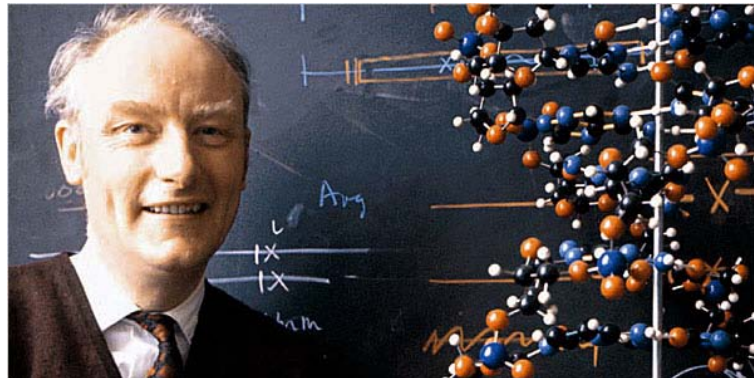
Modèle déterministe :

- Tout effet a une cause.
- Le lien entre cause et effet peut être décrit par une loi (éventuellement statistique).

Conséquence :

- connaissant l'état initial et la loi, on peut prévoir l'état final
- **la variabilité est un bruit (altération du signal).**

En biologie, cette approche historique conduit à des lois, voire.... au **DOGME !**



## Central Dogma of Molecular Biology

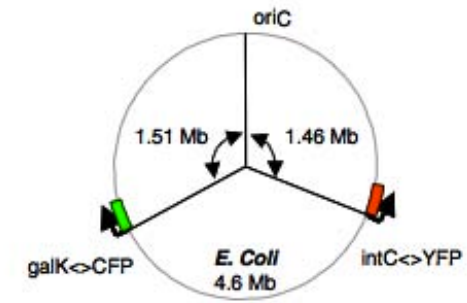
by  
FRANCIS CRICK

The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.

Conception « mécanistique » de la biologie  
centré sur la notion d'information génétique

## Moins trivialement...

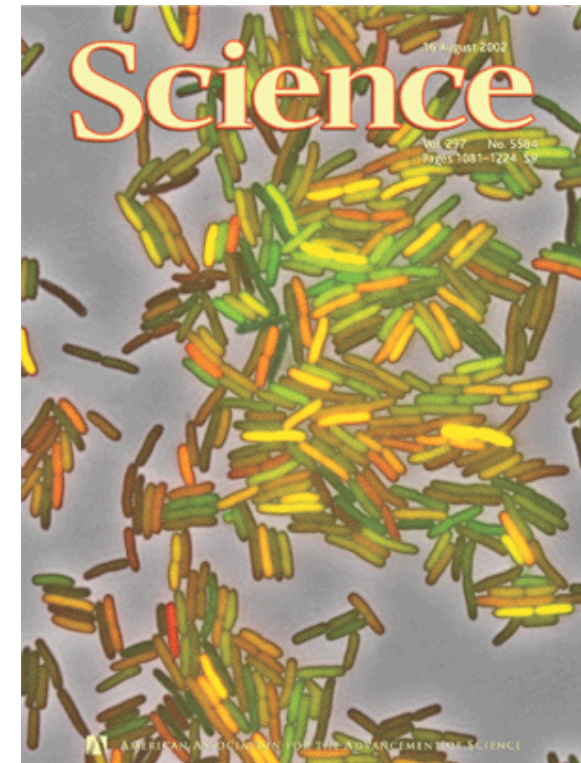
- une population *clonale* d'*Escherichia coli*
- deux gènes rapporteurs *sous contrôle de promoteurs identiques*
- *intégrés dans des sites symétriques* (à égale distance de oriC)



## Stochastic Gene Expression in a Single Cell

Michael B. Elowitz,<sup>1,2\*</sup> Arnold J. Levine,<sup>1</sup> Eric D. Siggia,<sup>2</sup>  
Peter S. Swain<sup>2</sup>

Clonal populations of cells exhibit substantial phenotypic variation. Such heterogeneity can be essential for many biological processes and is conjectured to arise from stochasticity, or noise, in gene expression. We constructed strains of *Escherichia coli* that enable detection of noise and discrimination between the two mechanisms by which it is generated. Both stochasticity inherent in the biochemical process of gene expression (intrinsic noise) and fluctuations in other cellular components (extrinsic noise) contribute substantially to overall variation. Transcription rate, regulatory dynamics, and genetic factors control the amplitude of noise. These results establish a quantitative foundation for modeling noise in genetic networks and reveal how low intracellular copy numbers of molecules can fundamentally limit the precision of gene regulation.



□

La science construit une représentation « prédisante » de la nature...

Mais comment se débrouille-t-elle avec la variabilité ?

La variabilité n'est-elle forcément qu'un bruit (altération) ?

L'information n'est-elle que génétique ?

Le modèle déterministe est-il le plus pertinent aujourd'hui en biologie ?

D'autres modèles sont-ils possibles ?

Au delà du dogme ?

## Central Dogma of Molecular Biology

by  
FRANCIS CRICK

The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.

**Jean-Jacques Kupiec**

Centre Cavallès, ENS Paris

**Evolution des espèces et développement de l'individu.  
Une nouvelle approche : l'ontophylogenèse**

**Andras Paldi**

EPHE

**Quelles forces poussent l'embryon à se développer?**



**Jean-Jacques Kupiec**  
Centre Cavallès, ENS (Paris)

***- Le vivant est intrinsèquement probabiliste***

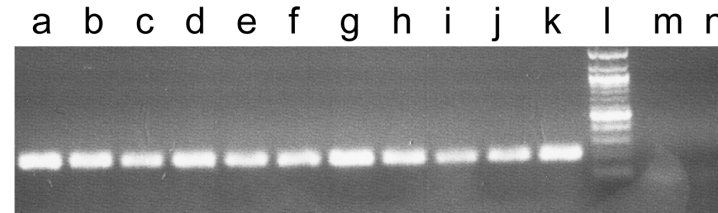
**- L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment qu'un seul processus d'ontophylogenèse**

**- Application à la différenciation cellulaire**

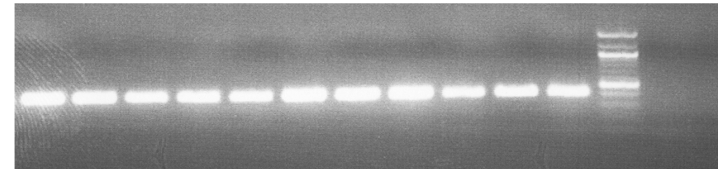
Lignée N1E-115  
(neuroblastome murin)

TPEA-PCR

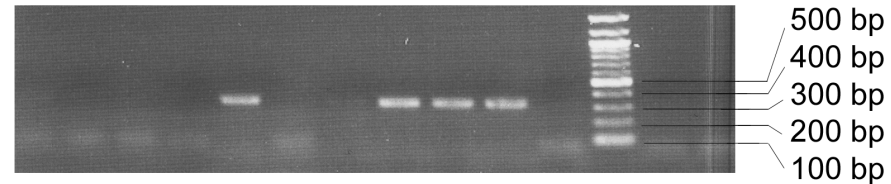
A  
 $\beta$ -actin



B  
GAPDH



C  
Ins-R

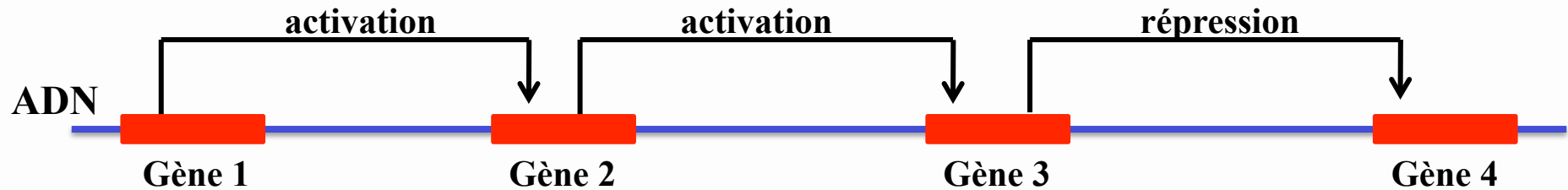


(Heams et Kupiec, 2003)

## Variabilité transcriptionnelle aléatoire entre cellules individuelles isogéniques

Kaern et al., 2005. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes.  
Nat. Rev. Genet. 6, 451-464.

Raj, A., van Oudenaarden, A., 2008. Nature, nurture, or chance: stochastic gene  
expression and its consequences. Cell 135, 216-226.



**Interprétation classique : L'expression stochastique des gènes est un « bruit » causé par les fluctuations du nombre de facteurs de transcription présents sur les promoteurs des gènes, sans remise en cause les notions de programme et réseau génétiques (Mc Adams et Arkin, 1999)**

**Interprétation limitée :  
la non spécificité des interactions moléculaires  
dissout le programme génétique**

**- Le vivant est intrinsèquement probabiliste**

***- L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment qu'un seul processus d'ontophylogenèse***

**- Application à la différenciation cellulaire**

**L'espèce est impossible à définir (Darwin)**

**Nombreuses définitions : biologique,  
généalogique, morphologique, écologique ...**

**Les espèces n'évoluent pas car ce sont des abstractions.**

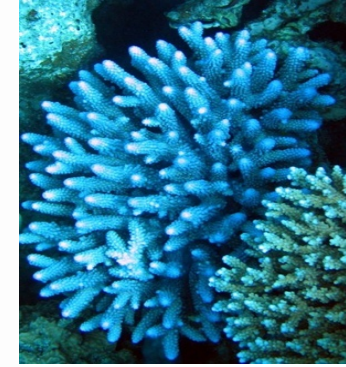
**Ce sont les lignées généalogiques qui évoluent  
grâce au mécanisme de « **descendance avec modification** »  
qui modifie les populations d'organismes (Darwin)**

***Ce qui est réel est le processus de descendance avec modification qui différencie les lignées généalogiques, c'est-à-dire la génération continue des organismes, figée dans une classification à un instant donné.***



**L'individu est tout aussi problématique que l'espèce.**

**- selon l'unité morphologique ou fonctionnelle :**

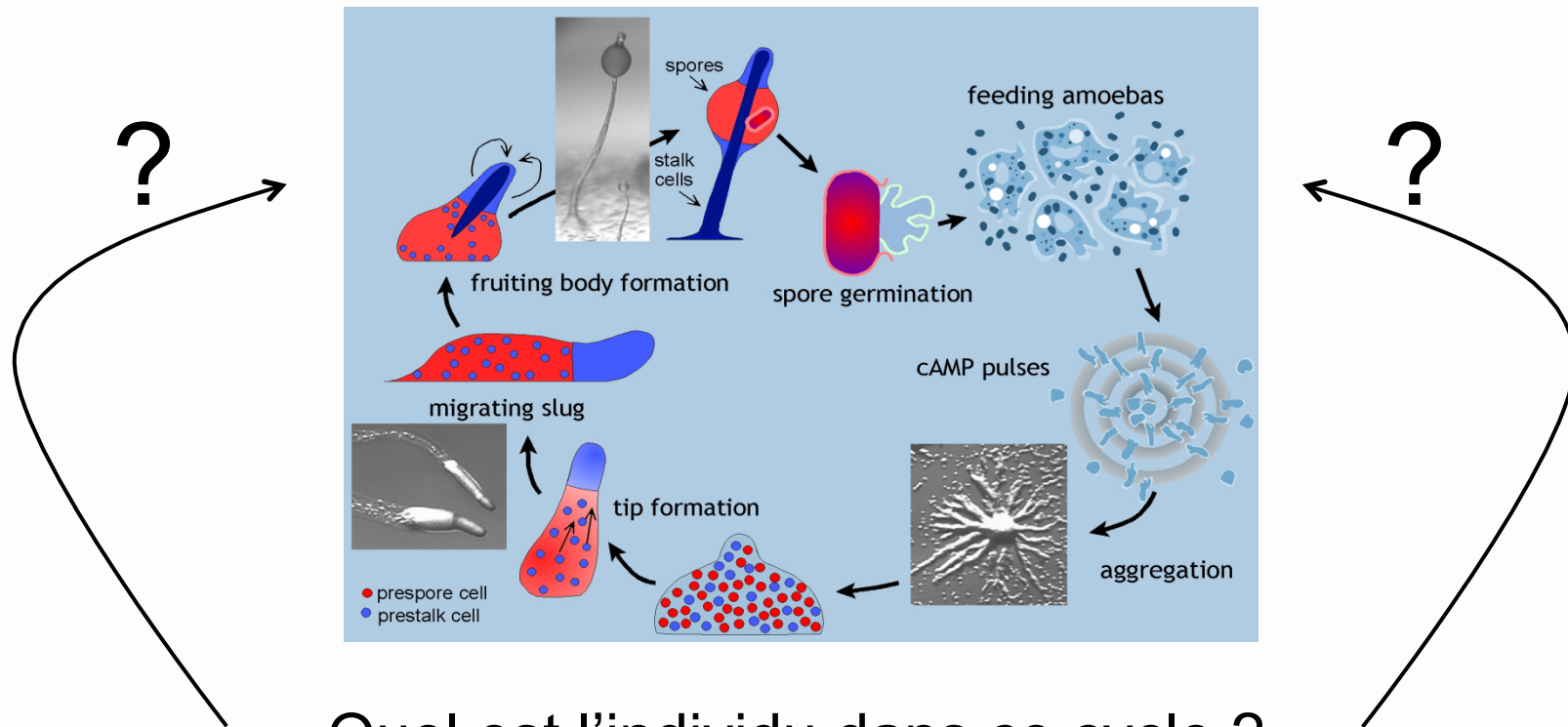


**- selon l'immunologie : cas de tolérance immunitaire**

**- selon le développement embryonnaire :**



# Alternance continue de phases unicellulaires et multicellulaires



Quel est l'individu dans ce cycle ?  
Où est l'origine ?

***Le cycle des humains est-il très différent ?***

***Ce que nous appelons un individu est un moment figé dans la lignée généalogique produite par le processus de génération continue***

***« Dans la réalité nous n'assistons à la naissance d'aucun être : nous ne voyons qu'une continuation périodique ... .. L'être vivant est comme la planète qui décrit son orbe elliptique en vertu d'une impulsion initiale ... »***

***(Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie )***

***L'espèce et l'individu sont des abstractions faites sur le processus de génération continue, figé dans un moment que nous privilégions, parce qu'il nous correspond. Ce sont deux aspects d'une seule réalité : la lignée généalogique.***

***Sous-jacent à la phylogenèse et à l'ontogenèse, il y a ce même phénomène de génération continue des organismes***

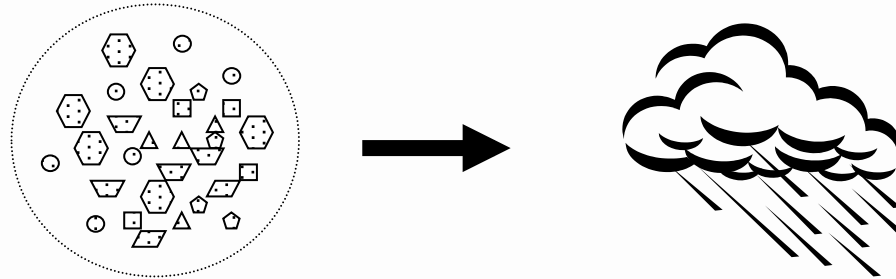
**Le concept d'ontophylogenèse vise à capter ce phénomène unique sous-jacent à l'ontogenèse et à la phylogenèse.**

**Il est déductible des données récentes de la biologie moléculaire**

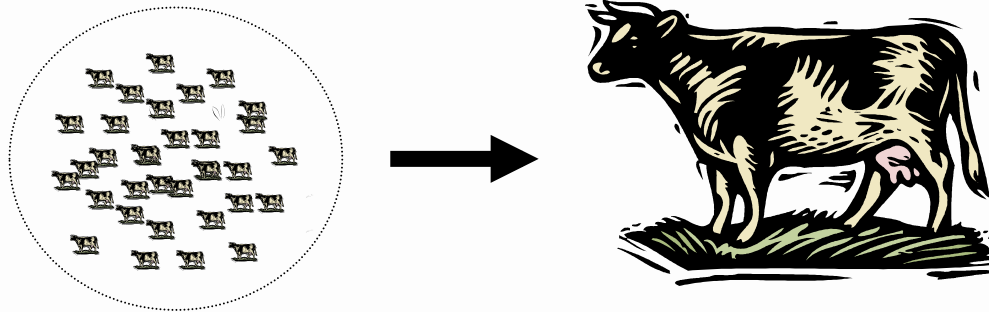
**phénomène unique => théorie unique => darwinisme cellulaire**

- **Le vivant est intrinsèquement probabiliste**
- **L'ontogenèse et la phylogenèse ne forment qu'un seul processus d'ontophylogenèse**
- ***Application à la différenciation cellulaire***

# Schrodinger (What is life, 1944): Quelle est l'origine de l'ordre dans les systèmes naturels ? Quel est le rôle de l'aléatoire ?

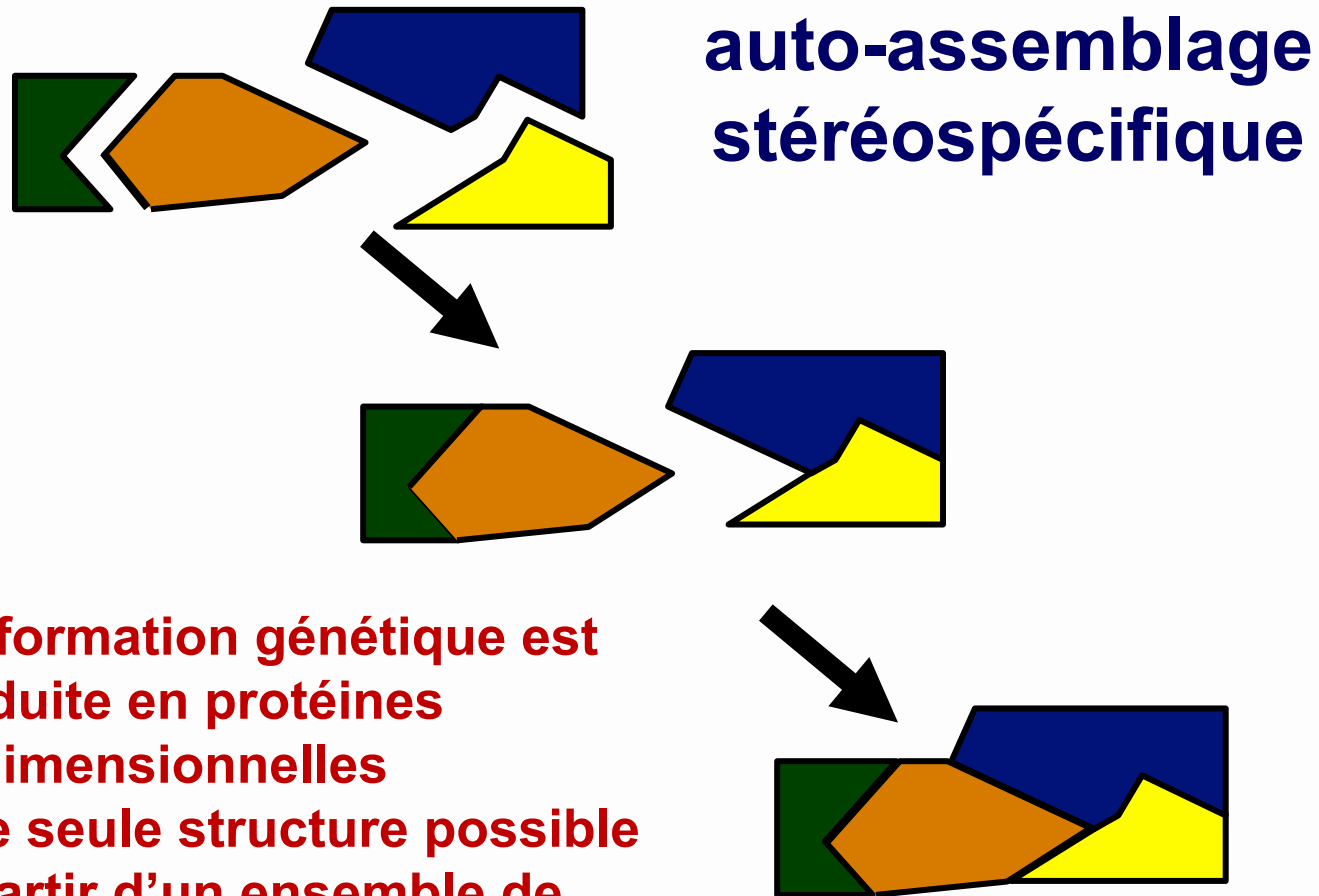


En physique, l'ordre à partir du désordre : le comportement des molécules est aléatoire mais à cause de la loi des grands nombres, la variance est négligeable



En biologie, l'ordre à partir de l'ordre : le comportement des molécules n'est pas aléatoire mais dirigé par l'information génétique

# Comment transformer l'information génétique en structures et processus réels ?

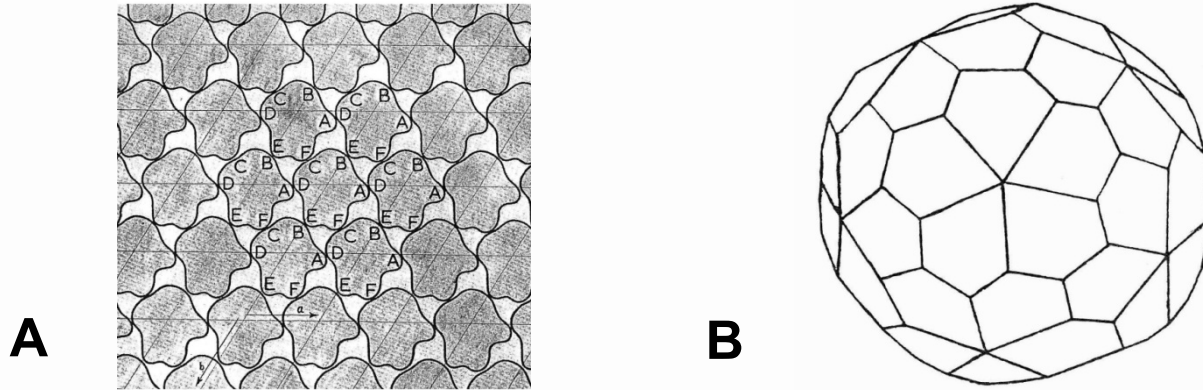


**l'information génétique est traduite en protéines tridimensionnelles une seule structure possible à partir d'un ensemble de molécules**



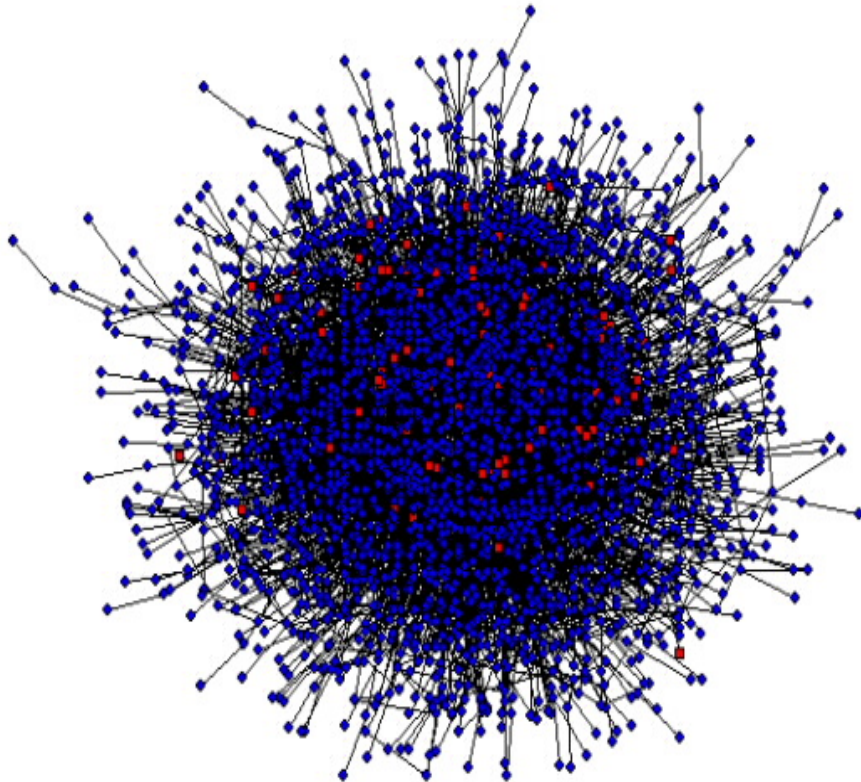
# Auto-assemblage stéréospécifique

(Caspar et Klug, 1962)



Généralisation à l'ensemble des processus cellulaires dont l'expression des gènes et la signalisation avec pour conséquence : *la carte des interactions moléculaires explique le comportement macroscopique de la cellule, l'ordre moléculaire explique l'ordre macroscopique*

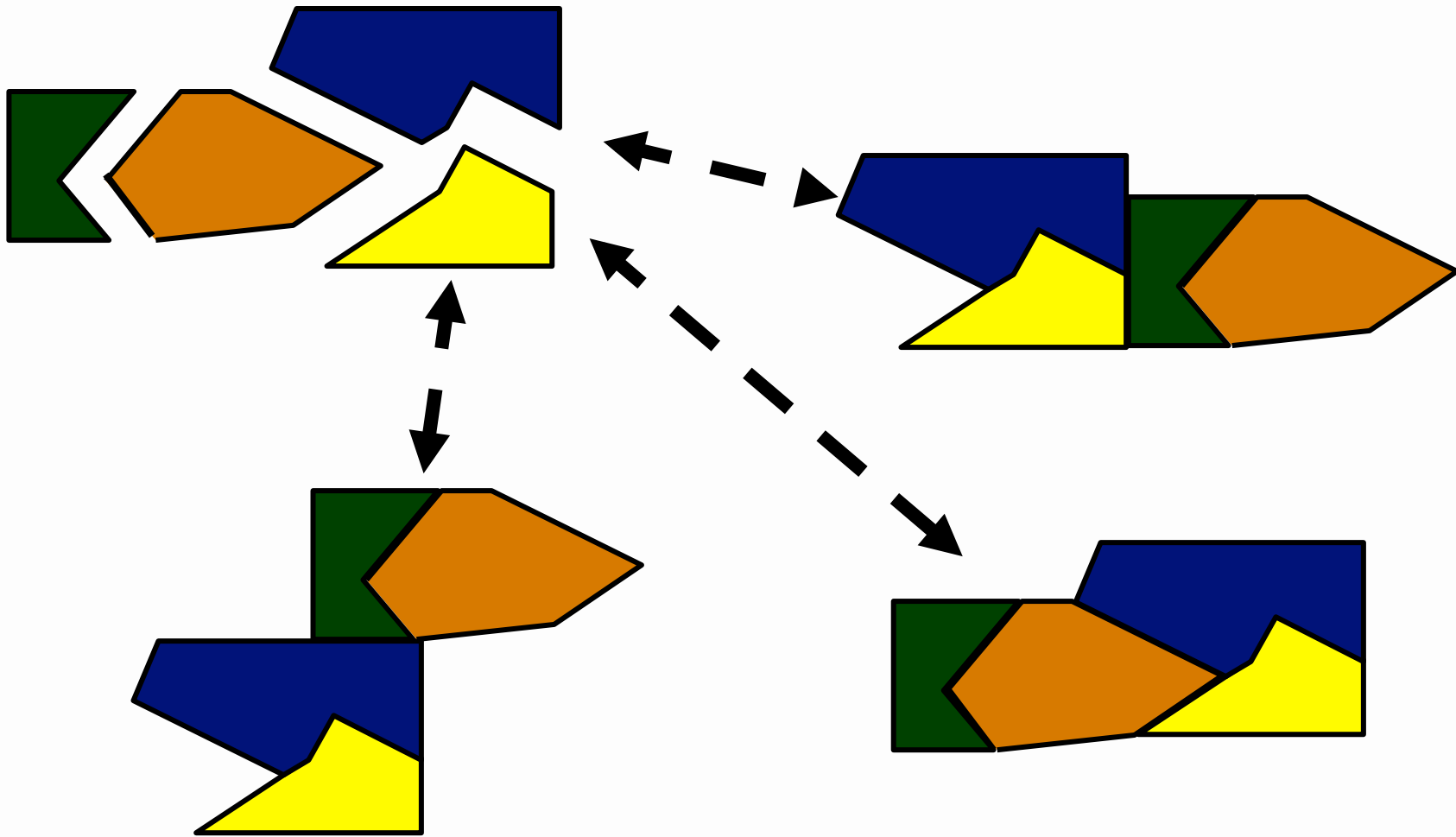
# Non spécificité des interactions moléculaires



**Connectivité des réseaux de protéines :**  
10% des protéines interagissent avec  
100 partenaires ou plus.  
Connectivité moyenne = 7-8.

**Conséquence:** toutes les voies de signalisation sont interconnectées avec de nombreux points de contact (Bork et al., 2004; Barabasi et Oltvai, 2004; Albert, 2005). Immense combinatoire d'interactions possibles.

**Le principe de l'ordre par l'ordre est contredit :** La structure des réseaux de protéines n'explique pas l'état macroscopique d'une cellule. Ils doivent eux-mêmes être soumis à une régulation ou à une contrainte qui limite la combinatoire moléculaire.



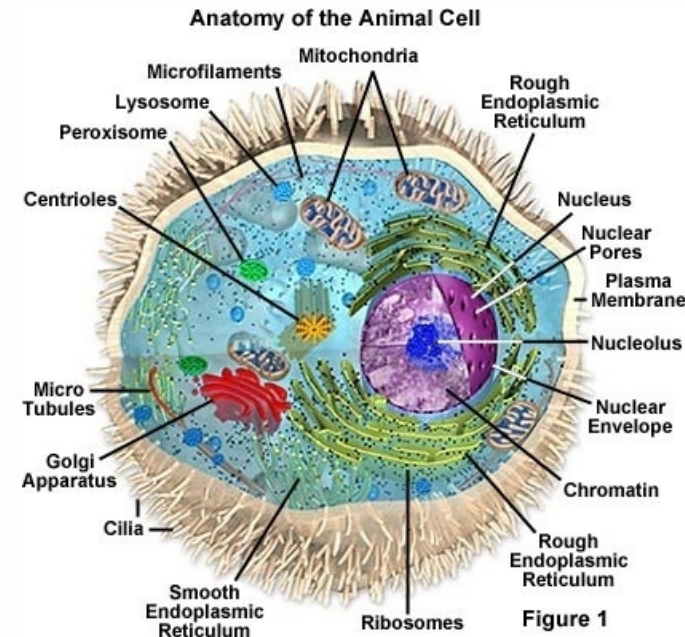
**Plusieurs structures générées à partir d'un ensemble de molécules :  
il doit exister des mécanismes réduisant la combinatoire moléculaire**

## Mécanismes qui réduisent la combinatoire moléculaire:

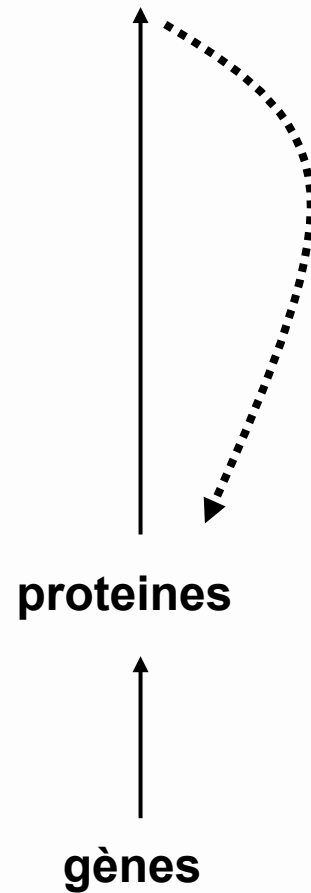
- Compartimentation spatiale
- Séparation temporelle
- Type cellulaire
- Microcompartimentation par les protéines « scaffold »
- Transduction d'un signal par une combinaison de voies
- Inhibition croisée
- Intensité du signal

(Dumont et al., 2002; Schwartz et Madani, 2004; Komarova et al., 2005)

*Tous ces mécanismes supposent l'existence d'une cellule organisée*



phenotype (état macroscopique )



**l'état macroscopique détermine la  
spécificité des interactions moléculaires**

**inversion de la causalité**

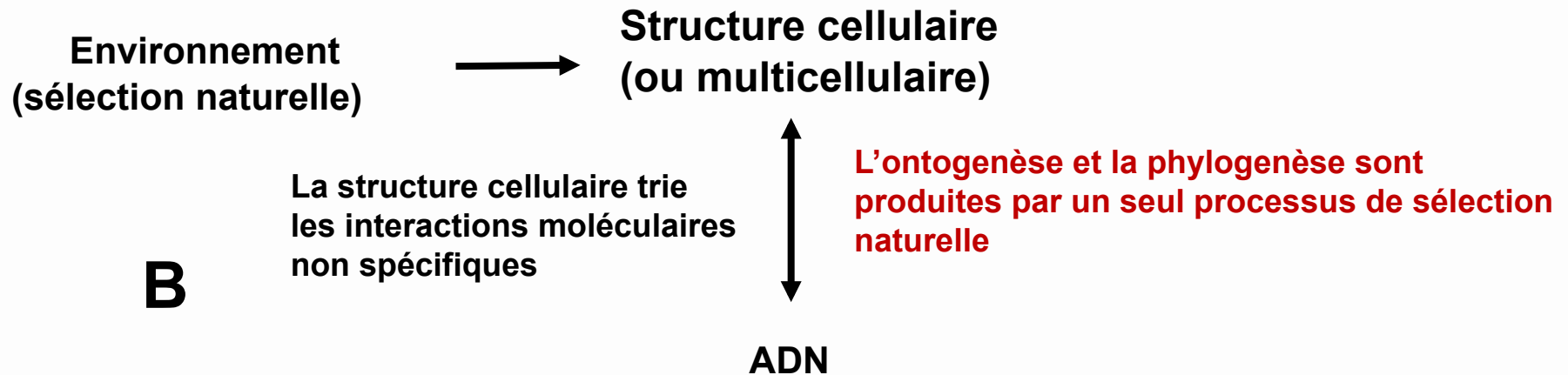
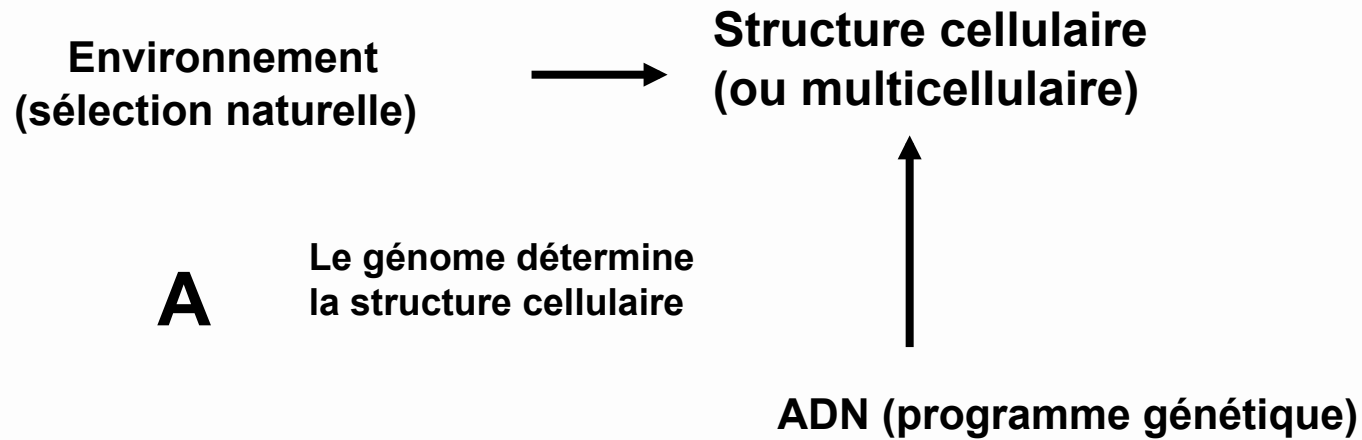
**Les protéines ne sont pas spécifiques.**

**Contradiction du déterminisme génétique.**

**1) Les réseaux n'existent pas : les séquences ordonnées de réactions sont des conséquences des processus cellulaires et non leur cause**

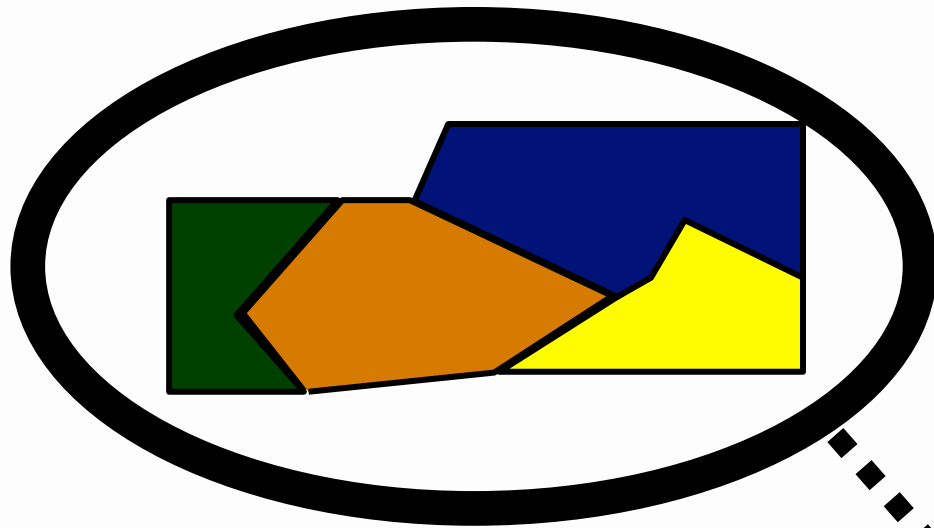
**2) Les interactions moléculaires sont intrinsèquement aléatoires (et non pas « bruitées »)**

**3) L'ontogenèse et la phylogenèse ne font qu'un**

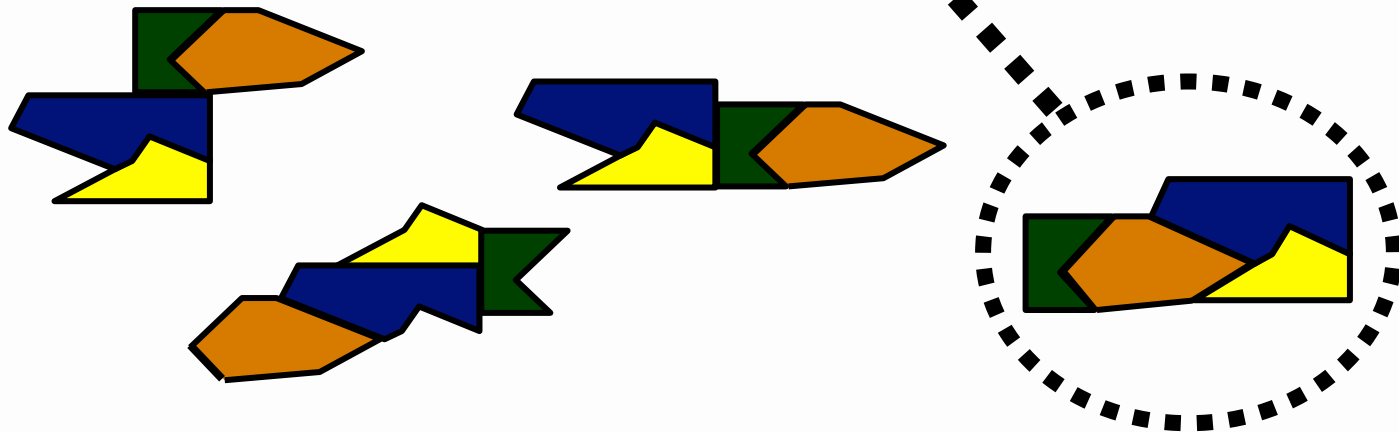


## L'EXTENSION DE LA SYNTHÈSE ÉVOLUTIVE





**Selection**



**Darwinisme cellulaire**



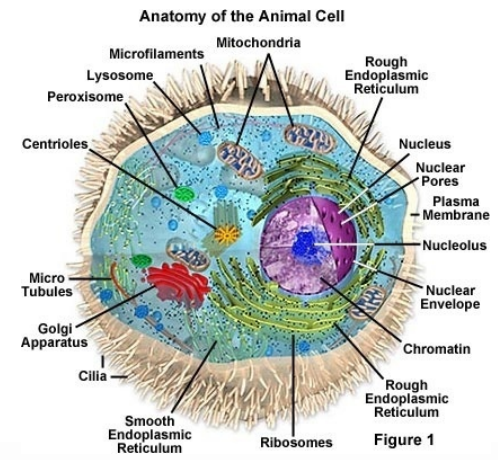
**A**



**B**



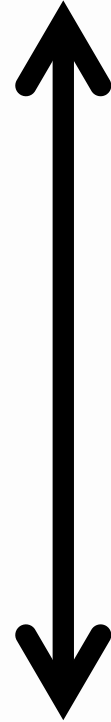
**C**



(adapted from Laforge, 2004)

**ni holisme**

**Phénotype**



*La contrainte sélective issue du phénotype « trie » les événements moléculaires soumis à la variabilité. Il n'y a pas d'origine unique dans ce processus qui repose sur un mécanisme dual.*

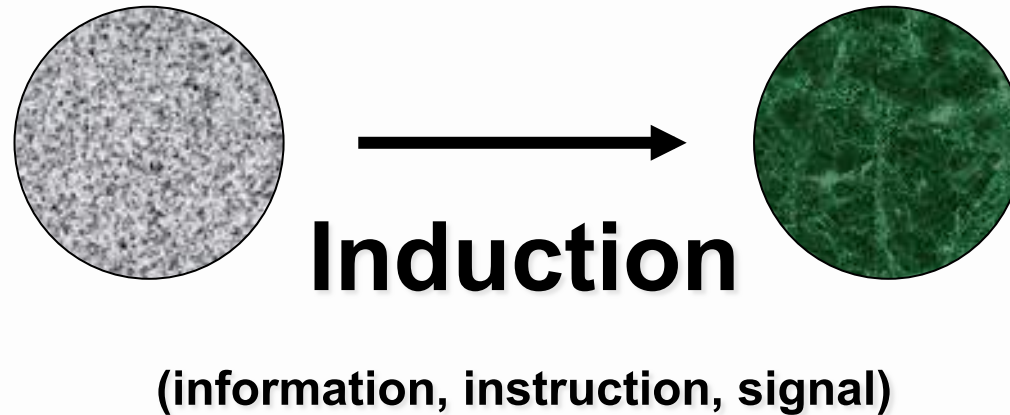
**Génotype**

**ni réductionnisme**

## **Rôle d'une nouvelle théorie :**

- Résoudre des contradictions entre les données expérimentales et l'ancienne théorie**
- Permettre une réinterprétation de données préexistantes**
- Induire un nouveau programme de recherche**

# Modèle déterministe

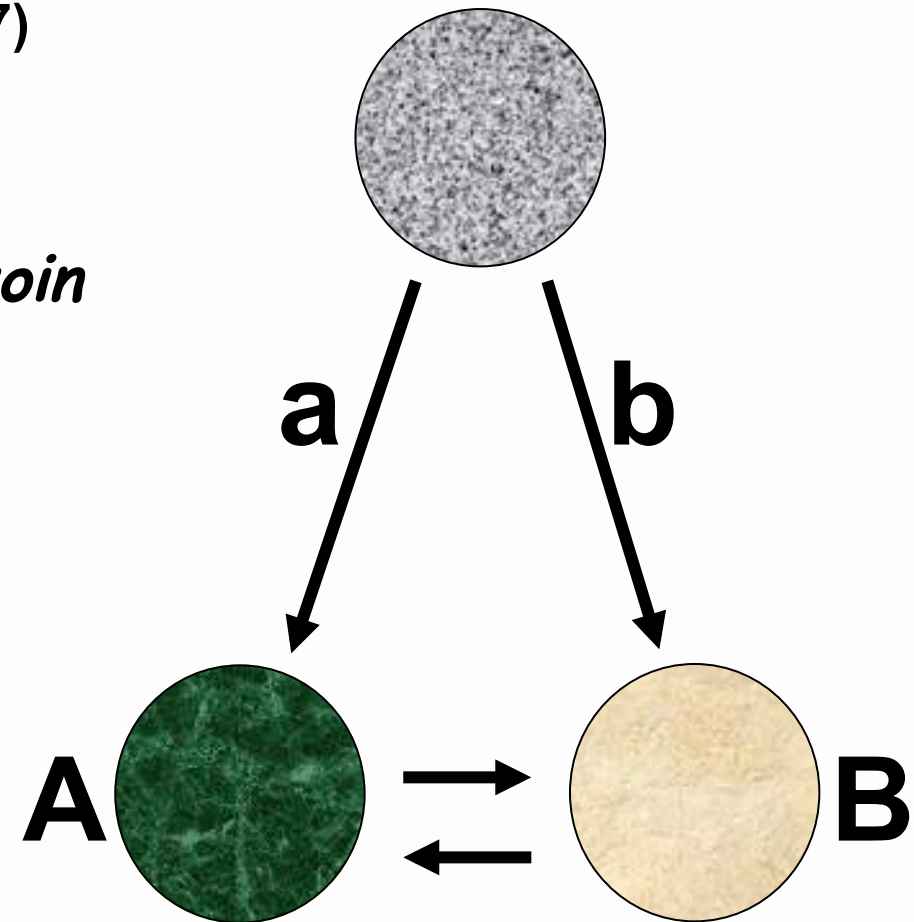


- *Hétérogénéité présumée*
- *Postulat de stabilité*
- *Molécules spécifiques*
- *Ne prédit pas les variabilités cellulaire et moléculaire*

# Modèle darwinien

(Kupiec, 1983, 1997)

- L'hétérogénéité n'a pas besoin d'être présupposée
- Postulat d'instabilité
- Molécules non-spécifiques
- Prédit les variabilités cellulaire et moléculaire



## Stabilisation

par modifications épigénétiques  
dépendant des voies de signalisation  
et du métabolisme

# Quelles forces poussent l'embryon à se développer?

Andràs Pàldi



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

***Information génétique et ontogénèse :***

*Déterminisme génétique « dur »*

*Déterminisme génétique « mou »*



**« ... les gènes portent, sous forme codée, toutes les instructions nécessaires pour construire un organisme vivant. »**

**John Maynard Smith**

**La construction du vivant**

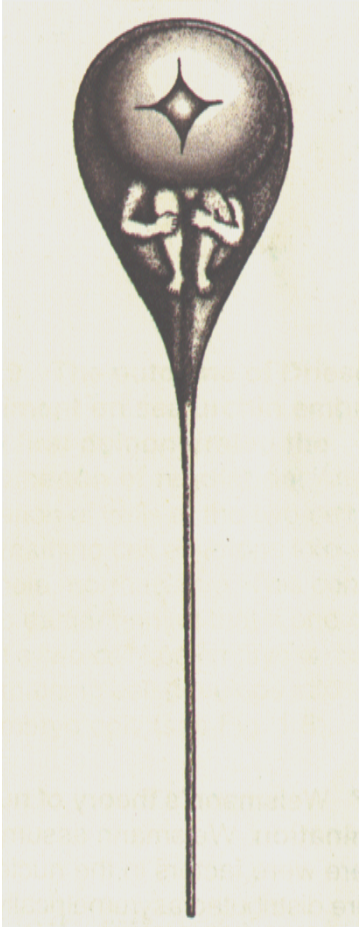
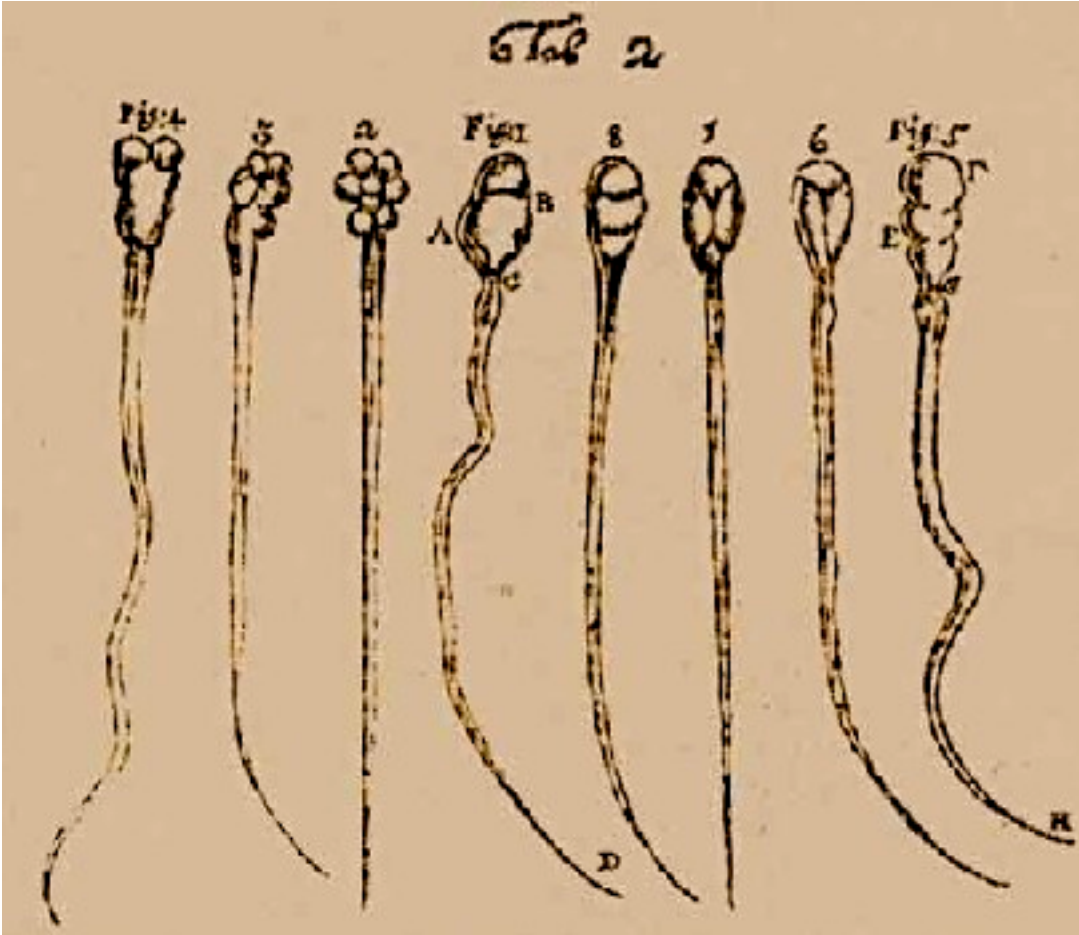
**1998**

**« Ce qui est transmis de génération en génération, ce sont les  
« instructions » spécifiant les structures moléculaires. »**

**« Chaque œuf contient donc, dans les chromosomes reçus de ses parents, tout son propre avenir, les étapes de son développement, la forme et les propriétés de l'être qui en émergera. L'organisme devient ainsi la réalisation d'un programme prescrit par l'hérédité. »**

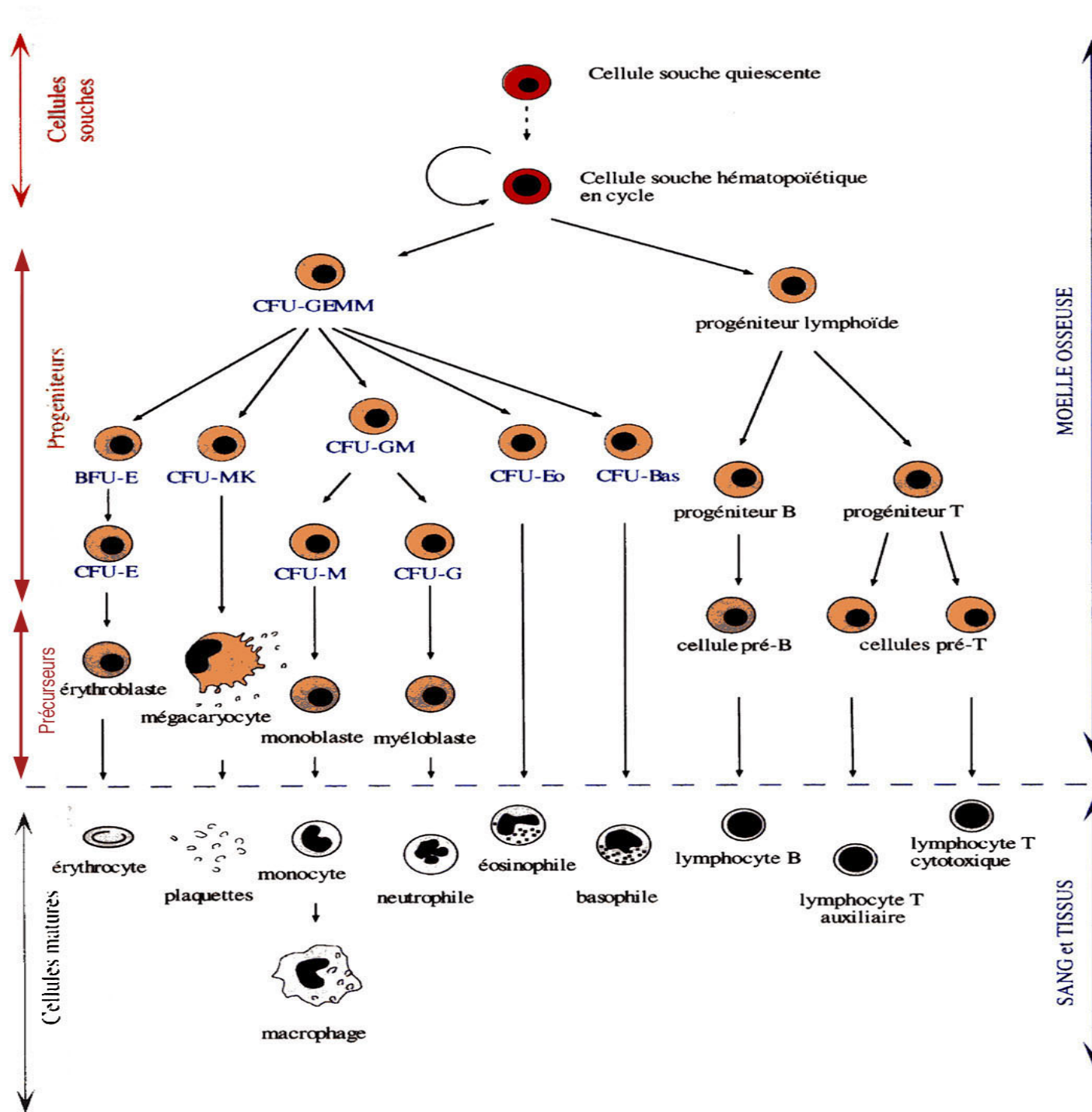
**François Jacob 1970**

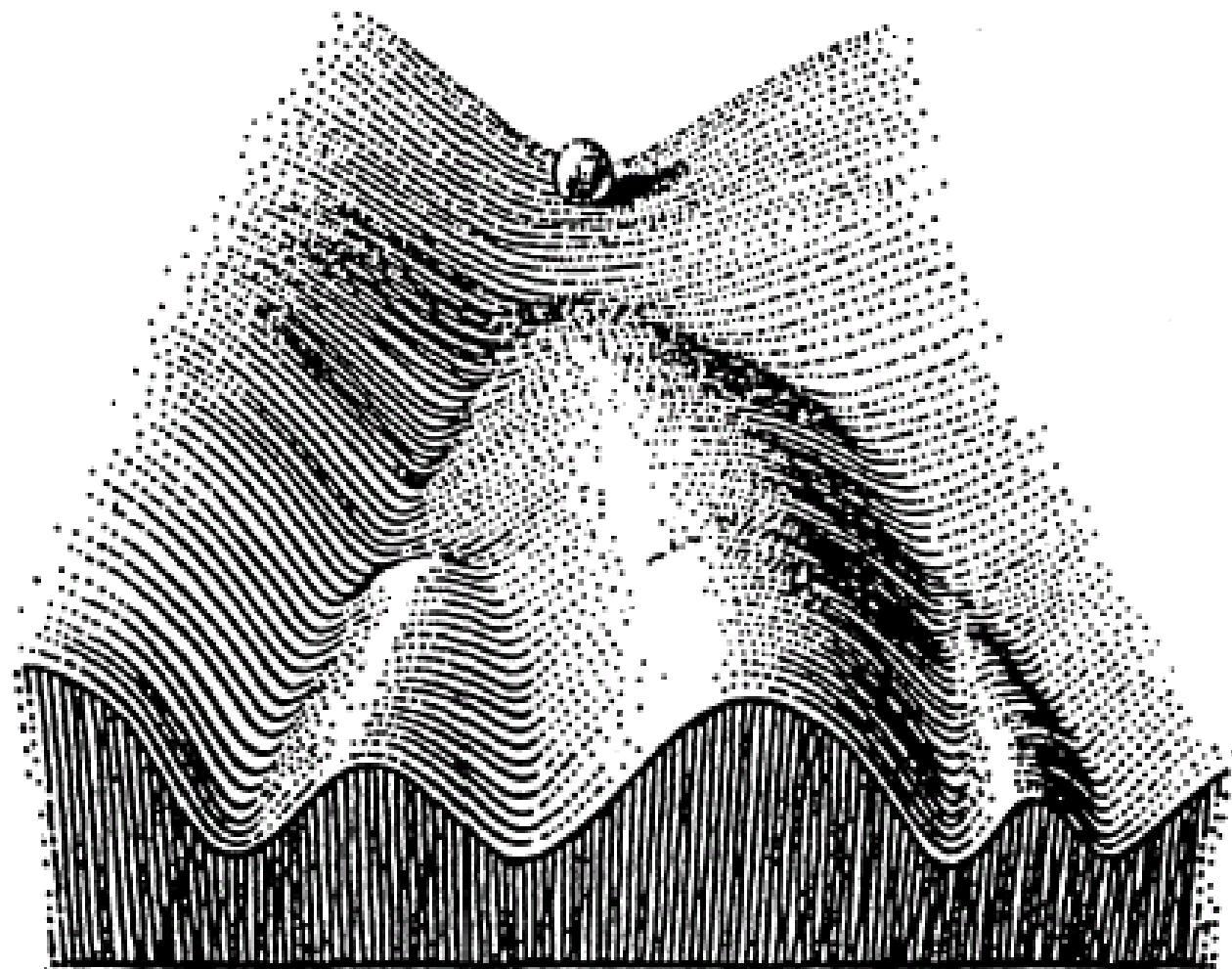
# Préformationnisme

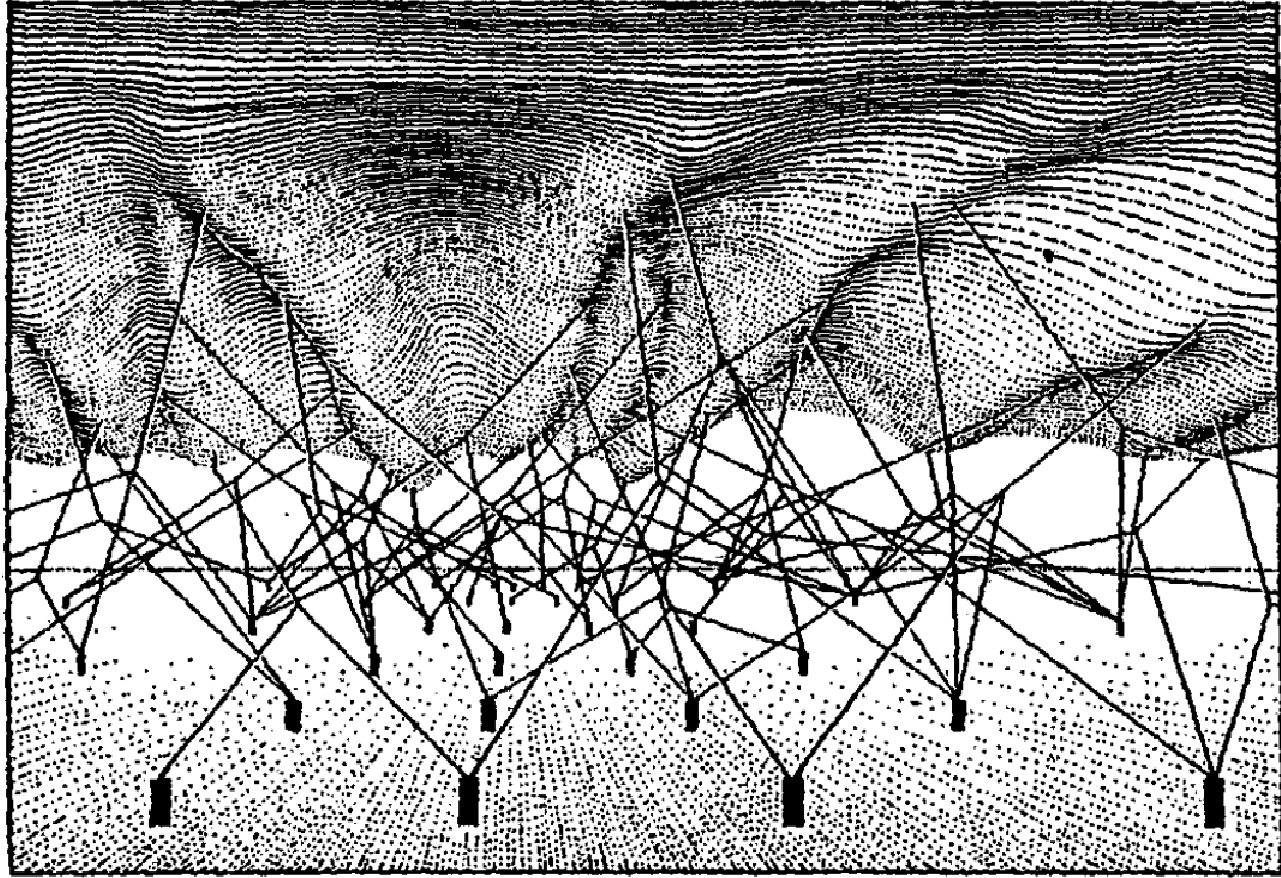


## ***Préformationnisme moderne***









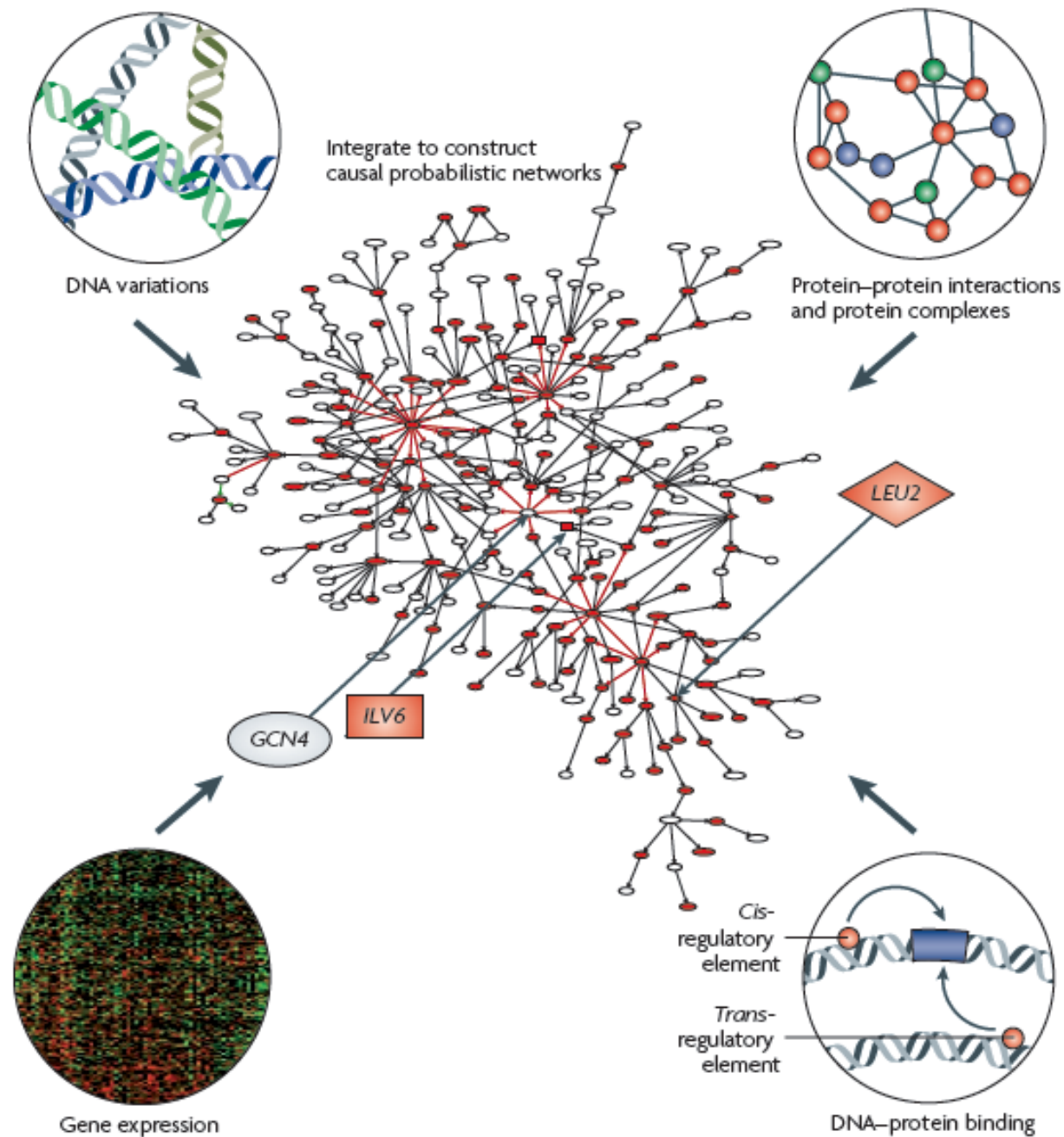
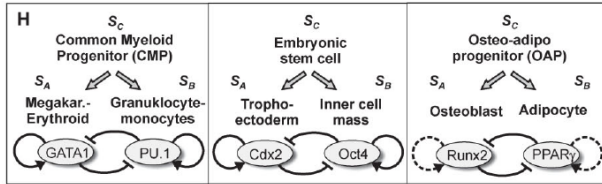
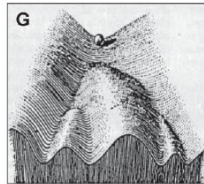
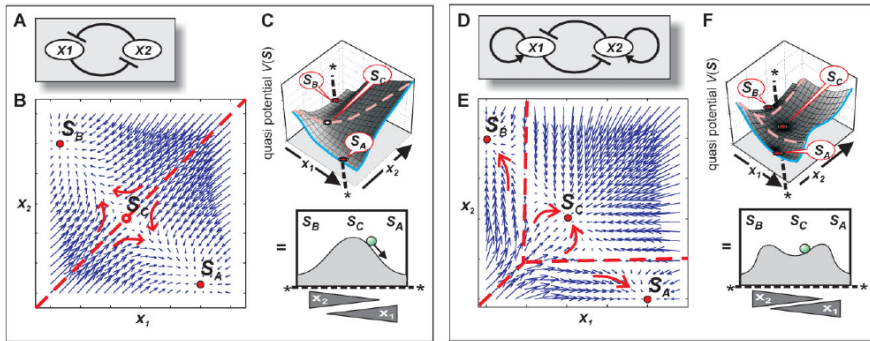
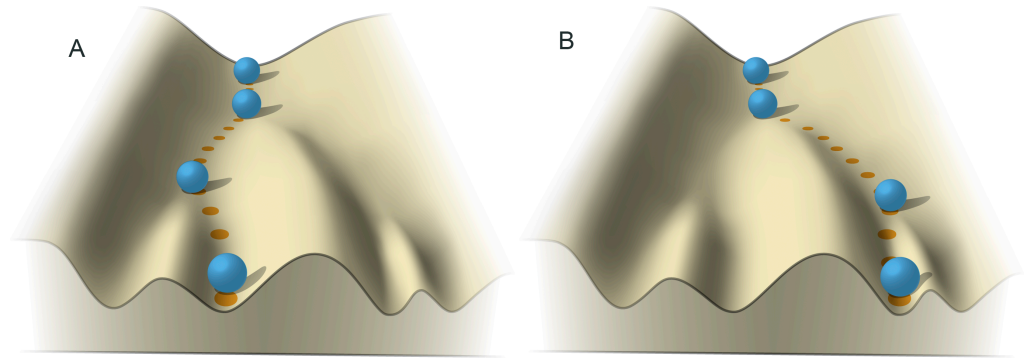
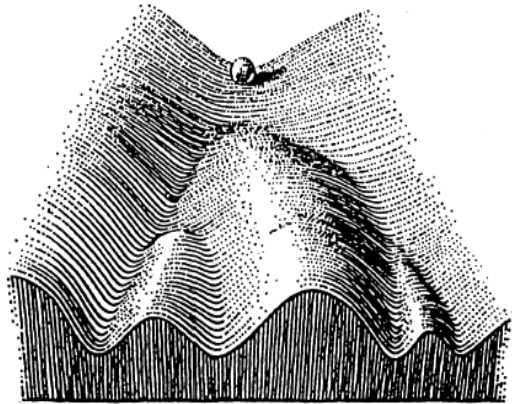


Figure 3 | Integration of data sets to construct models of biological networks. We recently developed methods to reconstruct causal probabilistic networks (the Bayesian networks described in

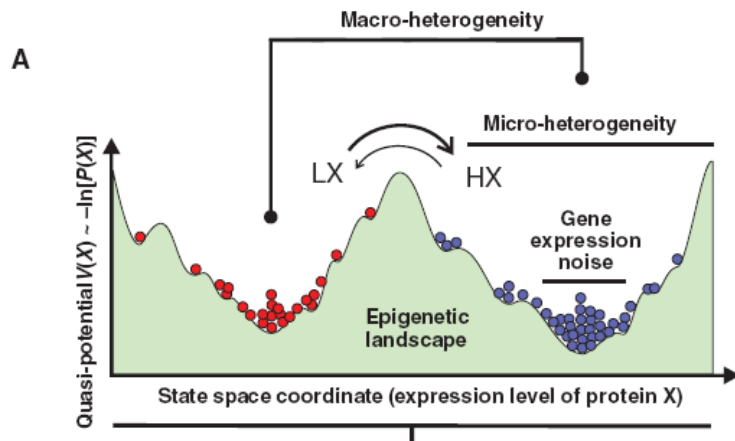
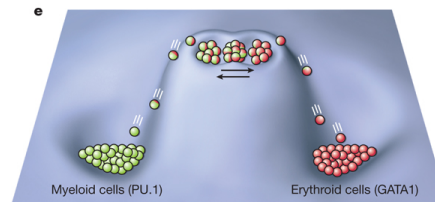
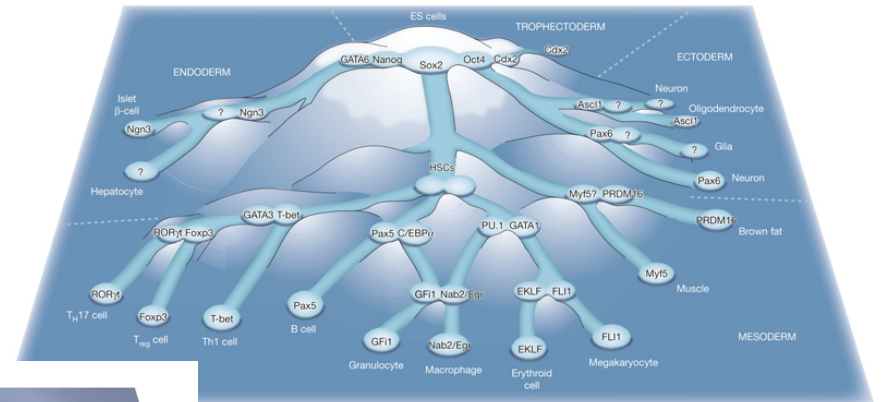
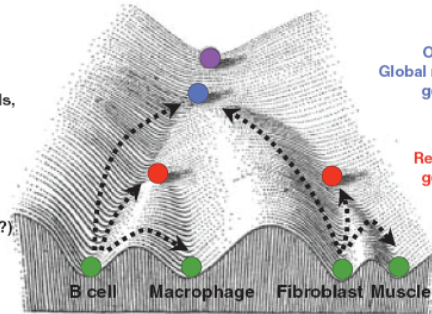


**Developmental potential**

- Totipotent**  
Zygote
- Pluripotent**  
ICM/ES cells, EG cells, EC cells, mGS cells iPS cells
- Multipotent**  
Adult stem cells (partially reprogrammed cells?)
- Unipotent**  
Differentiated cell types

**Epigenetic status**

- Global DNA demethylation**
- Only active X chromosomes; Global repression of differentiation genes by Polycomb proteins; Promoter hypomethylation**
- X inactivation; Repression of lineage-specific genes by Polycomb proteins; Promoter hypermethylation**
- X inactivation; Derepression of Polycomb silenced lineage genes; Promoter hypermethylation**





**Comment est assurée la stabilité de l'état  
« attracteur »?**

**« *spécificité ?* »**

**Quelle est la force motrice qui permet le  
passage entre les attracteurs?**

**Quelle est la force qui détermine la direction  
du passage?**

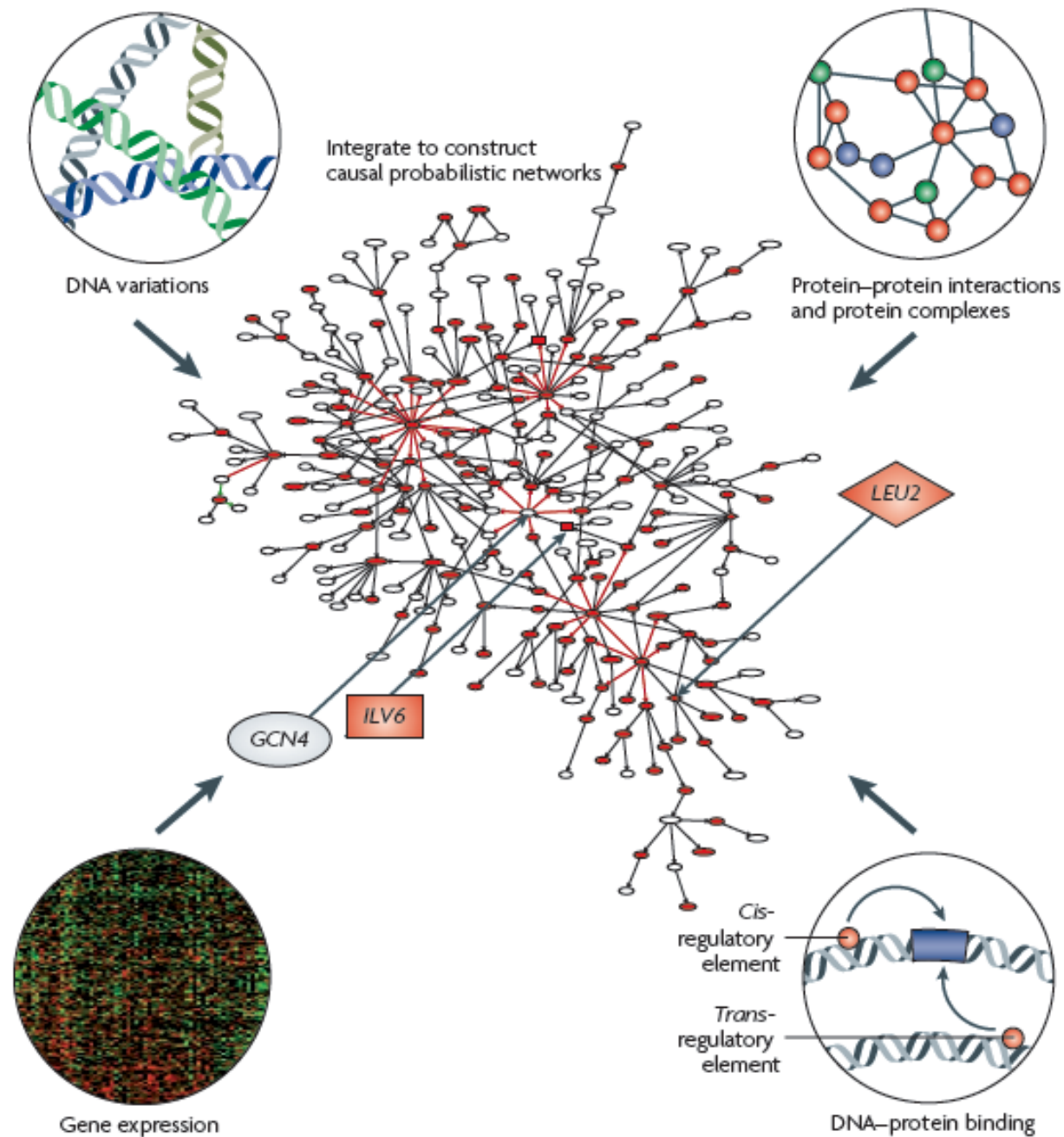


Figure 3 | Integration of data sets to construct models of biological networks. We recently developed methods to reconstruct causal probabilistic networks (the Bayesian networks described in

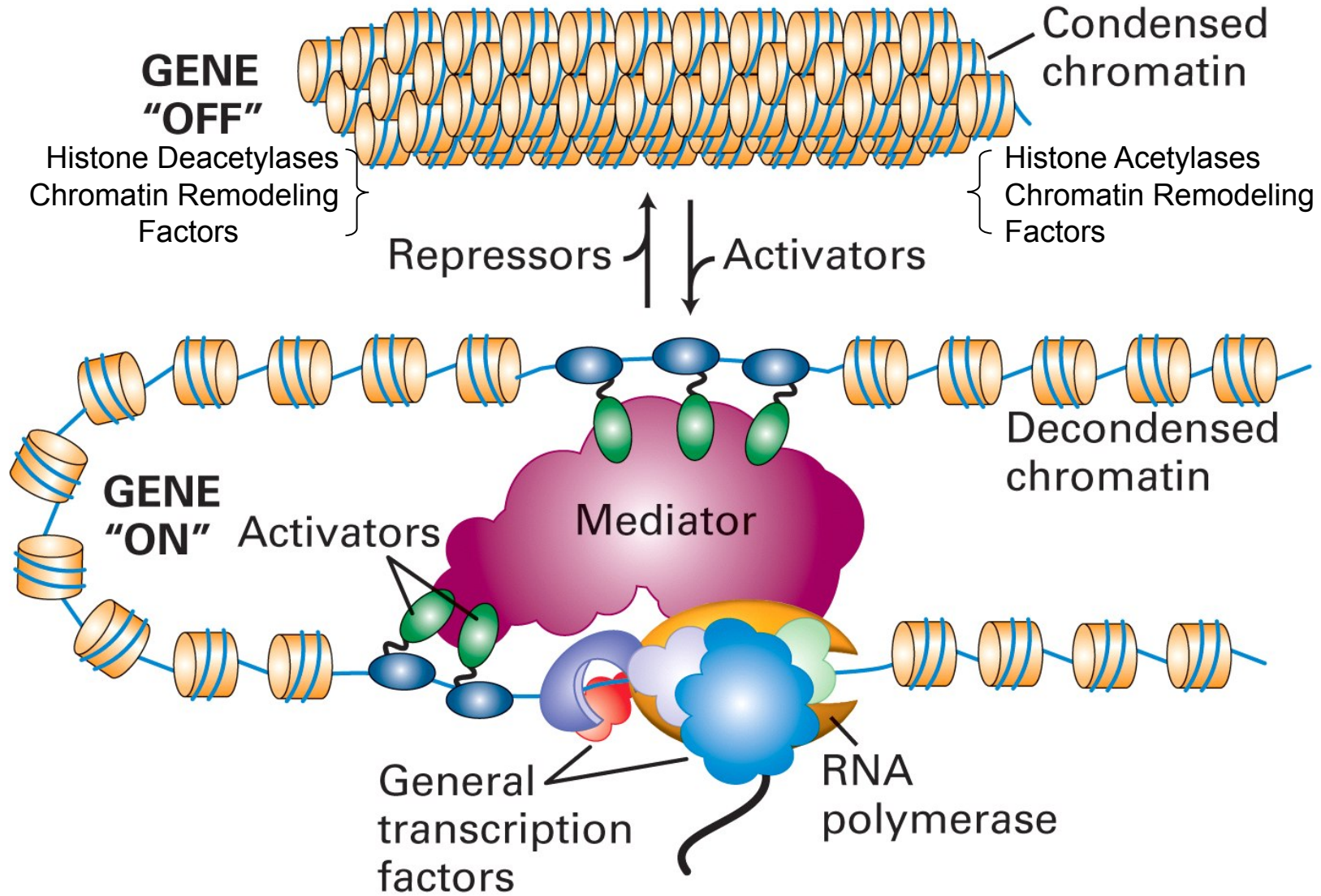


**Clear instruction**



**Clearer  
instruction**

# PARADOXE DU BRUIT

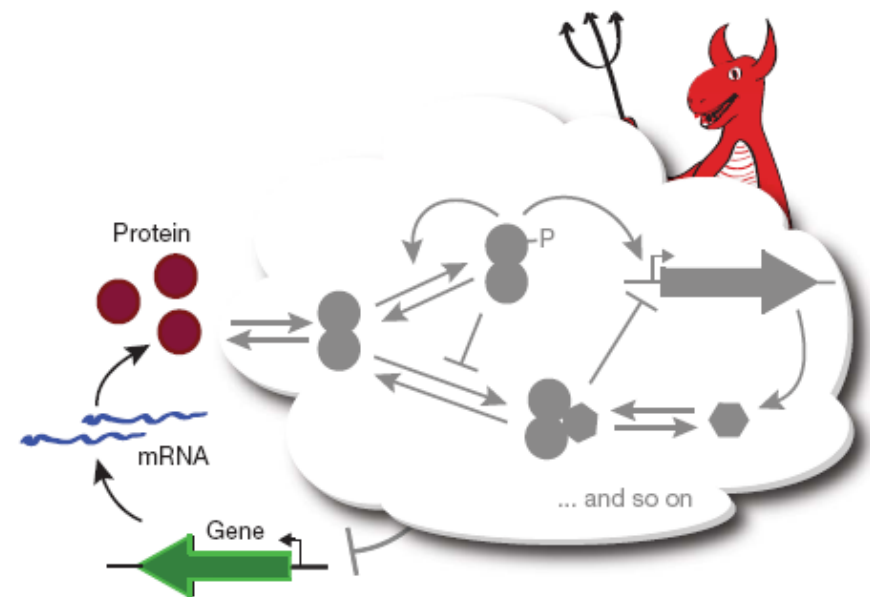


# Fundamental limits on the suppression of molecular fluctuations

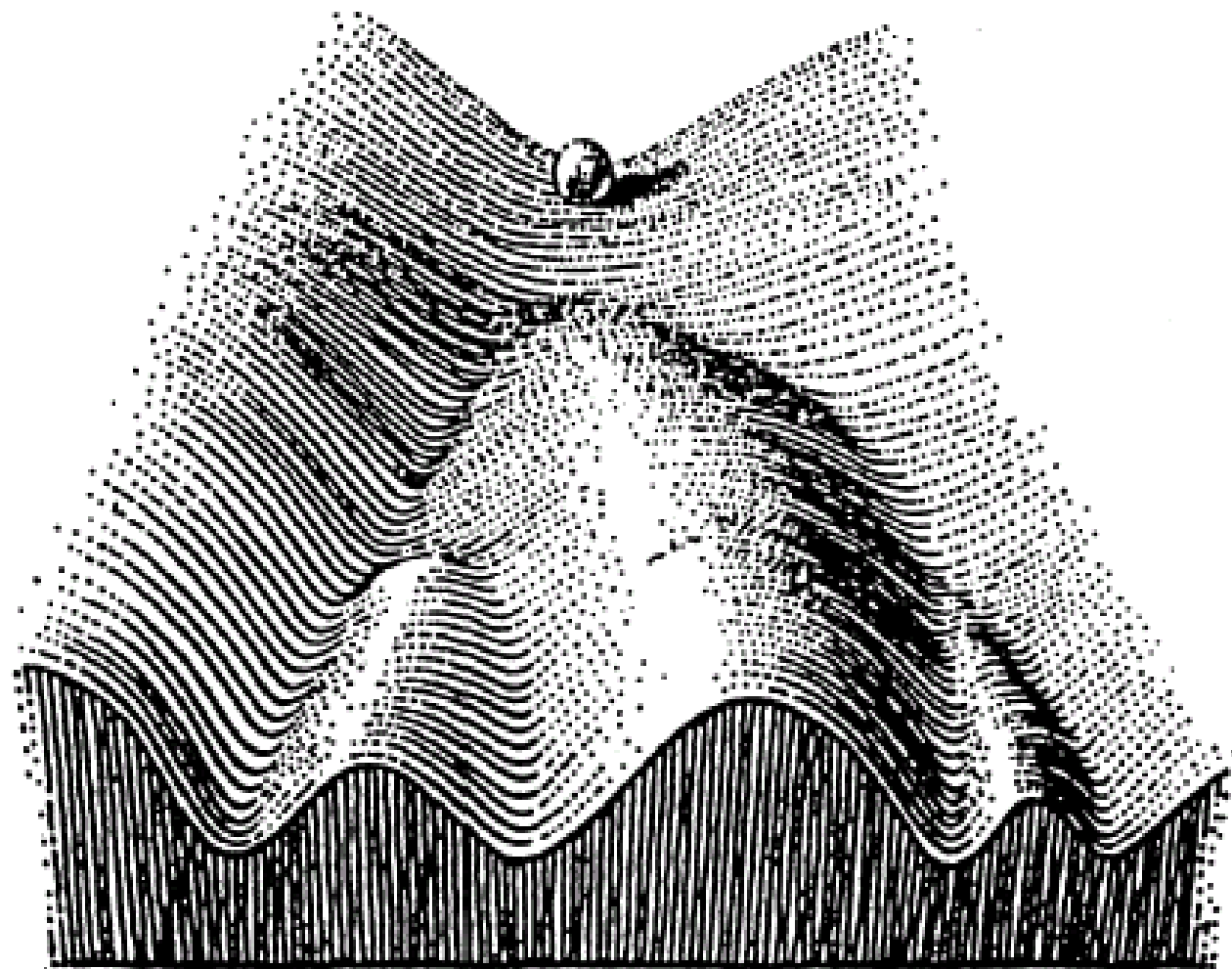
Ioannis Lestas<sup>1</sup>, Glenn Vinnicombe<sup>1</sup> & Johan Paulsson<sup>2</sup>

Life in the cell is a complex battle between randomizing and correcting statistical forces: births and deaths of individual molecules create spontaneous fluctuations in abundances<sup>1-4</sup>—noise—and many control circuits have evolved to eliminate, tolerate or exploit the noise<sup>5-8</sup>. The net outcome is difficult to predict because each control circuit in turn consists of probabilistic chemical reaction

In such systems, the minimal error decreases with the quartic root of the integer number of signalling events, making a decent job 16 times harder than a half-decent job. This perhaps explains why there is so much biochemical noise—correcting it would be too costly—but also constrains other aspects of life in the cell. For example, the noise levels may increase or decrease along signalling cascades, depending on the kinetic details at each step, but information about upstream states is always progressively and irreversibly lost. Although it is tempting to believe that large reaction networks are capable of almost anything if the rates are suitably nonlinear, the opposite perspective may thus be more appropriate: having more steps where one component affects the rates of another creates more opportunities for information to be lost and fundamentally prevents more types of behaviour.



**Figure 1 | Schematic of optimal control networks and information loss.** Biological networks can be overwhelmingly complex, with numerous feedback loops and signalling steps. Predictions about noise then rely on quantitative estimates for how every probabilistic reaction rate responds to every type of perturbation. To investigate bounds on behaviour, most of the network is here replaced by a ‘control demon’ representing a controller that is optimized over all possible network topologies, rates and mechanisms. The bounds are then calculated in terms of the few specified features.

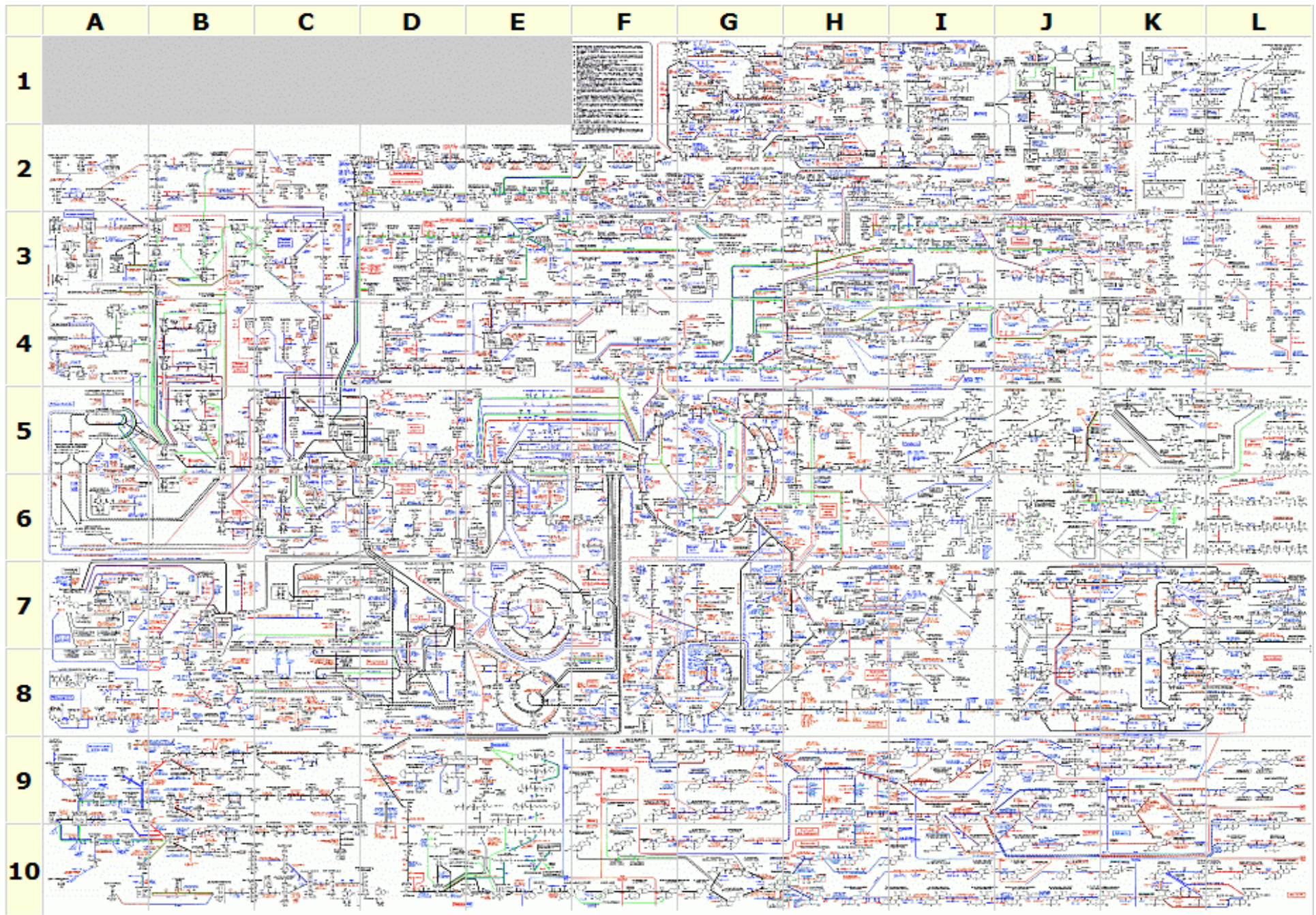


**Y a-t-il des alternatives?**

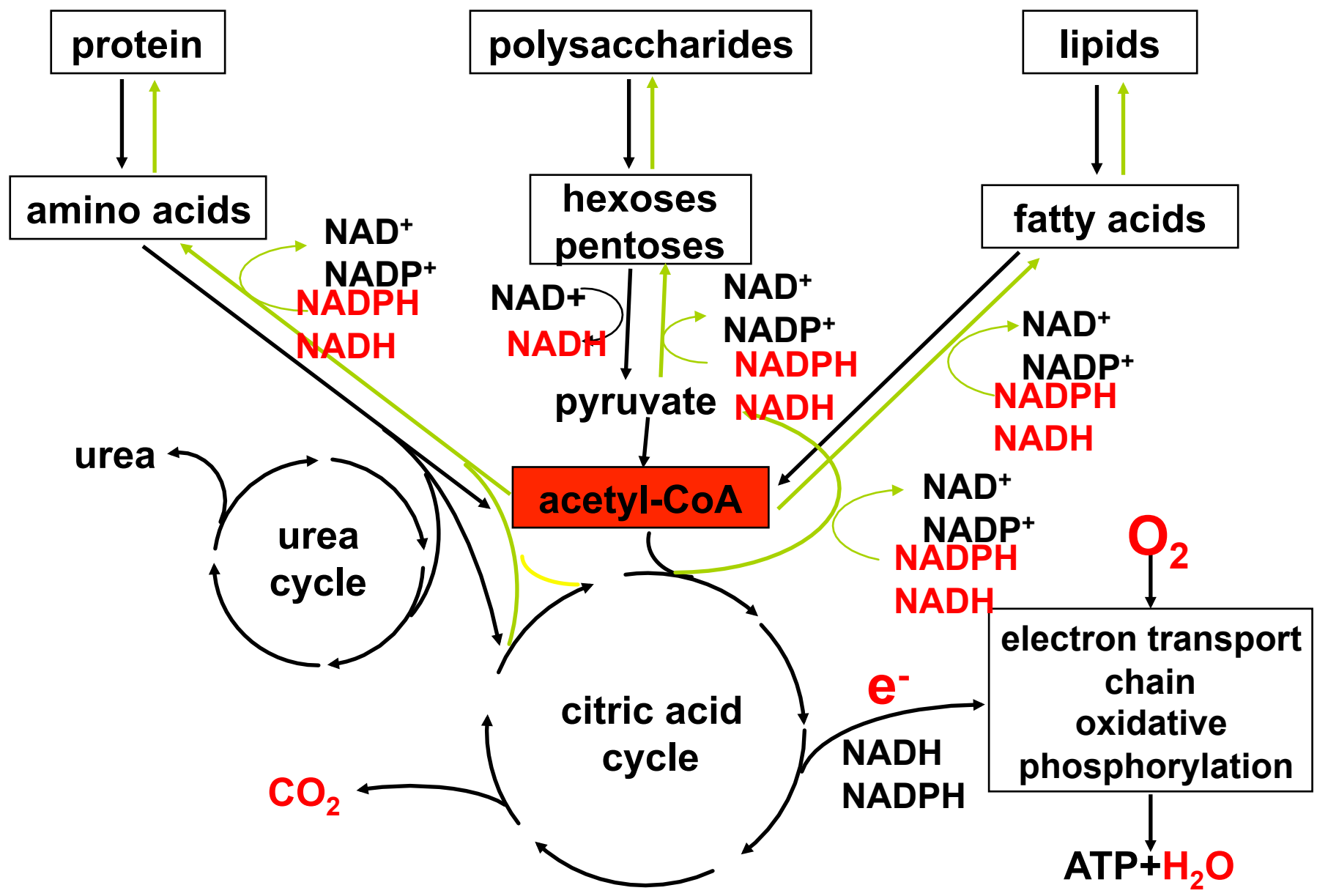


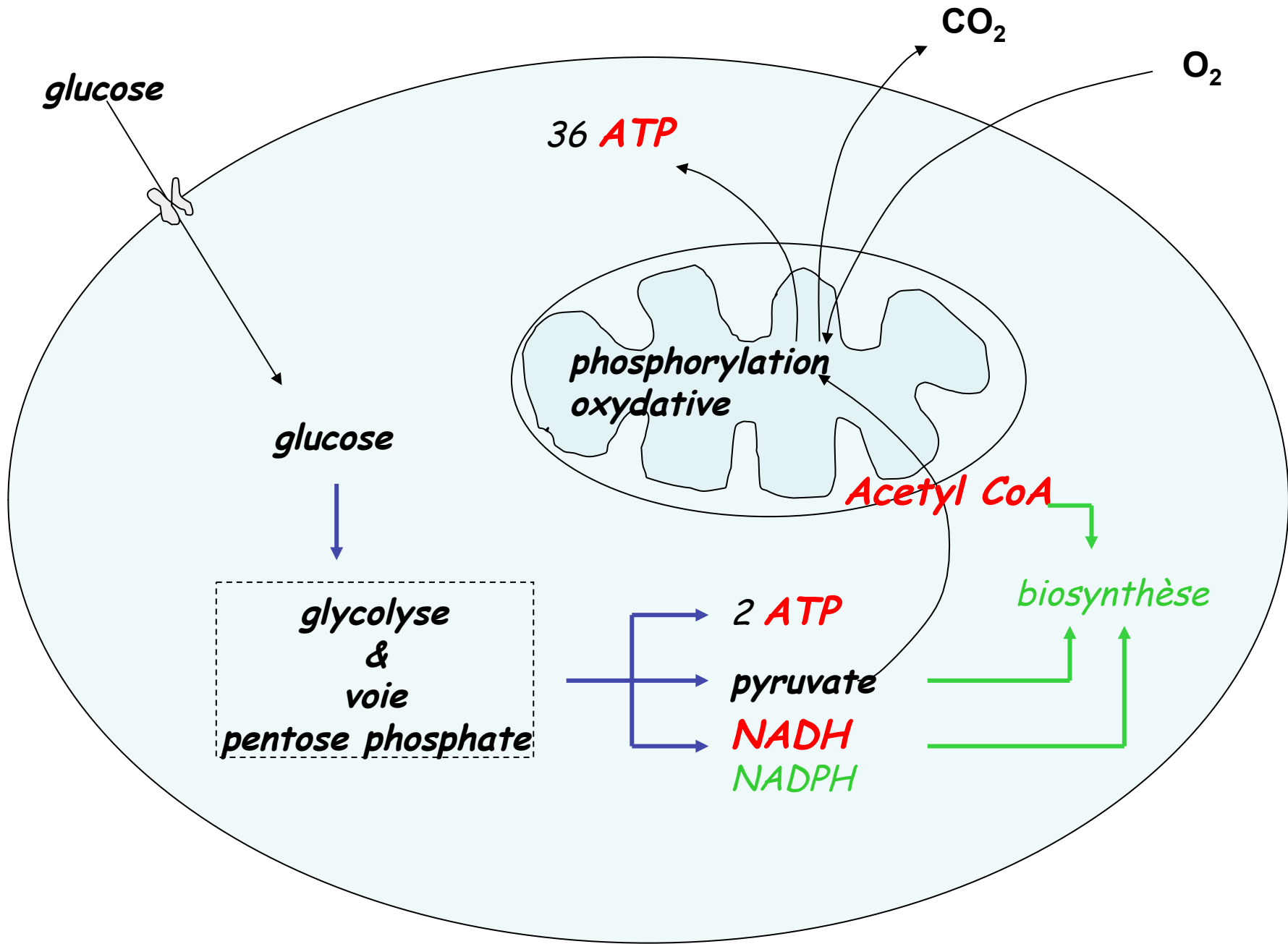
**Y a-t-il des alternatives?**

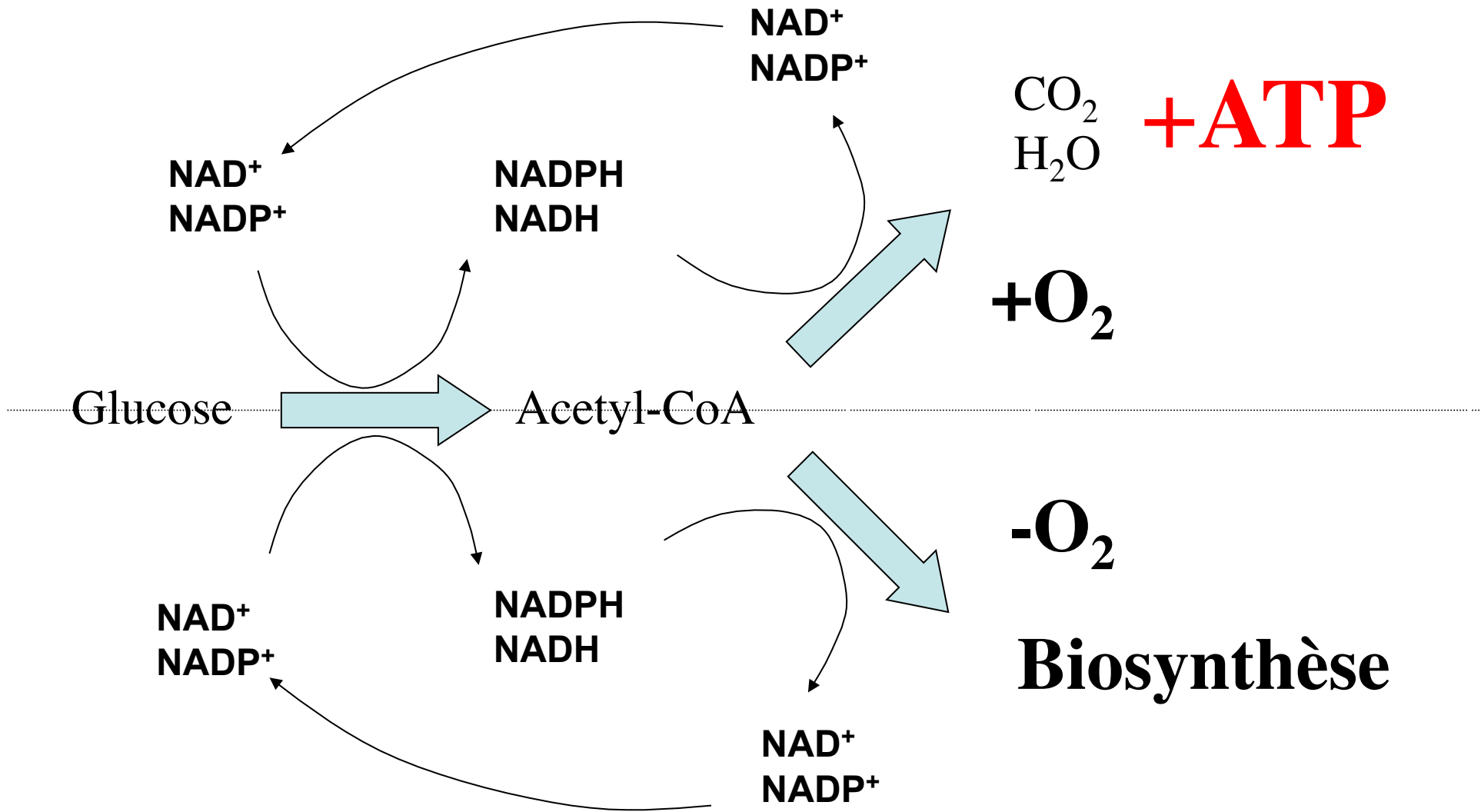
**Le flux de la matière et de l'énergie doit rester constant pour maintenir la structure et le fonctionnement de la cellule vivante (= système thermodynamique ouvert éloigné de l'équilibre)**

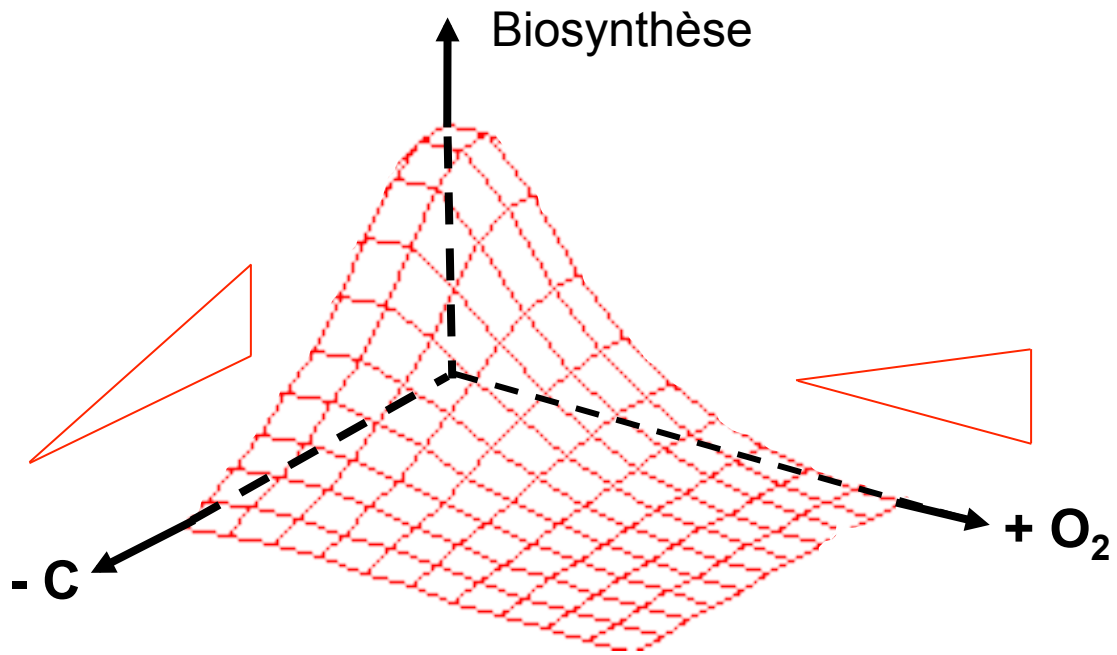


Roche Applied Science « Metabolic Pathways » map



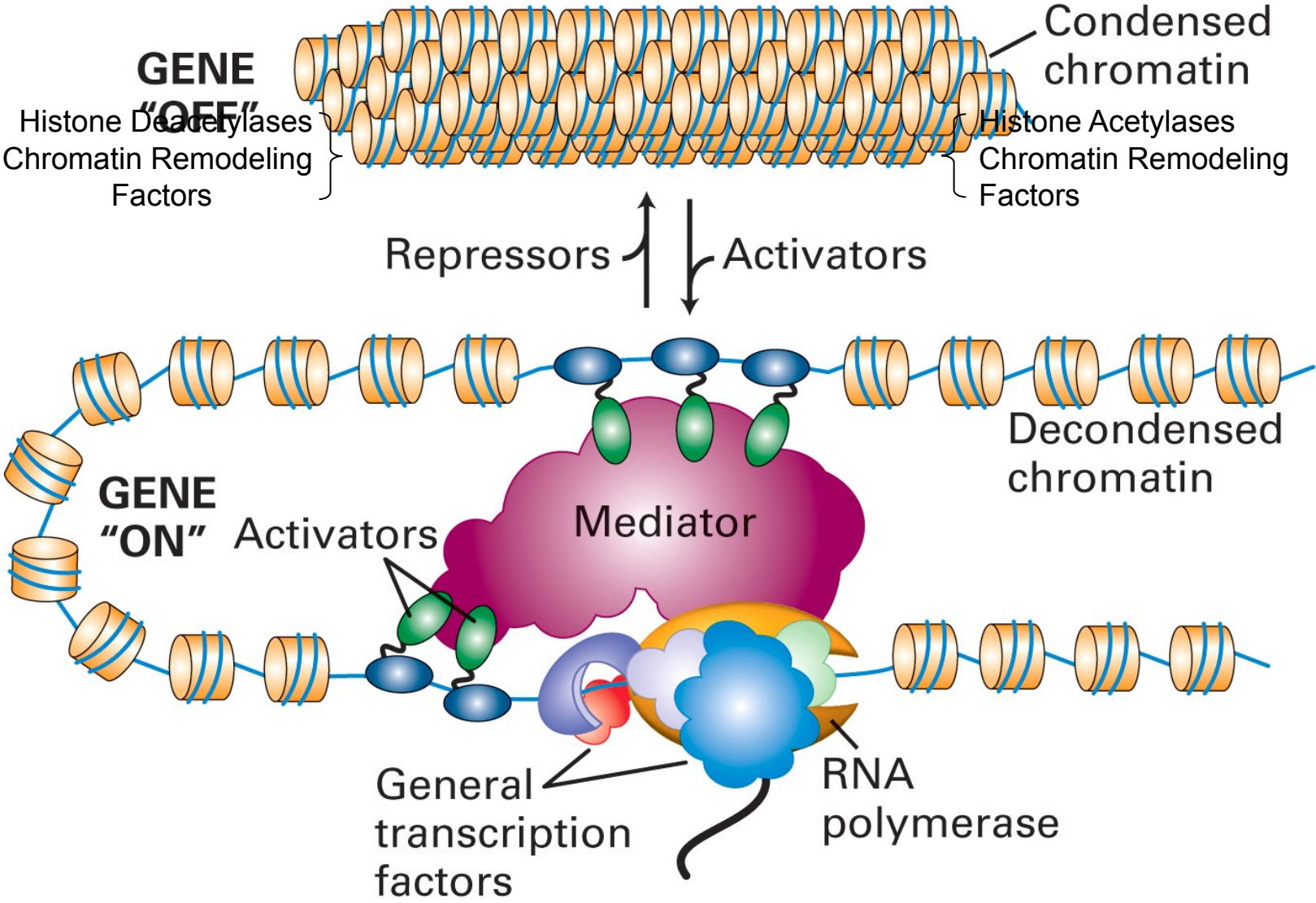






**Comment la cellule peut-elle « convertir »  
les changements métaboliques en  
changement d'expression génique ?**

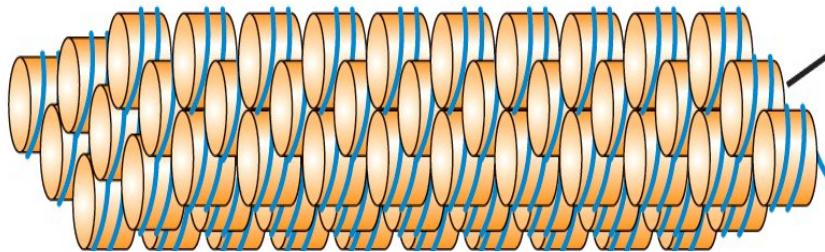
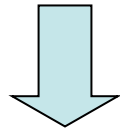
# PARADOXE D'ACCESSIBILITE





## Chromatine

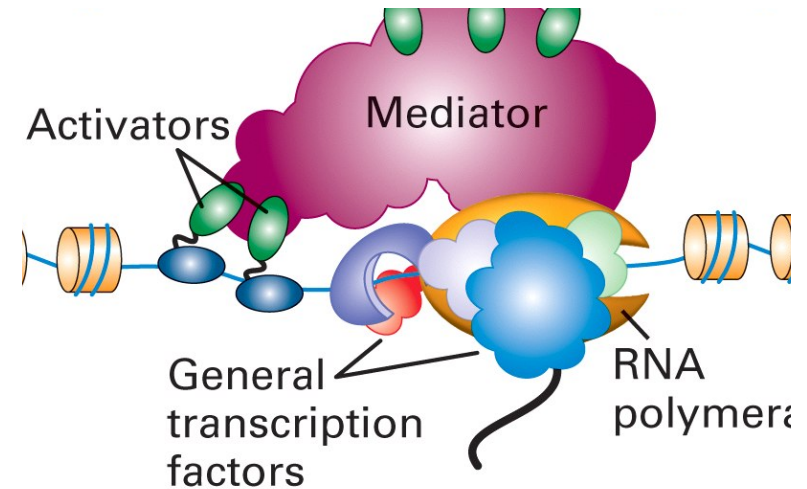
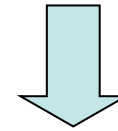
« Non-spécifique »



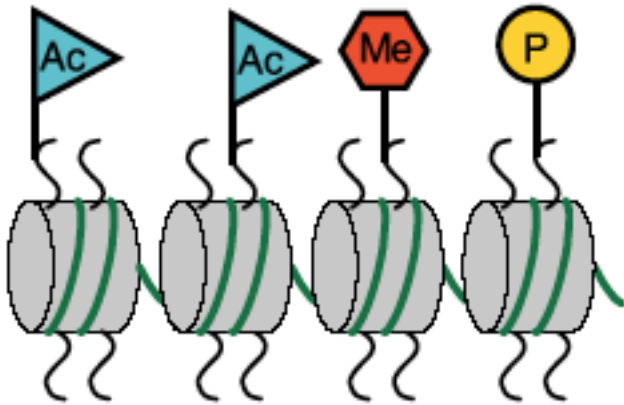
.... mais « bruitée » !

## Régulation

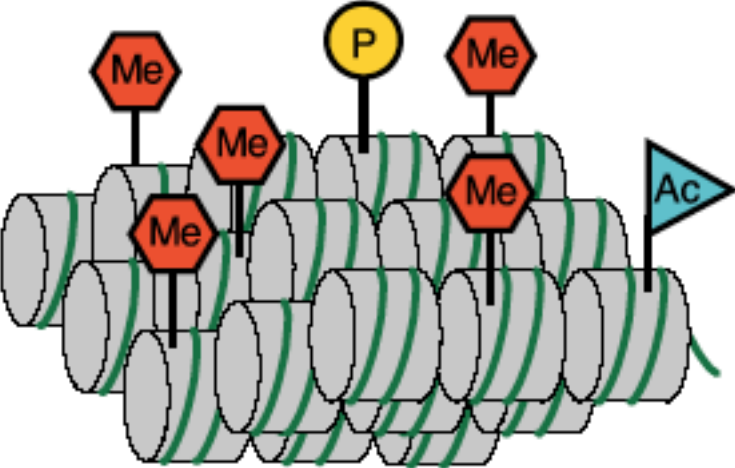
« Spécifique »

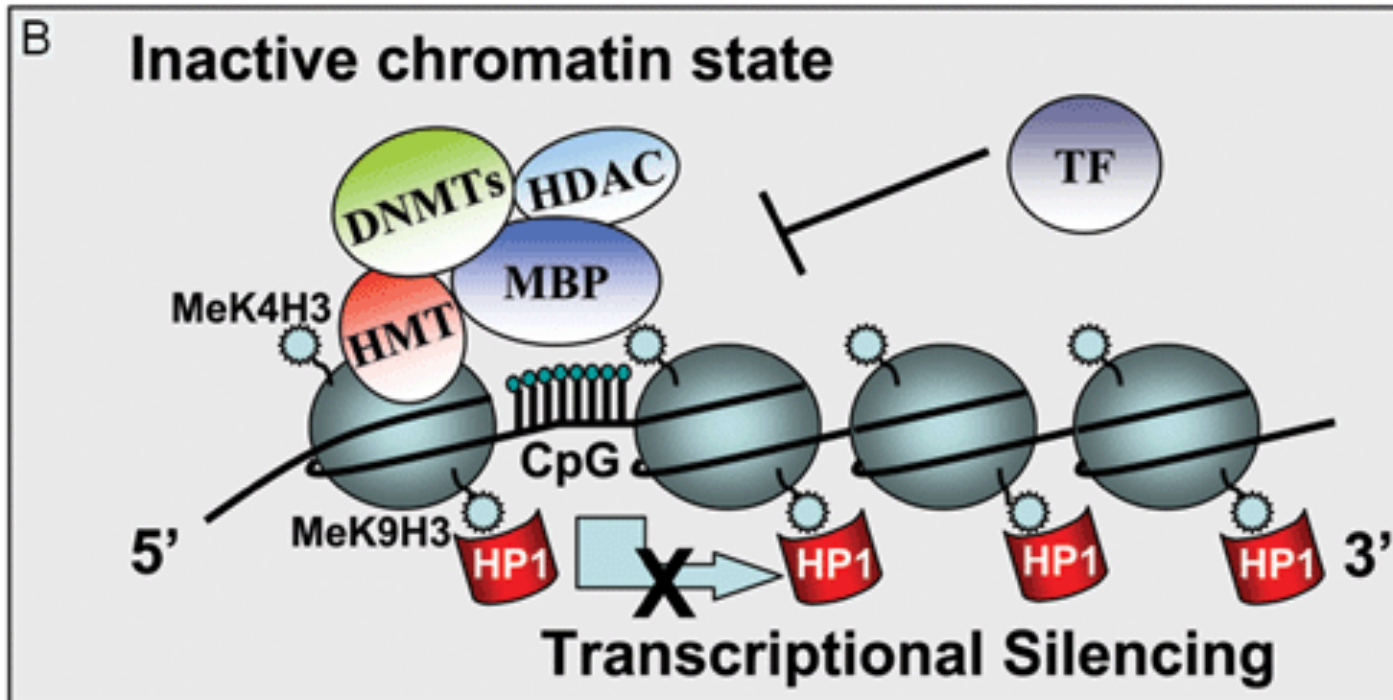
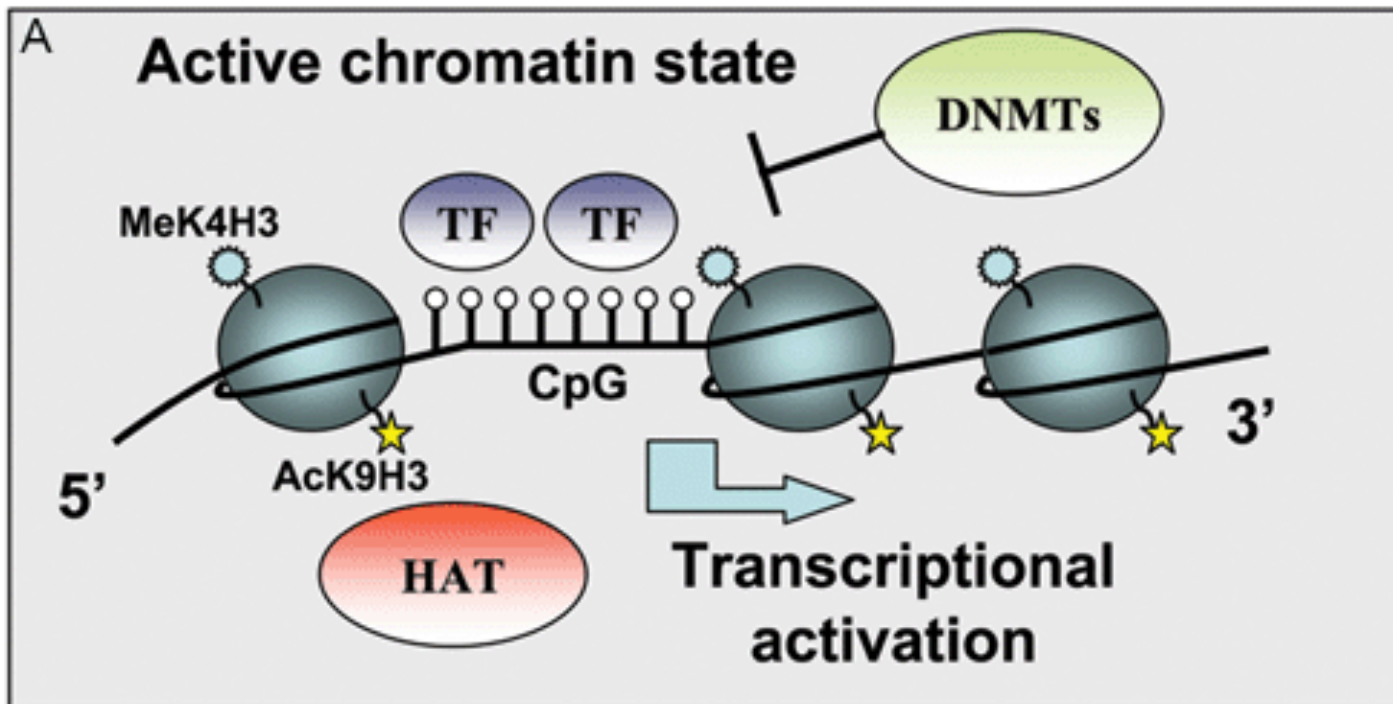


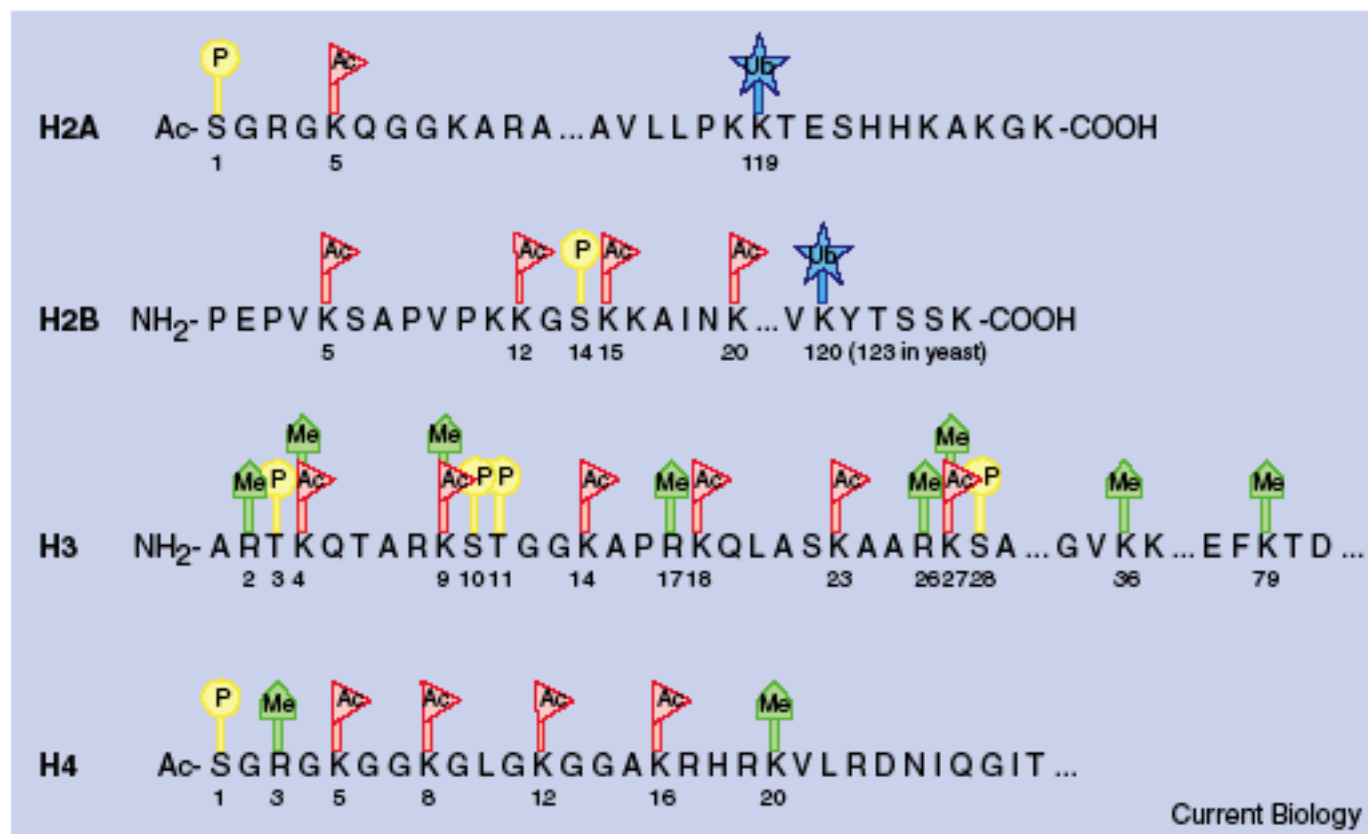
euchromatin



heterochromatin

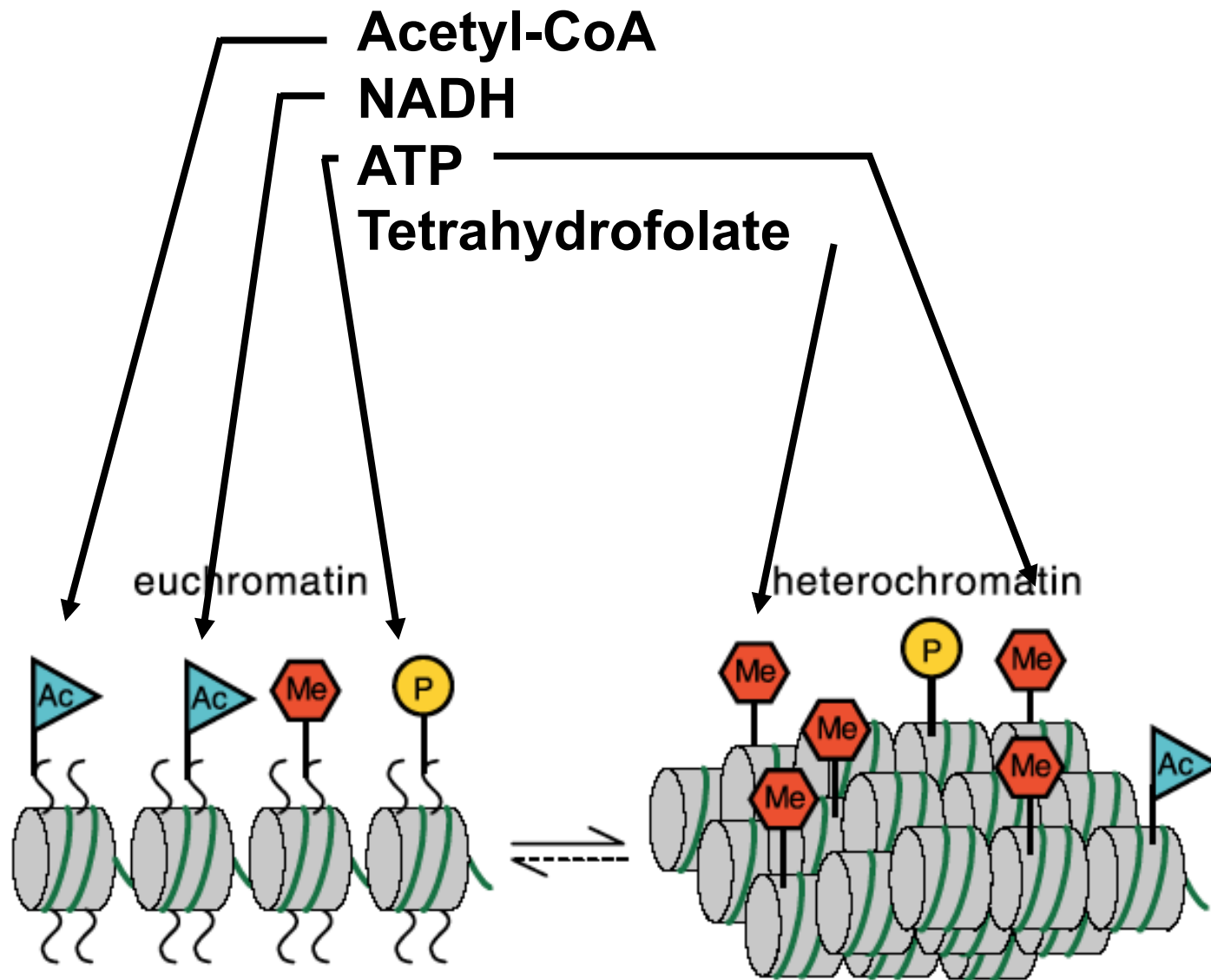






**Figure 1. Post-translational modifications of the core histones.**

The colored shapes represent known post-translational modifications of the core histones. The histone tails can be methylated at lysines and arginines (green pentagons), phosphorylated at serines or threonines (yellow circles), ubiquitylated (blue stars) and acetylated (red triangles) at lysines.



# Chromatin Places Metabolism Center Stage

Andreas G. Ladurner<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Genome Biology Unit

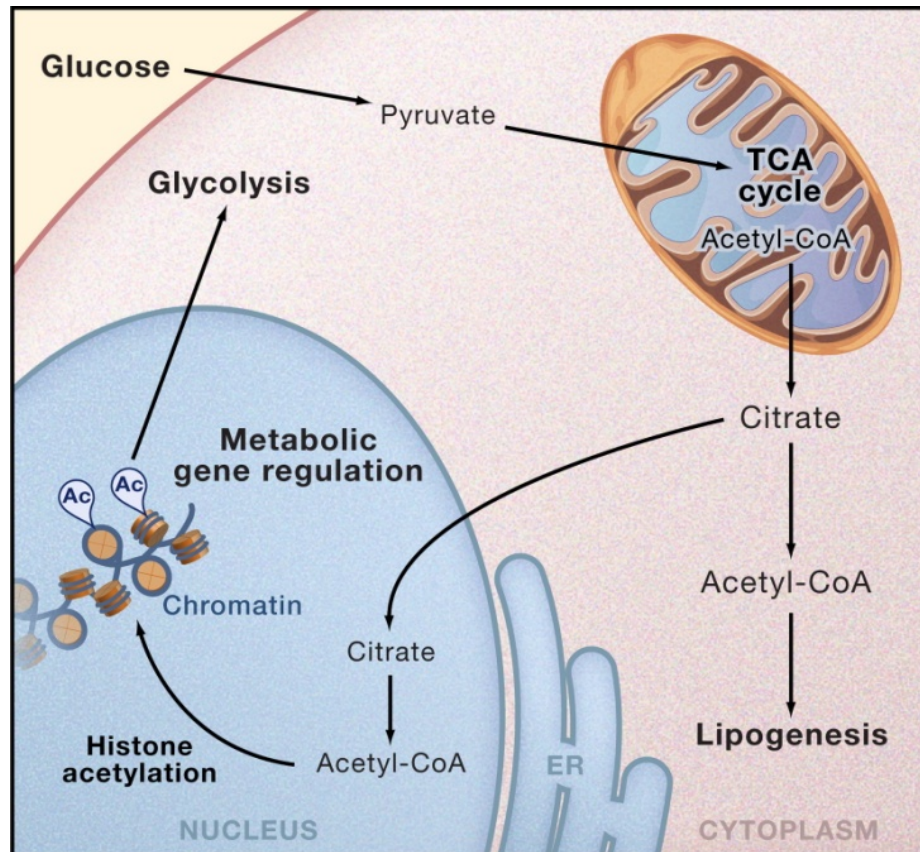
<sup>2</sup>Structural and Computational Biology Unit

European Molecular Biology Laboratory, Meyerhofstrasse 1, 69117 Heidelberg, Germany

\*Correspondence: ladurner@embl.de

DOI 10.1016/j.cell.2009.06.025

Dynamic changes in histone and transcription factor acetylation modulate gene expression. A study in *Science* (Wellen et al., 2009) reports that changes in glucose metabolism alter the availability of acetyl-CoA, the essential cofactor for protein acetylation. These findings reveal a direct connection between central metabolism and mammalian gene expression.



# Metabolism regulates differentiation

A reverse genetic engineering approach identifies metabolic enzymes and their cellular pathways as potential regulators of myoblast differentiation. Targeting these metabolic nodes has provocative implications for drug discovery and therapeutic efficacy.

Timothy E McGraw & Vivek Mittal

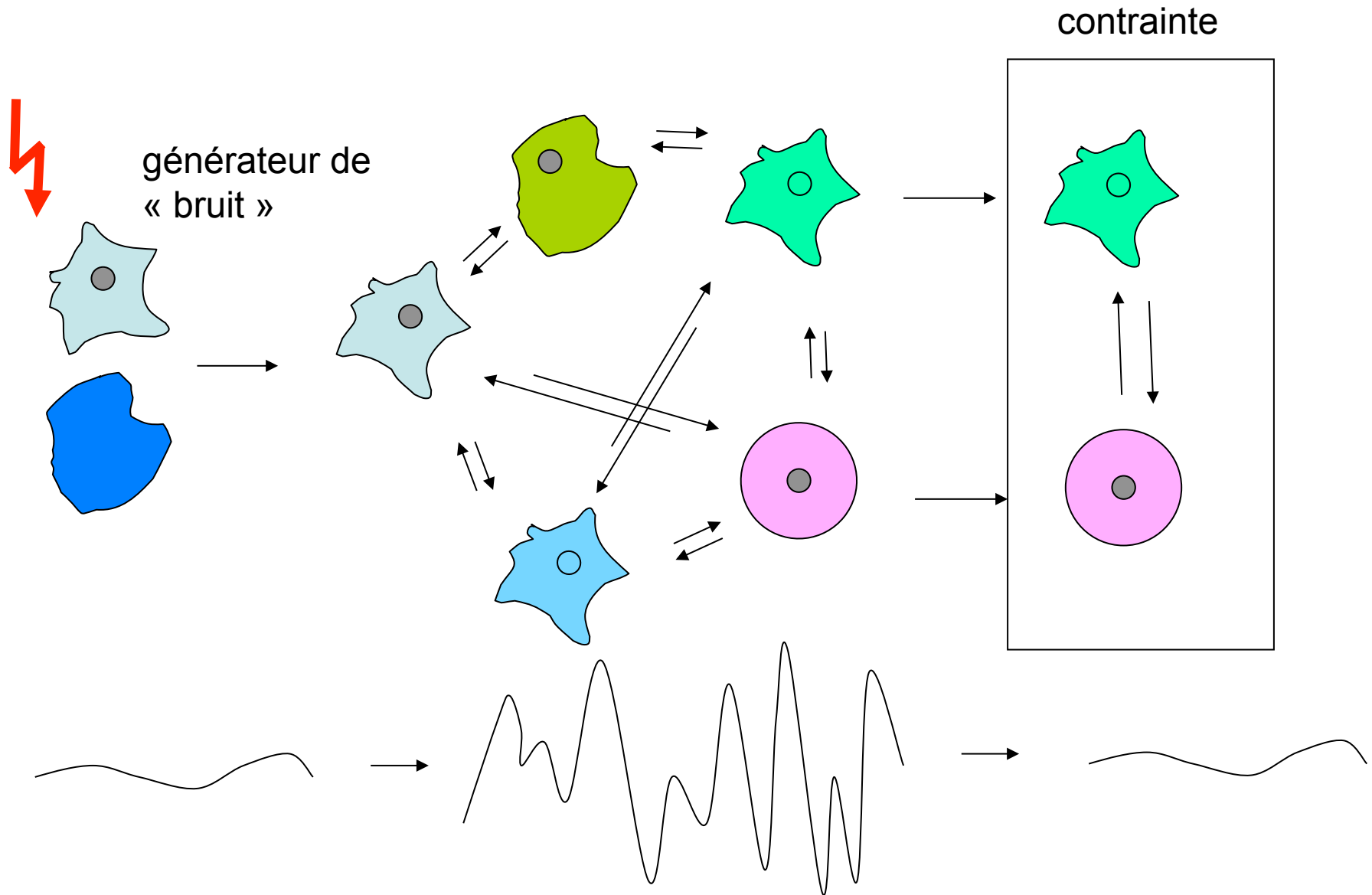
## Carbon metabolism-mediated myogenic differentiation

Abigail L Bracha<sup>1,7</sup>, Arvind Ramanathan<sup>2,7\*</sup>, Sui Huang<sup>3</sup>, Donald E Ingber<sup>1,4,5</sup> & Stuart L Schreiber<sup>2,6\*</sup>

**The role of nutrients and metabolism in cellular differentiation is poorly understood. Using RNAi screening, metabolic profiling and small-molecule probes, we discovered that the knockdown of three metabolic enzymes—phosphoglycerate kinase (Pgc1), hexose-6-phosphate dehydrogenase (H6pd) and ATP citrate lyase (Acl)—induces differentiation of mouse C2C12 myoblasts even in the presence of mitogens. These enzymes and the pathways they regulate provide new targets for the control of myogenic differentiation in myoblasts and rhabdomyosarcoma cells.**

on-target effects of Pgc1 and H6pd knockdown by establishing cell lines stably expressing the human orthologs of Pgc1 and H6pd. Knockdown of the endogenous mouse genes in these cell lines failed to induce differentiation (Supplementary Fig. 1h).

Because some metabolic enzymes have metabolism-independent regulatory functions<sup>4</sup>, we next determined whether myogenic differentiation was accompanied by changes in levels of the metabolites regulated by Pgc1, H6pd and Acl. We analyzed global changes in levels of intracellular metabolites that accompany myogenic differentiation using LC-MS/MS-based metabolic profiling (Supplementary





Mécanisme fondé sur :

**Régulation  
« bruitée »**

Mécanisme fondé sur :

~~Régulation  
« bruitée »~~

Bruit avec  
« régulation »

Mécanisme fondé sur :

~~Régulation  
« bruitée »~~

**Bruit avec  
« contrainte »**

# Conclusion

1. Il existe des liens mécanistiques entre la biochimie du métabolisme carbonique et celle de la structure et la stabilité de la chromatine.
2. Grâce à ce lien la chromatine est à la fois la source de variation non-spécifique d'expression génique et le stabilisateur de profils d'expression spécifiques.
3. Le 1 et 2 forment ensemble un mécanisme d'adaptation dynamique fondé sur la fluctuation et la stabilisation de l'expression génique.

# Un exemple d'enseignement de la modélisation en master Pro

A. Kuzniak

LDAR, Université Paris Diderot

8 novembre 2011

- 1 Modélisation et enseignement : un cadre européen
  - Les phases de la modélisation
  - Un exemple de tâches de modélisation
- 2 Modélisation, SVT et Statistique
  - Obstacles mettant en jeu les pensées statistique et probabiliste
  - Le modèle épidémiologique de Daniel Bernoulli
  - Exemples de mémoires du Master Pro

# Les phases de la modélisation

Discussion Document Icmi 2004

Modélisation  
et enseignement

Les phases de  
la  
modélisation  
Un exemple  
de tâches de  
modélisation

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

- ① Point de départ, une situation du monde réel ;
  - On l'épure, on la structure, on la précise ;
  - Formulation d'un modèle qui est toujours ancré dans le monde réel ;
- ② Mathématisation :
  - Soit saisie d'un modèle mathématique disponible ;
  - Soit élaboration d'un modèle mathématique adéquat ;
- ③ Traitement mathématique avec production de résultats ;
- ④ Interprétation des résultats en fonction de la situation réelle d'origine ;
- ⑤ Validation du modèle par la pertinence des résultats ;
  - Le cas échéant, reprise de tout le processus avec un modèle rectifié ou tout à fait différent ;
  - Le problème d'origine est reformulé et communiqué.

# Un enseignement de la modélisation qui s'inscrit dans un cadre européen

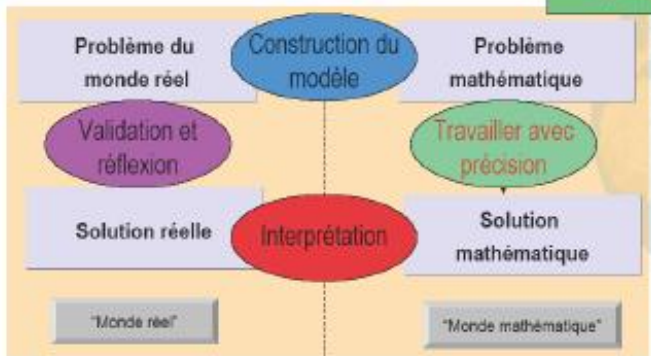
Modélisation  
et enseigne-  
ment

## Les phases de la modélisation

Un exemple  
de tâches de  
modélisation

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

## Les cycles de modélisation : Pisa





# Un enseignement qui s'inscrit dans un cadre européen

Modélisation et enseignement

## Les phases de la modélisation

Un exemple de tâches de modélisation

Modélisation, SVT et Statistique

## Les cycles de modélisation : Blum

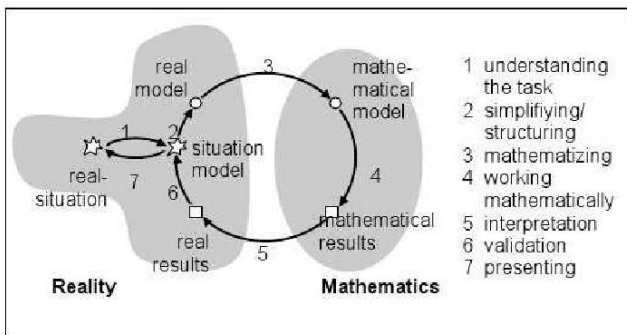


Figure 2 Le cycle de modélisation de Blum et Leiss (2005)

# Un exemple de tâches de modélisation

## Situations issues du projet LEMA

- ① L'authenticité
- ② La faisabilité à un niveau donné
- ③ La validation des résultats des élèves,
- ④ Les compétences sollicitées et leur évaluation,
- ⑤ la nécessité pour les élèves d'élaborer un modèle mathématique ou de saisir un modèle disponible,
- ⑥ les principes d'un enseignement de la modélisation.

A. Kuzniak

Modélisation  
et enseignement

Les phases de  
la  
modélisation

**Un exemple  
de tâches de  
modélisation**

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

## Le Géant

<http://www.problempictures.co.uk>



## Problèmes de Fermi

- Aucun nombre n'est fourni dans l'énoncé ;
- Résoudre ce problème nécessite de faire des hypothèses :
- Le problème est ouvert : la réponse dépend des hypothèses et de la précision des mesures
- Personne ne connaît la « bonne » réponse, ni les élèves, ni le maître
- la réponse ne peut être fournie qu'au moyen d'une estimation, par exemple sous la forme d'une fourchette

A. Kuzniak

Modélisation  
et enseignement

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

**Obstacles**

Modèle de  
Bernoulli

Exemples de  
mémoires du  
Master Pro

# Modélisation, SVT et Statistique

## Obstacles mettant en jeu les pensées statistique et probabiliste

- ① La représentativité. Les individus ont tendance à penser que quelque soit sa taille, un échantillon donné est d'autant plus probable qu'il contient les mêmes proportions que la population globale.
- ② L'occurrence d'un certain événement comme un dû. Dans ce cas, il y a l'idée que les événements du passé affectent un événement futur. Ce phénomène s'observe lorsque que dans le cas d'une pièce équilibrée, il y a eu plusieurs sorties de la même face.
- ③ S'appuyer sur le contingent plutôt que sur la statistique. Ainsi, l'on décidera de l'importance d'un phénomène comme celui du chômage ou d'une maladie non pas en fonction des données statistiques disponibles mais en fonction de son apparition dans son propre environnement.

**Obstacles**

Modèle de  
Bernoulli  
Exemples de  
mémoires du  
Master Pro

## Quelques obstacles en relation avec les pensées probabiliste et statistique

- ④ Confusion due à l'accumulation d'événements corrélés.  
« Gaëlle est une jeune femme brillante qui a fait des études de philosophie sur la question des inégalités en fonction du genre. Des deux affirmations suivantes qu'elle est la plus probable :
  - i. Elle est chargée de la direction d'une agence bancaire.
  - ii. Elle est chargée de la direction d'une agence bancaire et elle s'investit beaucoup pour la cause des femmes.
- ⑤ Pour terminer, signalons aussi cet obstacle lié encore une fois au fait que les individus utilisent les statistiques de manière pragmatiques dans la vie quotidienne. Ainsi, le fait de savoir que la météo annonce qu'il y a 20 % de chance qu'il pleuve est interprété comme le fait qu'il ne va pas pleuvoir.

Il y a aussi bien sûr tous les obstacles liés aux probabilités

- Corrélation et causalité
- Pensée déterministe
- Dualité de la probabilité.

D'autres obstacles sont plus liés aux compétences mathématiques dans le domaine des proportions notamment et aussi du calcul sur les nombres.



# Le modèle épidémiologique de Daniel Bernoulli

## Une modélisation fondatrice

Une modélisation considérée comme fondatrice dans le traitement mathématique dans un problème épidémiologique.

# Daniel Bernoulli Groningen - Bâle 1700-1782

Daniel a poursuivi, souvent avec Leonhard Euler (1707-1783), l'oeuvre de son oncle Jacques et celle de son père Jean (1667-1748) dans le domaine de l'élasticité, de l'hydrodynamique et du calcul des variations.

Daniel a également ouvert la porte de plusieurs domaines scientifiques nouveaux, en particulier celui des statistiques. Rivalités avec d'Alembert.

## Le contexte du mémoire de Daniel Bernoulli

La petite vérole (variole – smallpox) est une maladie infectieuse transmise par voie respiratoire qui connut au début du XVIII<sup>e</sup> siècle un pic de nocivité. Inoculation volontaire de la petite vérole en 1721 en Angleterre.

Origine; Chine, Inde puis Turquie

## Le contexte du mémoire de Daniel Bernoulli

La technique d'inoculation est alors très controversée et Maupertuis et La Condamine invitent Bernoulli à apporter des arguments en faveur de l'inoculation.

Mémoire présenté à l'académie des sciences.

Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite Vérole et des avantages de l'Inoculation pour la prévenir.

Lu en 1760, publié en 1765

## Des éléments sur la modélisation de Bernoulli

La population  $P(n)$ , des survivants à un âge  $n$ , est divisée en deux.

- Ceux qui sont susceptibles d'avoir la maladie et qui n'ont pas été infectés  $S(n)$ .
- Ceux qui sont immunisés après avoir été infectés par la maladie  $R(n)$ .

$$P(n) = S(n) + R(n)$$

## Des éléments sur la modélisation de Bernoulli

Deux questions initiales (p. 2).

- Quel est le risque annuel à différents âges d'être surpris par la petite vérole pour ceux qui ne l'ont pas eue?  $i(n)$
- Quel est celui d'en mourir pour ceux qui en sont atteints?  $1 - s(n)$

## La réponse de Bernoulli

Modélisation  
et enseignement

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

Obstacles

**Modèle de  
Bernoulli**

Exemples de  
mémoires du  
Master Pro

Sur le risque annuel d'être surpris par la maladie de  $i(n)$  à  $i = \frac{1}{8}$

Une étude des différentes données dont il dispose lui permet d'avancer que au moins jusqu'à 20 – 24 ans

- Mon premier principe est que tant qu'on a pas eu la petite vérole, on court continuellement le même risque de l'avoir. Nous n'avons encore aucune observation qui nous oblige à renoncer à cette supposition, et les lois de la Nature les plus simples sont toujours les plus vraisemblables.
- Quant au risque annuel d'être attaqué par la petite vérole, pour ceux qui ne l'ont pas eue, j'ai cru me pouvoir satisfaire aux notions générales que nous avons sur cette maladie, qu'en la supposant d'un huitième, ce rapport de 1 sur 8 étant supposé constant.

## La réponse de Bernoulli

Sur le risque annuel d'en mourir de  $1 - s(n)$  à  $1 - s(n) = \frac{1}{8}$

Disons encore un mot sur le risque de la petite vérole pour ceux qui en sont atteints : la plupart l'ont fait d'un septième ; je l'ai un peu diminué, en le faisant d'un huitième : deux raisons m'y ont engagé,

- la première est qu'on apprend exactement tous ceux qui en meurent, et qu'on ne saurait apprendre si exactement tous ceux qui ont la maladie
- la seconde, est que le rapport de 1 sur 7 ferait la mortalité variolique trop grande par rapport à la mortalité entière, pendant que celui de 1 sur 8 est entièrement conforme à l'observation la mieux constatée, qui est que la petite vérole enlève la treizième partie du total des morts



## La réponse de Bernoulli

### Un dernier paramètre

Le risque de mourir par une autre cause que la petite vérole est le même que l'on ait la petite vérole ou non

$$M(n)$$

# La mathématisation

## Un bon choix des variables

- $t$  : variable qui représente l'âge des individus en années.
- $P(t)$  : le nombre de survivants de cette population à l'instant  $t$
- $S(t)$  : le nombre des personnes susceptibles d'attraper la variole à l'instant  $t$ , c'est-à-dire, parmi les survivants, ceux qui n'ont pas encore eu la variole.
- $M(t)$  : le taux annuel de décès par d'autres causes que la variole au sein des deux populations.

## La variation des non infectés

En une année,  $\frac{1}{8}$  des non infectés attrapent la maladie et  $M(t)$  meurent et donc la variation est

$$\Delta(S) = -\frac{1}{8}S(t) - M(t)S(t)$$

## La variation de la population

Dans le même temps, les immunisés s'accroissent des survivants parmi les nouveaux infectés diminués des autres morts parmi eux  $(\frac{1}{8} \times \frac{7}{8})S - M(t)(P(t) - S(t))$

La variation de la population est donc de

$$\Delta(P) = -\frac{1}{64}S - M(t)P$$

## Du discret au continu

$$\begin{cases} \Delta(S) = -\frac{1}{8}S(t) - M(t)S(t) \\ \Delta(P) = -\frac{1}{64}S(t) - M(t)P(t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} S' = -M(t)S(t) - \frac{1}{8}S(t) & \text{variation du nombre des non surpris} \\ P' = -M(t)P(t) - \frac{1}{64}S(t) & \text{variation globale de la population} \end{cases}$$

# La résolution mathématique

## Éliminer $M(t)$

Pour cela, Bernoulli introduit le rapport entre les susceptibles et la population globale. Soit  $f(t) = \frac{S(t)}{P(t)}$ .

qui lui permet d'écrire  $S'(t)$  de deux façons et d'obtenir finalement l'équation :

$$f'(t) = -\frac{1}{8}f(t) + \frac{1}{64}f(t)^2$$

## La résolution mathématique : une histoire de famille

Une équation non linéaire de la forme  $y' = ay + by^n$

Jolie équation dite de Bernoulli (le papa et l'oncle) qu'il faut compléter par la condition initiale  $f(0) = 1$

Pour obtenir

$$S(t) = \frac{8}{1 + 7e^{\frac{1}{8}t}} P(t)$$

# Retour au monde réel et à la question initiale : Est-il intéressant de se faire inoculer la variole ?

## Construction de la table de Bernoulli

- La table de Halley 1693 Population de Breslau (Wroclaw)

Age. Curt.	Per- fons.	Age. Curt.	Per- fons.	Age. Curt.	Per- fons.	Age. Curt.	Per- fons.	Age. Curt.	Per- fons.	Age. Curt.	Per- fons.	Age.	Perfons.
1	1000	8	680	15	628	22	585	29	539	35	481	7	5547
2	855	9	670	16	622	23	579	30	531	37	472	14	4584
3	798	10	651	17	616	24	573	31	523	38	463	21	4270
4	760	11	653	18	610	25	567	32	515	39	454	28	3964
5	732	12	646	19	604	26	560	33	507	40	445	35	3604
6	710	13	640	20	598	27	553	34	499	41	436	42	3178
7	692	14	634	21	592	28	546	35	490	42	427	49	2709
												55	2194
												63	1694
												70	1204
43	417	50	346	57	272	64	202	71	131	78	58	77	692
44	407	51	335	58	262	65	192	72	120	79	49	84	253
45	397	52	324	59	252	66	182	73	109	80	41	100	107
46	387	53	313	60	242	67	172	74	98	81	34		
47	377	54	302	61	232	68	162	75	88	82	28		
48	367	55	292	62	222	69	152	76	78	83	23		
49	357	56	282	63	212	70	142	77	68	84	20		
												34000	
												Sum Total.	

# Construction de la table de Bernoulli

Modélisation  
et enseignement

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

Obstacles  
Modèle de  
Bernoulli

Exemples de  
mémoires du  
Master Pro

44 MÉMOIRES DE L'ACADÉMIE ROYALE

TABLE I.

Âges par années.	Survivans félix M. Halley.	Nyont pu ou la pet. vérole.	Ayant eu le pet. vérol.	Percent de la pet. vérole pendant ch. année.	MORTS de la pet. vérole pendant ch. an.	SOMME de morts de la pet. vérole.	MORTS par d'autres maladies pend. ch. an.
0	1300	1300	0				
1	1000	896	104	137	17,1	17,1	283
2	855	685	170	99	12,4	29,5	133
3	798	571	227	78	9,7	39,2	47
4	760	485	275	66	8,3	47,5	30
5	732	416	316	56	7,0	54,5	21
6	710	359	351	48	6,0	60,5	16
7	692	311	381	42	5,2	65,7	12,8
8	680	272	408	36	4,5	70,2	7,3
9	670	237	433	32	4,0	74,2	6
10	661	208	453	28	3,5	77,7	5,3
11	653	182	471	24,4	3,0	80,7	5
12	646	160	486	21,4	2,7	83,4	4,3
13	640	140	500	18,7	2,3	85,7	3,7
14	634	123	511	16,6	2,1	87,8	3,9
15	628	108	520	14,4	1,8	89,6	4,2
16	622	94	528	12,6	1,6	91,2	4,4
17	616	83	533	11,0	1,4	92,6	4,6
18	610	72	538	9,7	1,2	93,8	4,8
19	604	63	541	8,4	1,0	94,8	5
20	598	56	542	7,4	0,9	95,7	5,1
21	592	48,5	543	6,5	0,8	96,5	5,2
22	586	42,5	543	5,6	0,7	97,2	5,3
23	579	37	542	5,0	0,6	97,8	6,4
24	572	32,4	540	4,4	0,5	98,3	6,5



## Construction de la table de Bernoulli

- Les calculs précédents permettent à D. Bernoulli d'estimer quelle serait la population à l'année  $t$  si personne ne mourait de la variole.
- je me suis attaché surtout, à exposer dans une même Table les deux états de l'humanité, l'un tel qu'il est effectivement, et l'autre tel qu'il serait si on pouvait affranchir de la petite vérole tout le genre humain. J'ai pensé que le parallèle de ces deux états en expliquerait mieux la différence et le contraste, que ne ferait le plus ample commentaire.

## Des conclusions très discutées

- Mais le cas de figure considéré était (à l'époque) bien sûr théorique ! En effet, des inoculés mouraient : 1 sur 600 à Londres en 1755.
- Et c'est sur ce nombre de décès d'inoculés que se fondaient en particulier les opposés à l'inoculation.
- D. Bernoulli poursuivit donc son étude en calculant ce qui se passerait si on avait une chance sur 200 de mourir de la variole après avoir été inoculé.

## Les arguments de d'Alembert

- Sur la modélisation  
Mise en doute de la la constance de certains paramètres en fonction de l'âge : Risque d'avoir la variole, risque de mourir de la maladie

$$P' = -M(t)P(t) - v(t)S(t)$$

A l'époque, il était impossible d'avoir des informations sur  $v(t)$  faute de table de mortalité.

## Les arguments de d'Alembert

- Critique de l'espérance de vie comme critère de décision  
Je suppose avec monsieur Bernoulli que le risque de mourir de l'inoculation soit de 1 sur 200. Cela posé, il me semble que pour apprécier l'avantage de l'inoculation, il faut comparer, non la vie moyenne de 34 ans à la vie moyenne de 30, mais le risque de 1 sur 200 auquel on s'expose de mourir en un mois par l'inoculation à l'avantage éloigné de vivre quatre ans de plus au bout de 60 ans lorsqu'on sera beaucoup moins en état de jouir de la vie  
Voilà, il n'en faut point douter, ce qui rend tant de personnes, et surtout tant de mères, peu favorables parmi nous à l'inoculation.

## La dualité de la probabilité

- L'approche fréquentiste.  
Pour un certain type d'expériences susceptibles de se reproduire sous les mêmes conditions (au moins mentalement), la fréquence d'apparition d'un événement donné se stabilise progressivement lorsque le nombre de réalisations croît considérablement.  
Dans ce cas, la probabilité est la tendance du système à produire un événement donné. Cette première notion trouve sa justification dans la loi faible des grands nombres.

## La dualité de la probabilité

Modélisation  
et enseignement

Modélisation,  
SVT et  
Statistique

Obstacles

**Modèle de  
Bernoulli**

Exemples de  
mémoires du  
Master Pro

- L'approche bayésienne  
Dans cette autre approche, la probabilité représente une mesure de crédibilité sur une proposition donnée compte tenu des informations disponibles. La probabilité n'est ainsi pas une caractéristique de l'objet mais la mesure de la crédibilité accordée par un sujet à une proposition donnée. Justification théorique est basée sur la notion de probabilité conditionnelle et sur le théorème de Bayes : les probabilités attribuées initialement à un événement peuvent différer d'un observateur à l'autre mais elles évolueront ensuite de manière convergente en intégrant les nouvelles informations selon les critères donnés par la formule de Bayes.

# Exemples de mémoires du Master Pro

- Epidémiologie. Vers des modèles plus aléatoires (Reed - Frost).
- Feux de forêts : la percolation.
- Génétique de population isolée et modèle Hardy-Weinberg
- ADN et chaînes de Markov
- Chaos et évolution des populations

Déterminisme strict et  
déterminisme probabiliste  
en SVT  
approche épistémologique

colloque AFPSVT

Julie Gobert

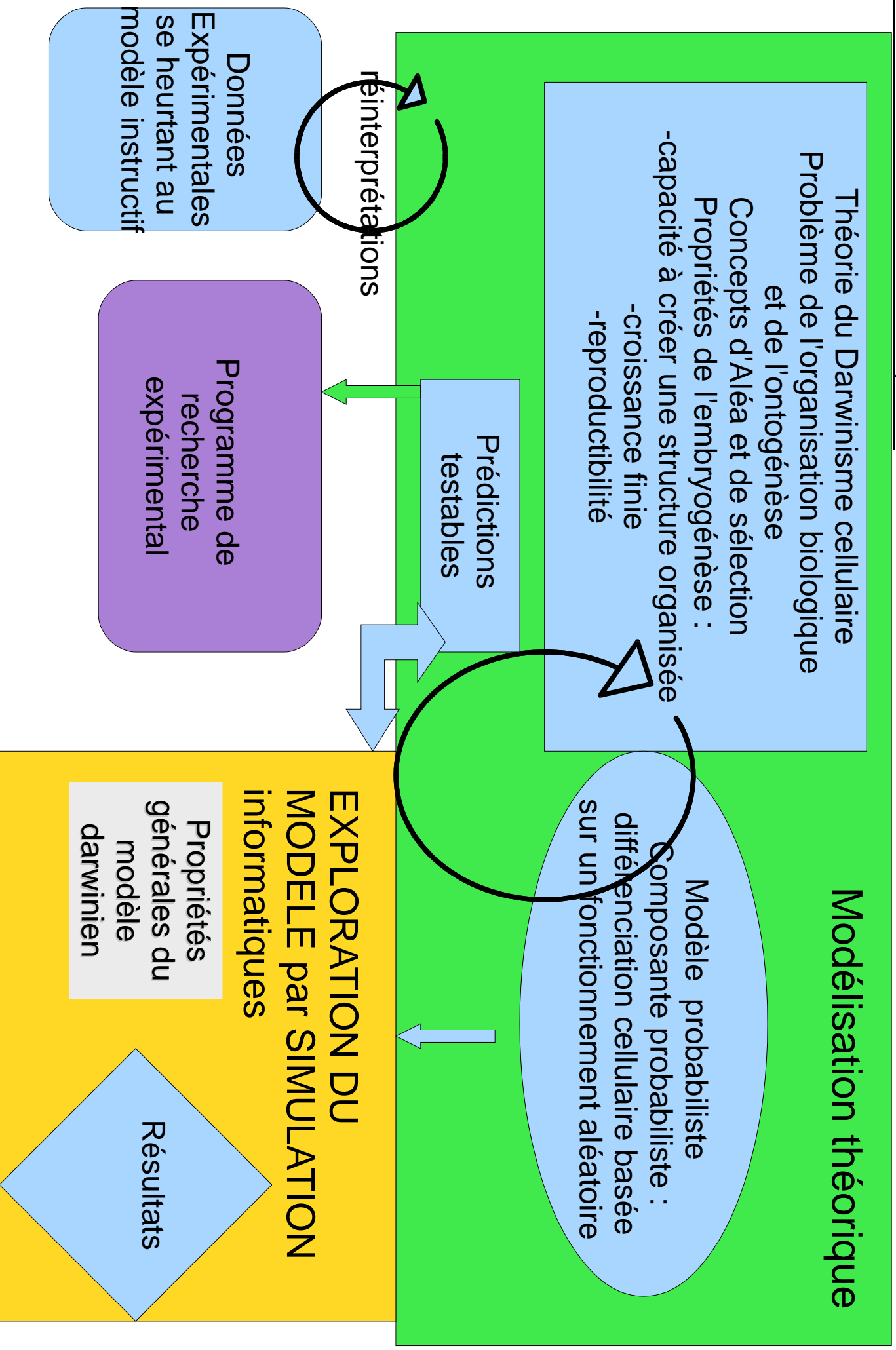
en collaboration avec

Guy Rumelhard et Yann Lhoste



# J.J Kupiec : modélisation théorique, simulation et recherches

expérimentales en référence à la publication « simulation informatique du modèle darwinien de la différenciation cellulaire », 2009.



# **Déterminisme strict et probabilités chez Laplace : un paradoxe ?**

*« Nous devons donc envisager l'état présent de l'univers, comme l'effet de son état antérieur, et comme la cause de celui qui va suivre. Une intelligence qui pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée, et la situation respective des êtres qui la compose ... embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'univers et ceux du plus léger atome : rien ne serait incertain pour elle, et l'avenir comme le passé, serait présent à ses yeux. »*

*Essai philosophique sur les probabilités (1814).*

▪

# Rôle des probabilités dans le déterminisme strict laplacien

« L'incertitude des connaissances humaines porte sur les événements ou sur les causes des événements. »

Deux intérêts dans le calcul des probabilités :

- la possibilité de prédire la réalisation d'un événement avec certitude. Il raisonne à partir d'une urne de composition connue (déduction)
- la possibilité de remonter des événements aux causes. Il raisonne à partir d'une urne dont on recherche la composition grâce à des échantillons (induction)

Laplace recherche une

conversion de la probabilité des causes en certitude

probabilité de 0 ou de 1

1865 :

## Claude Bernard versus Mendel

Lignée théorique  
d'un déterminisme  
strict

Lignée théorique  
d'un déterminisme  
probabiliste

# Position théorique de Claude Bernard : déterminisme strict

En référence à « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale », 1865.

Déterminisme bernardien en tant que principe général des sciences de la nature :

« Dans les corps vivants comme dans les corps bruts les lois immuables, et les phénomènes que ces lois régissent sont liés à leurs condition d'existence par un déterminisme nécessaire et absolu. »

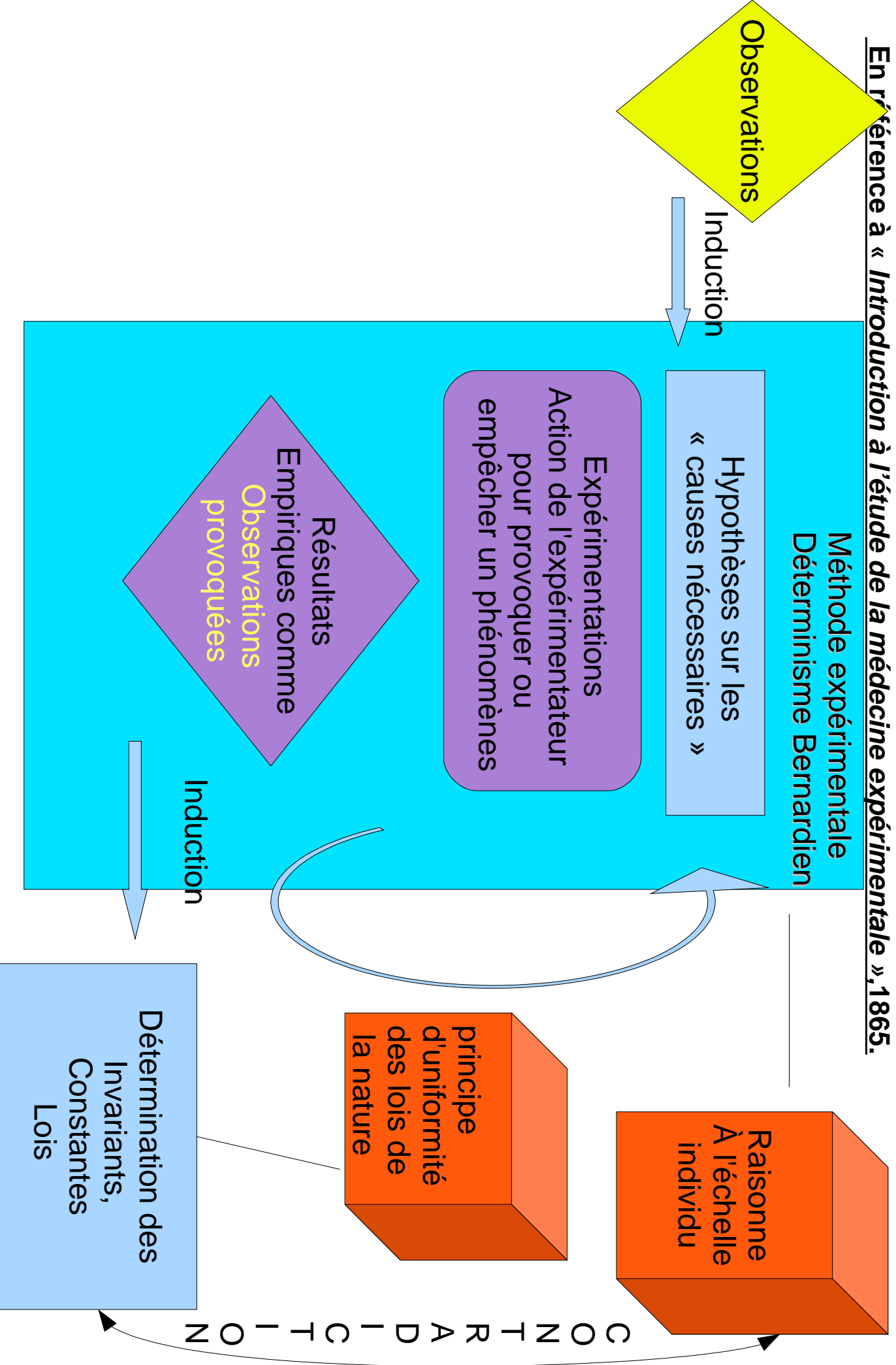
C. Bernard développe une physiologie expérimentale déterministe en ce sens qu'elle doit pouvoir déterminer des invariants, des constantes, des lois, sur le modèle de la physique.

Déterminisme d'un phénomène comme « cause nécessaire » :

« D'un point de vue pragmatique, un déterminisme est pour Claude Bernard un aspect des phénomènes sur lequel l'expérimentateur peut agir, de manière à les provoquer ou empêcher à volonté. » (J. Gayon, 2009, p. 83.)

# C. BERNARD, déterminisme Bernardien, l'observation précéderait la théorie ?

En référence à « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale », 1865.



## Résistances /obstacles à une pensée probabiliste

Une loi scientifique « ne peut être fondée que sur une certitude et sur un déterminisme absolu et non une probabilité. »

Seule la certitude des données factuelles permet d'établir des lois scientifiques

Claude Bernard oppose à la statistique une méthode expérimentale qui seule peut permettre à la médecine de devenir une science « exacte ».

*Aléa / fruit de notre ignorance*

« Jamais deux malades ne se ressemblent exactement...d'où il résulte que la moyenne ou le rapport que l'on déduira de la comparaison des faits sera toujours sujet à contestation » et « même par hypothèse, je ne saurais admettre que les faits puissent jamais être absolument identiques et comparables.»

« La loi des grands nombres n'apprend jamais rien pour un cas particulier.»

Attachement à la singularité individuelle légitime, Claude Bernard refuse l'idée d'individus interchangeables, condition de possibilité d'une pensée statistique

1865 :

## Claude Bernard versus Mendel

Lignée théorique  
d'un déterminisme  
strict

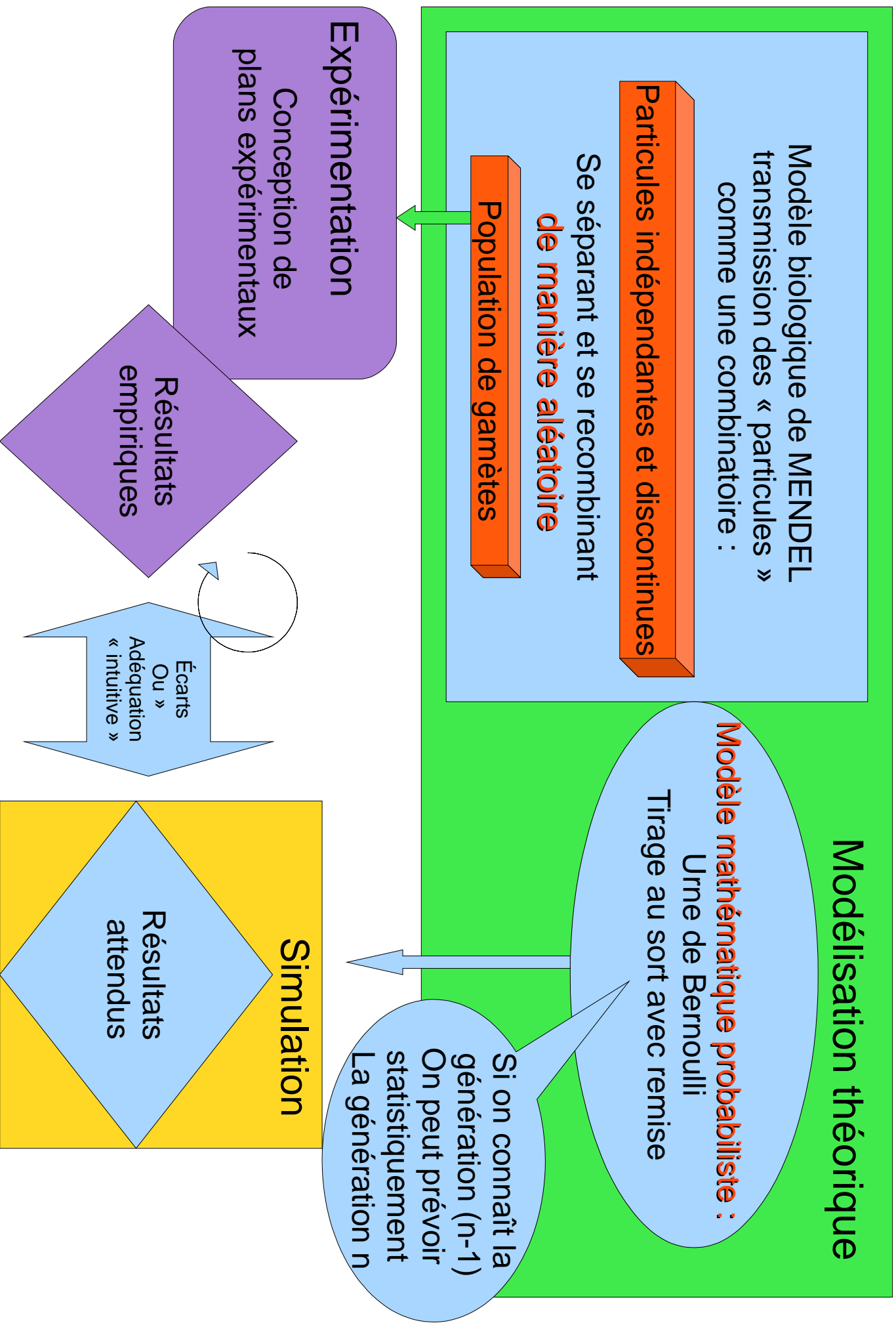
- Individu
- Méthode expérimentale déterministe
- Raisonnement inductif

Lignée théorique  
d'un déterminisme  
probabiliste

- Concepts : aléa, population
- Modèle probabiliste
- Construction d'un plan expérimental *a posteriori* de la modélisation
- Raisonnement probabiliste



# MENDEL : Déterminisme probabiliste, la théorie précède l'expérimentation



# Permanence de cette « lignée » théorique et expérimentale et apports nouveaux

-le diagnostic médical par des systèmes experts/ obstacle : penser la variabilité géographique, écologique, économique, sociale.

-l'analyse mathématique de l'ADN faisant appel aux processus Markoviens / Obstacle : concevoir l'aléa dans la constitution de l'ADN.

-l'apport des questions complexes issues de l'agronomie où l'on voit apparaître des approches probabilistes avec Fisher (1925, 1935).

-l'épidémiologie où la recherche de causes devient une recherche de facteurs de risque.

-étude de la dynamique des populations de gènes : modèle de Hardy Weinberg (1908). On cherche dans quelle mesure on s'écarte du modèle.

-dynamique des populations animales et « chaos déterministe».

## Déterminisme probabiliste

Établir des **certitudes portant sur des populations** (et par sur un individu) = certitudes collectives

Ces certitudes que le raisonnement probabiliste permet d'établir ne s'appliquent pas à chaque individu de la population pris isolément.

Raisonnement par **modélisation et simulation a priori**, simulation des résultats attendus et de **recherche des écarts au modèle**, importance de la **rectification**

### Conditions de possibilité d'un modèle probabiliste :

- reconnaissance indispensable d'éléments discontinus
- indépendants les uns des autres
- identiquement distribués, existence d'un grand nombre

Le modèle de l'urne dite de Bernoulli propose un tirage au sort avec remise, les tirages successifs étant indépendants les uns des autres.