Méthodologie d'analyse des rythmes dans les systèmes non linéaires

C.Gaudeau (1) **L.Gouthière** (2)

Le 23 Juillet 1989

(1) CNRS, Laboratoire de Bio-Informatique (32, Rue Emile Zola 37000 Tours)
(2) Société de Bio-Informatique et Bio-Technologie (SBB, 45, Rue Emile Zola 37000 Tours)

1.Introduction à l'étude des rythmes

L'activité rythmique ou cyclique est une des propriétés fondamentales des systèmes vivants complexes, aussi l'étude des rythmes biologiques suscite depuis plus d'une quinzaine d'années un intérêt croissant. (Halberg F., 1963, Reinberg A., 1966 etc...)

Ces études montrent des relations beaucoup plus étroites existant entre les systèmes vivants et leurs environnements qu'on ne l'aurait pensé auparavant. Certaines observations portent à penser que le moment d'une action thérapeutique ou chirurgicale sur un organisme vivant peut avoir une incidence sur son efficacité. En effet certains travaux ont soulevé l'hypothèse qu'une action chirurgicale était plus efficace à certaines heures de la journée et qu'il pouvait en être de même pour l'administration de médicaments. (Reinberg A., 1966)

Il y a aussi un intérêt épistémologique à savoir si les facteurs provoquant ces cycles sont de caractère endogène ou exogène ou encore dûs à une interaction entre les deux. Il est certain que si la plupart des systèmes biologiques ont des cycles, cela est dû en grande partie à la succession de la lumière et de l'obscurité. Mais en l'absence de stimulation lumineuse on peut se demander quand ces rythmes continuent, s'il s'agit d'un rythme endogène appris par exemple au cours de l'évolution. Les rythmes de 24 heures ne sont pas les seuls rythmes biologiques décelables dans les systèmes vivants, il existe aussi des rythmes de plus longue période (rythmes mensuels, annuels, pluri-annuels) et des rythmes plus courts (rythmes de quelques heures, de quelques minutes, ou de l'ordre de la seconde, etc ...)

Par conséquent l'étude de données provenant de fluctuations biologiques peut être le moyen de mettre en évidence l'existence d'un rythme sous-jacent. On peut par exemple

s'intéresser aux variabilités périodiques dans des mesures comme : concentration sanguine d'hormones, pression artérielle dans certaines pathologies, sensibilité de récepteurs pharmacodynamiques à un principe actif, rendement d'un compartiment biologique pour des réactions enzymatiques établies.

Avant d'aborder les traitements statistiques nécessaires à la détection des cycles dans un système, il est indispensable de représenter le système à étudier par un modèle : un modèle explicatif ou un modèle représentatif et prédictif. Comme les systèmes vivants sont particulièrement complexes et que leurs réponses aux sollicitations de leur environnement le sont également, nous nous bornerons à structurer un modèle représentatif. Dans cette représentation nous devons considérer deux classes principales : les **systèmes linéaires** et les **systèmes non linéaires**.

2.Représentation d'un système rythmique

2.1 Système linéaire

Un système est défini comme linéaire si le principe de superposition de Fourier lui est applicable. En effet, le théorème de Fourier établit que n'importe quel système peut être décrit comme la somme de sinusoïdes. (Equations 2.1-a)

On appelle série de Fourier une série de la forme :

de terme général $$f(x) = a_N \mathrm{Cos}(nx) + b_N \mathrm{Sin}(nx)$$

Equations 2.1-a

avec $$a_N = \frac{1}{\Pi}\int_{-\pi}^{\pi} f(x)\mathrm{Cos}(nx)dx \quad \text{et} \quad b_N = \frac{1}{\Pi}\int_{-\pi}^{\pi} f(x)\mathrm{Sin}(nx)dx$$

2.1.1 Représentation d'un cycle par un système linéaire continu

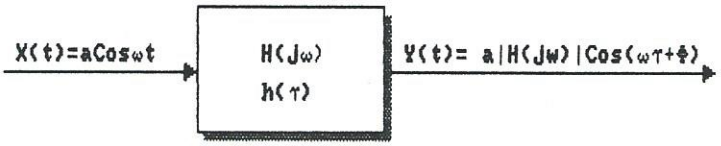
Soit un système décrit par :

x(t) entrée aléatoire de la forme x(t) = a.Coswt
y(t) sortie aléatoire
h(τ) réponse aléatoire

La réponse en fréquence du système peut être déterminée à partir de la fonction de transfert du système H(p) (Transformée de Laplace de $h(\tau)$) . La réponse à l'état d'équilibre du système, sous réserve de certaines conditions de stabilité, sera : (Equation 2.1.1-a)

$$Y(t) = \int_0^{\infty} x(t)h(t-\tau)d\tau = a\ |H(Jw)|\cos(\omega t+\phi) \qquad \text{Equation 2.1.1-a}$$

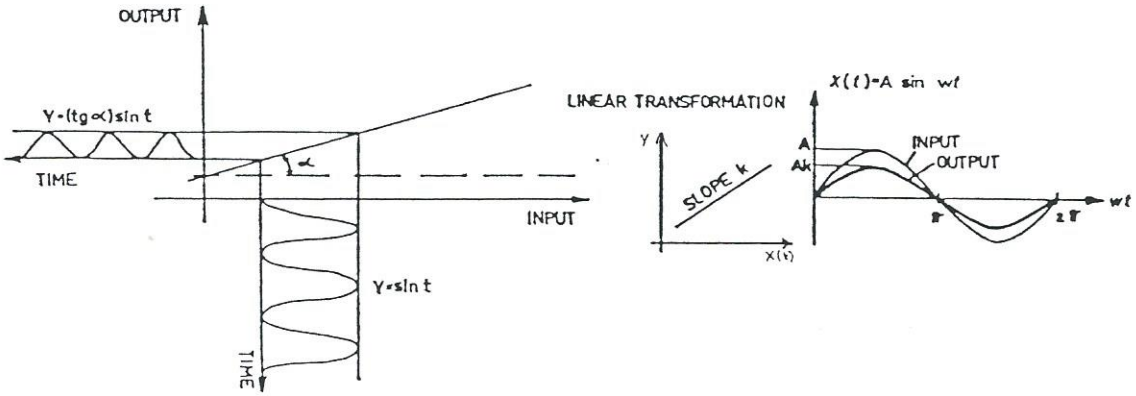
où $|H(jw)|$ est le module de H(jw) ou gain du système et ϕ est l'argument du nombre complexe H(jw) obtenu par le remplacement de p par jw. Les deux quantités H(jw) et constituant la réponse en fréquence du système qui peut être déterminé graphiquement dans le plan de phase ou p-plan, le module et la phase sont calculés en mesurant le module et l'angle des vecteurs tracés à partir des pôles et des zéros de H(p) et ayant pour extrémité le point de l'axe correspondant.



Représentation d'un système et fonction de transfert . Figure 2.1.1-a

On peut ainsi décrire les propriétés du système dynamique par deux caractéristiques : l'amplitude et la phase. (Figure 2.1.1-b)

L'étude de ces systèmes linéaires peut être réalisée par la méthode **Cosinor.**



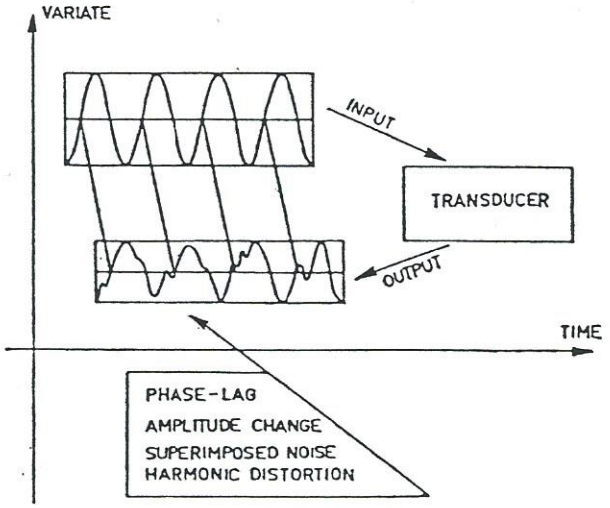
Signal d'entrée sinusoïdal dans un système linéaire.

(Sollberger Biological Rythm Research 1965) Figure 2.1.1-b

Par contre avec un système non-linéaire, les caractéristiques et le comportement dynamique varient.

2.2 Système non-linéaire

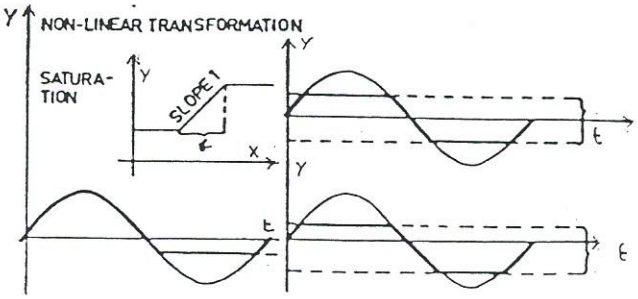
Les systèmes, où le principe de superposition n'est pas applicable, sont non-linéaires. Dans ce dernier cas, le signal de sortie peut être modulé par des propriétés non rythmiques du système. (Figure 2.2-a)



Signal sinusoïdal dans un système non linéaire figure 2.2-a
(Sollberger Biological Rythm Research 1965)

2.2.2. Exemples de non linéarité

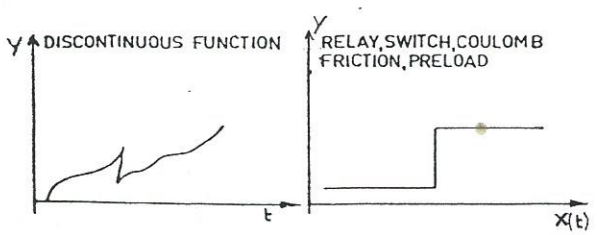
Saturation (figure 2.2.2-a)



(Sollberger Biological Rythm Research 1965) figure 2.2.2-a

La plupart des servo-mécanismes biologiques présentent ce type de non linéarité et sont approximativement linéaires dans des valeurs limites de l'entrée.

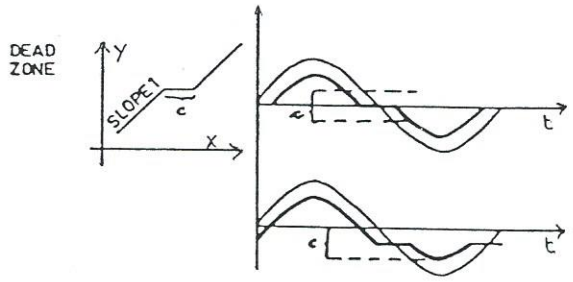
Relais (Figure 2.2.2-b)



(Sollberger Biological Rythm Research 1965) Figure 2.2.2.b

Le relais commute entre deux états possibles comme le feraient certaines frictions ou des résistances internes dans le système qui doivent être dépassées avant qu'un changement n'apparaisse dans la sortie. Ce type de friction est généralement constant et non dépendant de l'entrée.

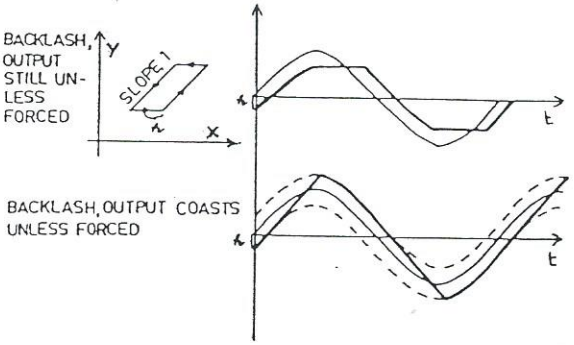
L'espace mort (figure 2.2.2-c)



(Sollberger Biological Rhythm Research 1965) Figure 2.2.2-c

L'espace mort signifie une zone de l'entrée pour lequel le système est insensible, par exemple dans la zone de confort définie par la température et l'humidité relative, les organismes restent insensibles aux fluctuations de l'environnement.

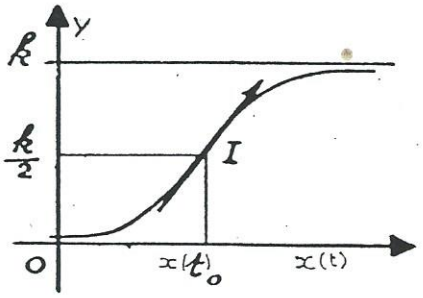
L'hystérésis (figure 2.2.2-d)



(Sollberger Biological Rythm Research 1965) Figure 2.2.2-d

On observe un changement dans la caractéristique du signal après une période d'espace-mort.

Logistique (Figure 2.2.2-e)



Réponse de type logistique.: Le système est compris entre deux extremum Figure 2.2.2-e

La plupart des systèmes vivants ont des réponses non-linéaires. De plus, dans ces systèmes une entrée périodique peut entraîner à la sortie des périodes autres que la période d'entrée. (Figure 2.2-a). (Une entrée périodique de période 24 heures pourra entraîner des périodes de 6, 12 heures, ou autres, c'est à dire des multiples ou des sous-multiples de la fréquence d'entrée).

Dans certains systèmes non-linéaires, la réponse dépend seulement de l'amplitude et non pas de la fréquence périodique d'entrée. (Zéro-memory single valued non-linearity).
En général chaque composante harmonique de sortie de la série aura une amplitude et une phase qui dépend de l'amplitude du signal périodique d'entrée.

3. Méthodologie d'analyse des rythmes

3.1 Méthode du Cosinor I

3.1.1 Choix du modèle et représentation

On a envisagé comme technique d'étude, l'ajustement d'une fonction Y(t) vérifiant $Y(t)=Y(t+\tau)+\epsilon(t)$. La fonction périodique la plus simple que l'on puisse choisir est bien entendu une sinusoïde de la forme :
$Y(t)=C.\cos(wt+\phi) + \epsilon(t)$ avec $\epsilon(t)$ le résidu au temps t, C l'amplitude, w la pulsation qui dans l'étude des rythmes circadiens est $w=2\pi t/T$ avec T période de 24 heures, ϕ le déphasage.

La forme précédente Y(t) ne se prête pas aisément au calcul numérique en effet le paramètre ϕ n'y apparait pas sous forme linéaire.

On choisira l'expression équivalente de Y(t) : $Y(t)=a.\mathrm{Cos}(\omega\tau+\phi_1)+b.\mathrm{Sin}(\omega\tau+\phi_2)+\epsilon(t)$

$C = a^2+b^2$ et $\phi_I = \mathrm{ArcTg}\ (b/a)$ (Equation 3.1-a)

Les données se présentent sous la forme d'une matrice $[Y]_{ij}$ où

M est le nombre de séries observées à différentes périodes, N, le nombre de données observées à chaque séries.

$$[Y]_{IJ} = \begin{bmatrix} Y_{11} & \cdots & Y_{1J} & \cdots & Y_{1M} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ Y_{I1} & \cdots & Y_{IJ} & \cdots & Y_{IM} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ Y_{N1} & \cdots & Y_{NJ} & \cdots & Y_{NM} \end{bmatrix}$$

Si les données sont régulièrement réparties dans le temps avec un intervalle de temps entre deux dates consécutives multiple de 24 heures (L'unité de temps choisie dans l'étude des rythmes circadiens est l'heure), alors on peut obtenir a_j et bj par l'analyse de Fourier. (Equations 3.1-b)

$$a_J^{24} = \sum_{I=1}^{N} Y_{IJ}\mathrm{Cos}(2\pi I\Delta_T/24)$$

$$b_J^{24} = \sum_{I=1}^{N} Y_{IJ}\mathrm{Sin}(2\pi I\Delta_T/24)$$

Equations 3.1-b

Dans le cas de données non régulièrement réparties dans le temps, on choisira comme méthode d'ajustement la méthode des moindres carrés. On cherchera à déterminer a_j et b_j de telle sorte que :

$$U_J = \sum_{J=1}^{N} (Y_{IJ}-(a_J\mathrm{Cos}\omega t_I + b_J\mathrm{Sin}\omega t_I))^2 \quad \text{soit minimum}$$

Equation 3.1-c

On peut représenter chaque modèle dans une plan polaire où l'on porte les heures de la journée. (Figure 3.1-a)

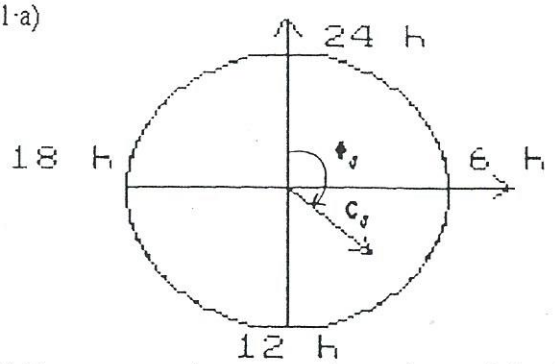


Figure 3.1-a

A chaque individu on associe un vecteur; de module Cj et d'argument ϕ_j . Le cercle

étant gradué de 0 à 24 heures . L'ensemble des M individus fournissent M paires de valeurs estimées de l'amplitude C_j et d'argument $_j$: { (C_j, ϕ_j), / j=1..m }.
En coordonnées rectangulaires nous aurons en posant : $x_j = a_j$ et $y_j = b_j$

$$\begin{bmatrix} x_j \\ y_j \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \hat{C}_j . \cos\phi_j \\ \hat{C}_j . \sin\phi_j \end{bmatrix}$$

et à chaque individu j on associera un vecteur U_j (x_j, y_j).

3.1.2 Validité de l'ajustement et tests statistiques

Pour M séries caractérisées par M vecteurs U_j (x_j, y_j) soit $\bar{x}$ et $\bar{y}$ les moyennes respectives des $\bar{x}_j$, $\bar{y}_j$.

On va tester l'hypothèse de la normalité de la distribution des (μ_X, μ_Y) représentant les moyennes respectives de la population bidimentionnelle à partir d'un échantillon $(\bar{x}_j, \bar{y}_j)$ à un risque α.

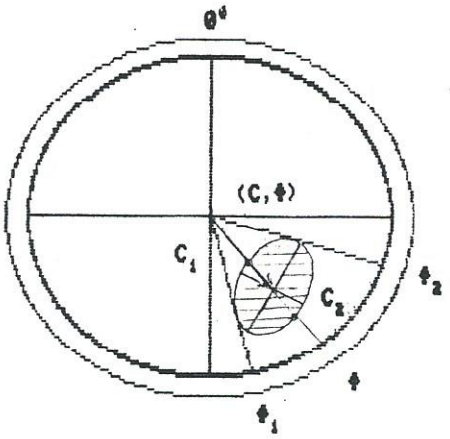
On détermine ensuite le secteur de confiance de la phase ϕ et l'intervalle de confiance de l'amplitude C en traçant l'ellipse d'erreur telle que.

$$\begin{bmatrix} \bar{x}-\mu_X & \bar{y}-\mu_Y \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1/\sigma_X^2 & -r/S_X S_Y \\ -r/S_X S_Y & 1/\sigma_Y^2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \bar{x} - \mu_X \\ \bar{y} - \mu_Y \end{bmatrix} \leqslant (1-r^2) \frac{2(M-1)}{(M-2)} F_{2,M-2}(\alpha)$$

avec r le coefficient de corrélation
M le nombre de séries.
$F_{2,M-2}$ la variable de Snedecor à (2,M-2) degrés de liberté pour un risque α.
(σ_X^2, σ_Y^2) couple de variances autour du couple des moyennes
(μ_X, μ_Y) le couple des moyennes de la population.

On représente l'ellipse d'erreur (Figure 3.1.2-a) dans un plan polaire avec :

- Comme référence de phase $\phi=0$ et comme sens le sens direct.
- Les extrémités de l'intervalle de confiance de l'amplitude C sont donnés par l'intersection du rayon avec le centre de l'ellipse.
- L'intervalle de confiance de la phase est obtenu en traçant les deux rayons tangents à l'ellipse d'erreur.



Représentation de l'ellipse d'erreur . Figure 3.1.2-a

3.1.3 Filtrage par transgénérations

3.1.3.1 Limitations dans l'utilisation de la méthode Cosinor

La méthode Cosinor présente des limitations comme le souligne De Prins (1980).
En effet les moindres carrés d'une fonction cosinus nécessitent que les données expérimentales soient distribuées symétriquement. Les maximas et minimas doivent être séparés par une demi-période. Si cette condition n'est pas rencontrée l'estimation de l'acrophase peut être trés loin du minimum. C'est pour cette raison que nous avons proposé les transgénérations susceptibles de se rapprocher d'un phénoméne périodique sinusoïdal. En effet dans la méthode Cosinor il est très important de tester la validité statistique des modéles individuels et il est difficile de traiter les réponses des organismes vivants à des synchroniseurs externes, réponses non sinusoïdales. Aussi avec le bruit inerant aux signaux on peut ne pas détécter un rythme périodique sous-jacent.

La méthode Cosinor suppose que les erreurs résiduelles soient :
- normalement distribuées. (Il est nécessaire de tester cette hypothése)
- indépendantes (Si cette hypothése est violée les intervalles de confiance sont sujets à des variabilités importantes).

3.1.3.2 Réponses transitoires

Les oscillateurs biologiques se traduisent par des rythmes endogènes en interaction avec les rythmes de l'environnement.

Un oscillateur peut être forcé par des variations de l'environnement et adapter une fréquence différente de la fréquence propre. Ces fréquences apparaissent dans le rythme nycthéméral et dans l'homeostat. Ainsi l'expérimentateur peut se trouver confronté à analyser cette phase dans laquelle la fréquence change. Il veut alors tester l'hypothèse du changement de la période.

Ainsi l'emploi de transgénération permet de détecter la période propre au moyen de filtrage du signal intial . Une transformation appropriée dans les limites de validité fixées auparavant, associée à un balayage de fréquences, peut révéler un cycle propre demeuré jusqu'alors invisible par le test du Cosinor. (Figures 3.1.3.2-a à 3.1.3.2c)

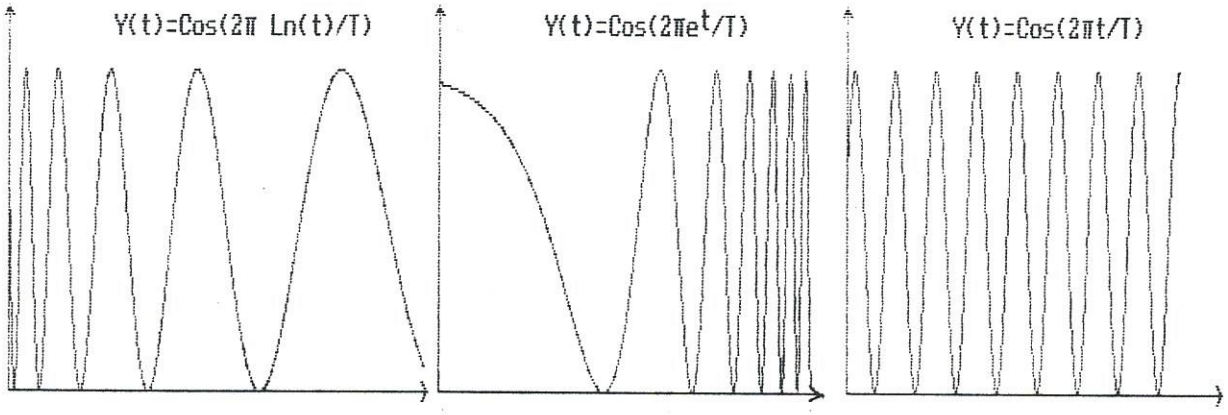


Figure 3.1.3.2--a Figure 3.1.3.2--b Figure 3.1.3.2--c

Réponses transitoires de systèmes biologiques: Emploi de transgénérations simples sur l'axe des temps.

Une transformation de type logarithmique (figure 3.1.3.2-c) à partir d'un signal non périodique (figure 3.1.3.2-a) permet d'obtenir un signal périodique décelable par le test du Cosinor.
De même une transformation exponentielle (figure 3.1.3.2-c) permet à partir d'un signal non périodique (figure 3.1.3.2-b) la détection d'un cycle périodique.

En général les oscillateurs biologiques acceptent la fréquence forcée seulement si elle ne différe pas trop de leur fréquence naturelle.
Dans le cas de système non linéaire, il peut y avoir un changement dans les harmoniques ou les sous-harmoniques de la fréquence d'entrée.

3.1.4 Recherche de la période propre

Comme la plupart des systèmes biologiques ont des réponses non linéaires et que les oscillateurs biologiques internes sont forcés par l'environnement, on observe souvent une réponse du système à une fréquence différente de celle du synchroniseur. Aussi le programme Cosinor I (c) réalisé recherche-t-il cette fréquence propre dans une plage de fréquence que se

fixe l'expérimentateur.

3.1.5 Modèle avec plusieurs périodes et analyse des résidus

L'étude des rythmes propres a montré par exemple que la concentration en oestrogènes chez la femme au cours du travail présente une réponse non linéaire avec des périodes de 24, 16, ou 12 heures. Pour certains sujets l'acrophase se situe 4 heures après le début du repas du soir et 4 heures après le repas de midi. Cet exemple montre qu'il est nécessaire d'étudier des périodes autres que celle de 24 heures appellée ultradien.

Il est à noter que l'hypothèse à vérifier étant l'existence d'une périodicité dans les données, cela ne préjuge absolument pas de la forme de la fonction représentant ces variations. Si les variations périodiques ne sont pas représentées par une sinusoïde, on peut traiter les données sous la forme d'une suite de fonctions trigonométriques de fréquences supérieures à la fréquence principale. (Décomposition de Fourier)

Il existe τ tel que $y(t) = y(t-\tau)$

alors $y(t) = C_1.\mathrm{Cos}(\omega_1 t+\phi_1)+C_2.\mathrm{Cos}(\omega_2 t+\phi_2)+C_3.\mathrm{Cos}(\omega_3 t+\phi_3),...$

avec $w1=2\pi/T$, $w2=2\pi/2T$, $w3 = 2\pi/3T$ etc...

Le traitement successif des résidus par la méthode Cosinor permet de déterminer les autres fréquences caractéristiques et ainsi de suite se ramener à une analyse de l'ensemble des périodes. (Méthode de réinjection des résidus).

3.1.5 Analyse spectrale de données non equiréparties dans le temps

L'avantage de la méthode du Cosinor sur la méthode d'analyse spectrale est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des données equiréparties dans le temps. En effet il est difficilement envisageable d'effectuer des mesures sous forme de prélévements, sur des individus dans des intervalles de temps réguliers et précis. (Des prélévements lors du sommeil peuvent affecter des cycles biologiques vitaux). D'autre part il est difficile de fixer exactement un protocole expérimental de mesures lorsqu'il s'agit d'étudier des phénoménes naturels survenant de manière indépendante de l'expérimentateur. (C'est le cas de mesures de cycles d'éruptions volcaniques). La qualité des mesures est souvent dépendante du temps; l'amplitude d'un phénoméne dans le temps et surtout la réalité physique de celui-ci peuvent echapper à l'expérimentateur. (On pourra dire ici que le phénoméne fixe les conditions expérimentales de mesures et non l'expérimentateur d'où la difficulté d'effectuer des mesures à des intervalles

de temps réguliers lors du déroulement d'un phénoméne naturel dont on cherche à déterminer la périodicité).

Dans l'analyse spectrale, les spectres de puissance sont obtenus, par la transformation de Fourier de la fonction d'autocorrélation de l'entrée et de la sortie, et de la fonction d'autocorrellation entre l'entrée et la sortie.

De manière à estimer la fonction d'autocorrélation de données non equiréparties dans le temps, un nombre **l** d'intervalles ou classes de largeur **r** choisi tels que **lr=T**. (De Prins et Al.).

La $\tau^{\text{iéme}}$ classe C est centrée sur le temps τ_c et correspond à l'intervalle $[(\tau-1/2)r;(\tau+1/2)r]$,

la covariance est estimée par $D_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} Y_i^2$

$$D_\tau = \frac{1}{N_\tau} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=i+1}^{N} Y_i Y_j I[(t_i-t_j)] \quad (t_i-t_j) \in C_\tau \quad \text{pour } 1<k<l$$

Equation 3.1.5-a

N est de nombre de produits Y_i Y_j tel que (t_i-t_j) appartient à la classe C ;
I[A] l'indicateur de l'évenement A : I[A]=0 si A est non réalisé, I[A]=1 si A est réalisé.

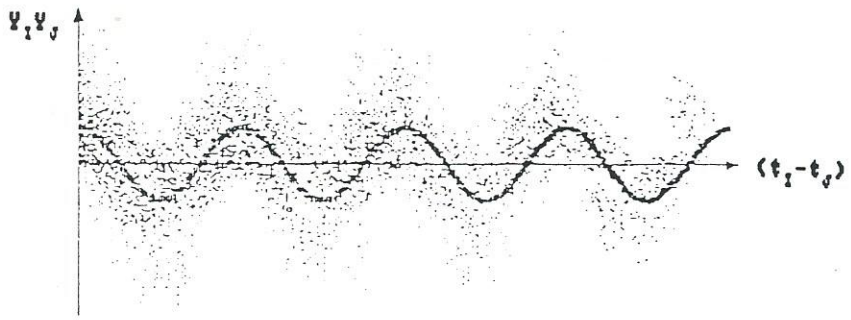
On obtient un nuage de points permettant le calcul des moyennes de classes pour une première estimation de la covariance. (Figure 3.1.5-a)

Le choix de r doit être tel que chacune des classes contiennent un nombre raisonnable de points.

La séquence d'autocovariance est obtenue en pondérant les résultats avec une fonction triangulaire. (equation 3.1.5-b)

$$\gamma_\tau = \frac{D_\tau (T-\tau_R)}{D_0 T} \quad i=1,2,\ldots,L \ .$$

Equation 3.1.5-b



Courbe expérimentale à partir d'un nuage de points.

Figure 3.1.5-a

3.2 Méthode d'analyse bidimentionnelle du Cosinor II

La méthode du Cosinor II permet une analyse bidimentionnelle des données dans l'étude de phénomènes cycliques à deux oscillateurs internes. Elle peut s'appliquer aussi bien à l'analyse des systèmes qu'à l'analyse d'images. Dans ce dernier cas elle permet l'analyse et la synthèse de textures dans les images. Son application dans les systèmes biologiques est celle de l'analyse des mesures suivant la théorie des oscillateurs multiples. Celle-ci tente d'expliquer :

. la coexistence de plusieurs oscillateurs internes dans un système biologique.
. la modulation et l'interaction sur ces systèmes de synchroniseurs externes .

3.2.1 Exemples de systèmes à deux synchroniseurs

(Expériences de C.S. Pittendrigh, 1965)

C.S. Pittendrigh a étudié l'effet des synchroniseurs lumière et température sur les cycles d'éclosion d'oeufs de Drosophile. (Insecte de l'ordre des diptères connu dans de nombreuses expériences de génétique).

Les oeufs sont entraînés à un rythme régulier de 24 heures et sont soumis à une illumination pendant une période d'obscurité. (Figure 3.2.1-a)

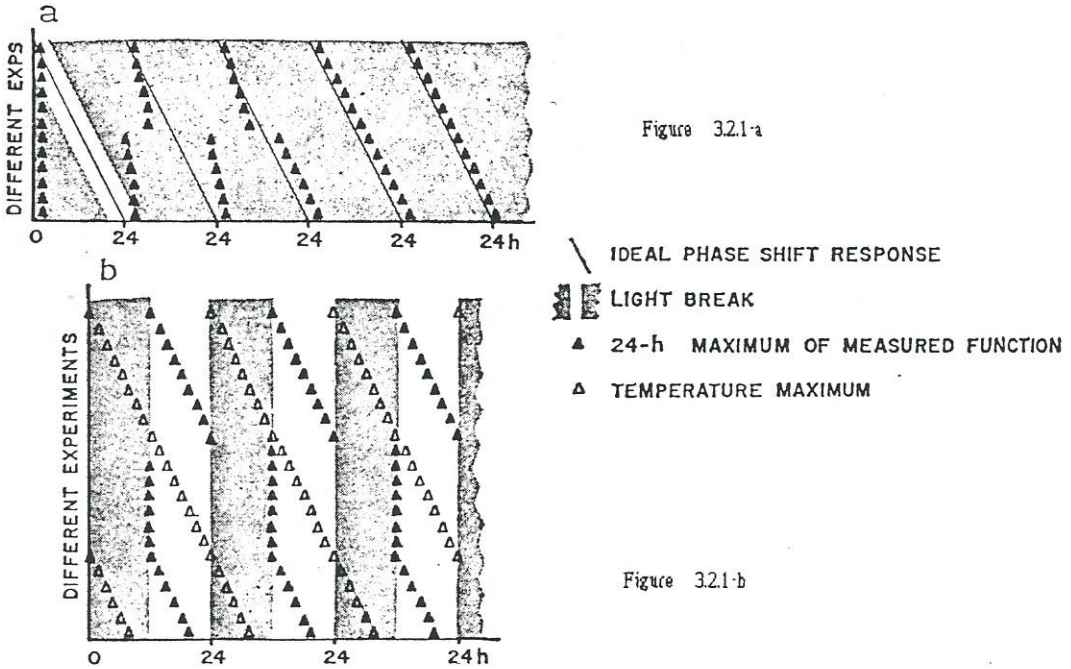


Figure 3.2.1-a

Figure 3.2.1-b

Action des synchroniseurs externes: lumière et température sur l'éclosion de Drosophiles.

(Sollberger Biological Rythm Research 1965)

La variable mesurée est la fréquence d'éclosion . L'illumination a été administrée à différentes heures dans une période de 24 heures.

Quelques jours après l'illumination, la phase du rythme d'éclosion est complètement remise à zéro après avoir présenté un cycle d'éclosion transitoire avec des périodes plus courtes ou plus longues que 24 heures. (A partir d'une illumination à 12 heures la période s'allonge ou se raccourcie de manière à se synchroniser sur la lumière).

Une séquence lumière obscurité est ensuite imposée avec une variation sinusoïdale de 24 heures de la température (Figure 3.2.1-b). La phase de la température varient en relation avec la phase de la lumière dans les différentes expériences. Le rythme est maintenu forcé par deux synchroniseurs différents. L'éclosion est favorisée par la basse température et les deux tendent à être de 180^0 en phase; les basses températures entraînent dorénavant des pics d'éclosion.

L'entraînement est maintenu tant que la température est avancée pendant la lumière. Cependant durant l'obscurité la relation est perdue.

Le rythme d'éclosion est entraîné par la lumière et saute en position constante avec l'aurore artificielle sans tenir compte de la phase de température.

La dominance des synchroniseurs alterne: lumière et température.

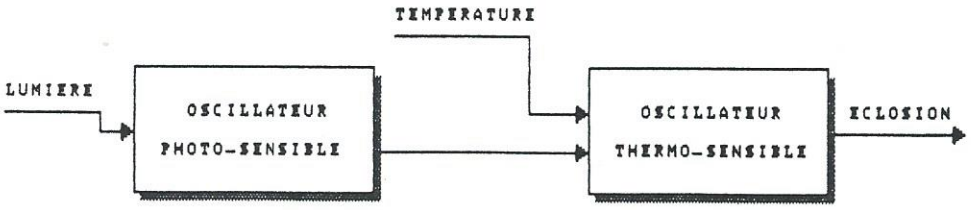
Les résultats expérimentaux précédents nous amènent à émettre les hypothèses suivantes :

. Les synchroniseurs peuvent être en compétition dans l'organisme en accord avec certaines lois de l'apprentissage.

. Les synchroniseurs entraînant chacun un oscillateur. Les deux oscillateurs sont couplés et produisent des mécanismes transitoires.

. Un rythme endogène existe et est entraîné par la lumière. L'effet de la température dépend de la phase du rythme qu'elle attaque. (Température basse)

Les expériences précédentes abondent vers la théorie de deux oscillateurs l'un étant sensible à la lumière, l'autre à la température.



Modèle de C.S. Pittendrigh (1965) des deux oscillateurs en fonction de la lumière et de la température.

Les deux synchroniseurs extérieurs lumière température contrôlent l'éclosion de drosophiles. Dans ce modèle l'oscillateur photosensible régule l'activité de l'oscillateur thermo-sensible. Pour tester cette double interaction on utilisera le test du Cosinor II en testant les deux périodes distinctes correspondant à celle de la température et celle de la lumière en tenant compte du déphasage imposé à la température, à chaque expérimentation

Figure 3.2.1-c

3.2.2 Mise en oeuvre de la méthode

Cette méthode cherche à tester un modèle régressif à quatre variables.
L'équation du modèle est de la forme suivante :

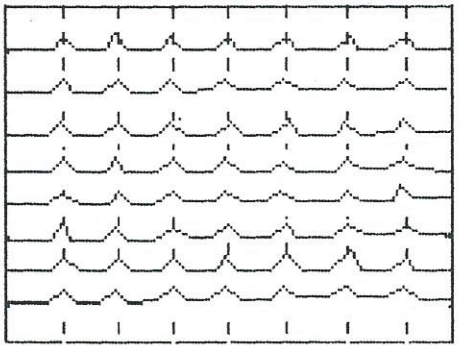
$$y(t_1,t_2)=a_{ij}\mathrm{Sin}\frac{2\pi t_1}{T_1}+b_{ij}\mathrm{Cos}\frac{2\pi t_1}{T_2}+a_{ij}\mathrm{Sin}\frac{2\pi t_2}{T_1}+b_{ij}\mathrm{Cos}\frac{2\pi t_2}{T_2}+E_{ij}$$

Equation 322-a

Avec T_1, T_2 : Périodes à tester
a_{ij} , b_{ij} : Constantes d'amplitudes
E_{ij} : Résidu

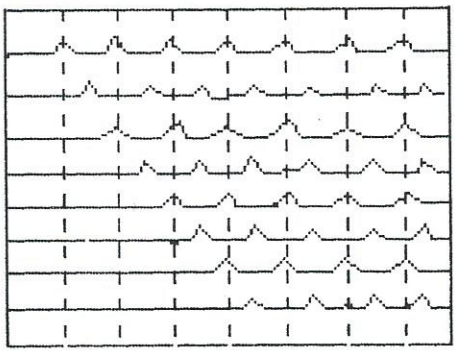
De même que pour le test du Cosinor I, on peut effectuer un certain nombre de transgénérations sur les variables. En effet dans le cas où l'expérimentateur a la maîtrise totale du plan d'expérience et des synchroniseurs ; on peut tester l'hypothèse de périodes égales avec un déphasage nul ou constant. (Tel est l'exemple de Pittendrigh, figures 3.2.1-a et 3.2.1-b)

A l'aide du Cosinor II et de l'ensemble des transgénérations comme pour le Cosinor I, on peut traiter des glissements de fréquences dans les ensembles de données expérimentales. (Figures 3.2.2-a à 3.2.2-d)



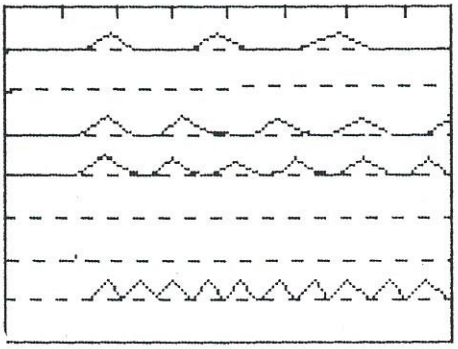
Périodes égales sans déphasage

Figure 3.2.2-a



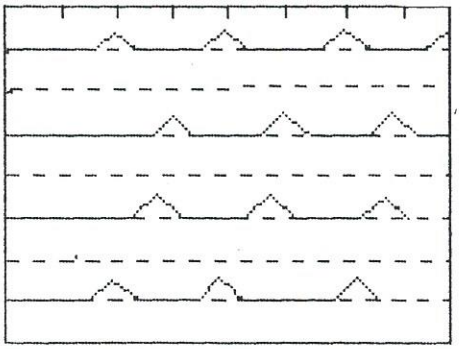
Périodes égales déphasage constant

Figure 3.2.2-b



Diminution de la période sans déphasage

Figure 3.2.2-c



Périodes égales avec déphasage variable

Figure 3.2.2-d

Il y a plusieurs modes d'utilisation du Cosinor II :

- Le deuxième axe (oy) représente plusieurs modalités du premier synchroniseur avec des phases différentes. (Figure 3.2.1-a). Le second synchroniseur étant constant.

- Le deuxième axe (oy) représente plusieurs modalités à différentes phases du deuxième synchroniseur (Figure 3.2.1-b). Le premier synchroniseur ne présente pas de différence de phase pour chaque expériences.

Dans un troisième mode de représentation, un axe peut représenter une coordonnée spatiale et le deuxième une coordonnée temporelle. (Exemple de la rythmicité de la motricité gastrique après anamorphose : figure 3.2.2-e)

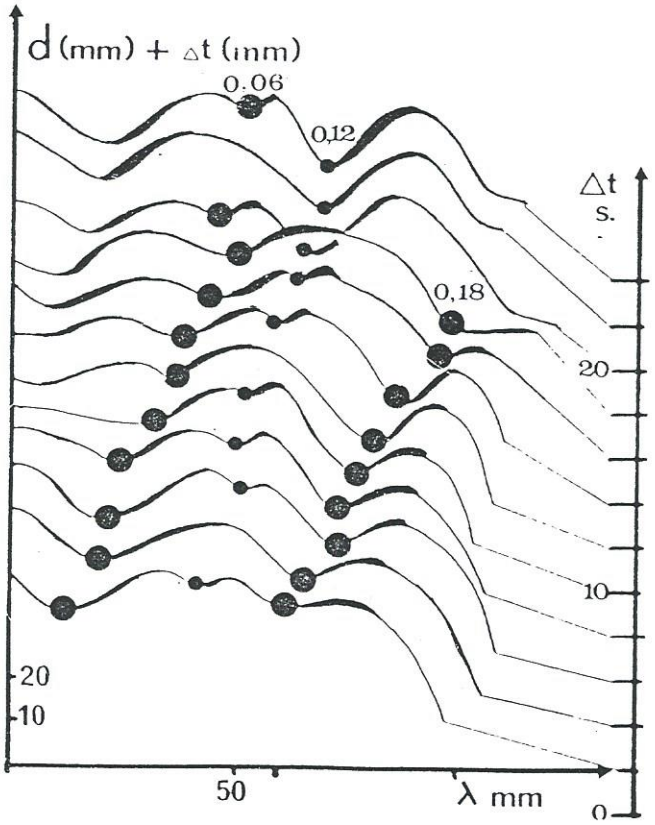


Figure 3.2.2-e
Diagramme spatio-temporel d'étude des longueurs d'ondes de contractions gastriques. (Analyse et traitements des images biomédicales, Boiron et Al., 1979)

Il important de noter que l'on peut aussi s'intéresser à tester des concordances ou des différences de phases entre deux oscillateurs grâce au test du cosinor II.

L'environnement est constitué par de nombreux synchroniseurs externes qui sont en interaction avec de nombreux oscillateurs internes.

Pour pouvoir traiter des données provenant d'un système à plusieurs oscillateurs et synchroniseurs nous proposons une méthode de traitement (réalisé par le logiciel Anasig(c)), utilisant le traitement par les moments d'ordre trois nécessitant des données equiréparties dans le temps.

3.3 Méthode d'analyse par les moments d'ordre trois. Pluralité de synchroniseurs

Nous nous proposons de présenter une méthode statistique fondée sur l'étude de systèmes non-linéaires caractérisée par des **séries de Volterra**. Dont le principe consiste dans l'estimation des **noyaux de Volterra** par le calcul des fonctions d'intercorrélation.

3.3.1 Exposé de la méthode

Nous avons vu précédemment que la réponse à l'état d'équilibre d'un système linéaire, pour un oscillateur est de la forme

$$H(t) = \int_{0}^{+\infty} H(\tau)X(t-\tau)d\tau \qquad \text{Equation 3.3.1-a}$$

Si le système est soumis à l'action de plusieurs oscillateurs externes indépendants la réponse du système devient :

$$W_1(t) = \sum_{I=1}^{N} H^I(\tau)X_I(t-\tau)d\tau \qquad \text{Equation 3.3-.1-b}$$

Pour un système non linéaire il est nécessaire de calculer un deuxième terme. La réponse du système s'écrit :

$$W(t)=W_1(t)+\sum_{J_1=1}^{N}\sum_{J_2=J_1}^{N}\int_{0}^{+\infty}\int_{0}^{+\infty} a_2^{J_1J_2}(\tau_1,\tau_2)X_{J_1}(t-\tau_1)X_{J_2}(t-\tau_2)d\tau_1 d\tau_2 \qquad \text{Equation 3.3.1-c}$$

Les travaux de Y.W.Lee et M. Schetzen (1961) fondés sur la théorie de Wiener ont montré que les noyaux (a) étaient fortement liés aux fonctions d'intercorrélation d'ordre k entre les entrées et les sorties. Autrement dit cette fonction d'autocorrélation peut fournir un critère d'importance relative de (a) lors d'une estimation de la sortie.

Les moments, les fonctions d'intercorrélation du premier ordre sont données par

$$\Phi_{UX_J}(\tau) = \frac{\sum_{t=1}^{N} \{ W'(t)-X'_J(t-\tau)\}}{\sqrt{(\sum_{t=1}^{N} W'(t)^2)(\sum_{t=1}^{N} X'_J(t-\tau)^2)}} \qquad \text{Equation 3.3.1-d}$$

et les fonctions d'intercorrélation du second ordre sont données par

$$\phi^2(\tau_1,\tau_2) = \frac{\sum_{t=1}^{N}(w'(t).X'_{\vartheta_1}(t-\tau_1).X'_{\vartheta_2}(t-\tau_2))}{\sqrt{(\sum_{t=1}^{N}w'(t)^2)(\sum_{t=1}^{N}X'_{\vartheta_1}(t-\tau_1)^2)(\sum_{t=1}^{N}X'_{\vartheta_2}(t-\tau_2)^2)}}$$ Equation 3.3.1-e

Nous illustrerons l'application de cette méthode par la recherche d'un modèle de représentation d'un processus de génération de taches solaires s'appuyant sur l'hypothèse de la modulation planétaire de l'activité solaire.

3.3.2 Hypothèse de modulation planétaire de l'activité solaire

3.3.2.1 Présentation de l'activité solaire : le nombre de Wolf

On peut caractériser l'activité solaire par le nombre de Wolf, noté W, et défini par :

$$W = K(10g + f) \qquad \text{avec}$$

K : facteur de normalisation
g : le nombre de groupes de tâches
f : le nombre total de tâches

Nous possédons W mois ainsi que les éruptions à la surface qui y sont associées, sont supposées dans un premier temps être dues aux déformations du plasma extérieur du soleil.
Dans un deuxième temps ce phénomène est considéré comme analogue à un processus de marée solaire. Les sources gravitationnelles sont alors les planètes du système solaire. Les forces génératrices de marée sont de la forme : (Figure 3.3.2.1-a)

$$F = G.M/R^3 \qquad \text{avec}$$

M : Masse de la planète considéréé
G : Constante
R : Distance soleil-planète

3.3.2.2 Définition des entrées du système

Des études corrélatives ont prouvées que la fonction optimale caractérisant l'influence d'une planète sur W(t) était donné par :

$$X_I(t) = \frac{M_I}{R_I^3} \cos(\theta_I(t))$$ Equation 3.3.22-a

$$R_I(t) = \frac{a_I(1-e_I^2)}{1-e_I \cos(V_I(t))}$$ Equation 3.3.2.2-b

avec

M_i : Masse de la planète i ,

R_i (t) : Distance de la planète i au soleil à l'instant t ,

(t) : Longitude héliocentrique ramenée à l'écliptique à l'instant t ,

a_i : Demi grand axe de l'ellipse décrite par la planète i ,

e_i : Excentricité de l'ellipse pour la planète i ,

v_i (t) : Anomalie vraie à l'instant t pour la planète i .

Etant donné l'aspect négligeable des masses des astéroïdes, satellites, comètes et de Pluton comparées à celle des huit autres planètes du système solaire, nous nous sommes volontairement limités à ne considérer que ces dernières comme entrées de notre système.

Nous possédons les valeurs des $(X_i)_{1 \leq i \leq 8}$ mois par mois de 1901 à 1977 soit N_x valeurs. (N_x = 12x77 = 974). (Exemples des Figures 3.3.2.1-a à 3.3.2.1-d).

3.3.2.3 Application à la méthode d'identification

Le processus de génération des tâches solaires sera donc étudié d'un point de vue système comme le montre la figure 3.3.2.3-a, système à huit entrées et une sortie.

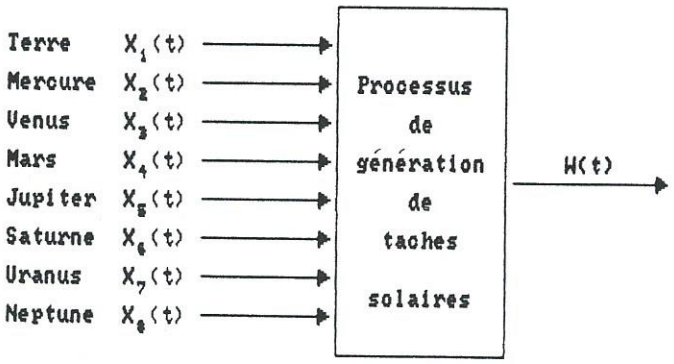


Schéma des entrées sorties du système Figure 3.3.2.3-a

Le processus représenté figure 3.3.2.3-a a été étudié pour un degré de non-linéarité N=2.

Autrement dit nous supposerons comme représentative du processus l'expression :

$$W(t) = W_1(t) + W_2(t)$$

D'où $$W_1(t) = \sum_{j_1=1}^{8} \int_0^{+\infty} a_1^{j_1}(\tau_1) X_{j_1}(t-\tau_1)\, d\tau_1$$ Equation 3.3.2.3-b

et $$W_2(t) = \sum_{j_1=1}^{8} \sum_{j_2=j_1}^{8} \int_0^{+} \int_0^{+} a_2^{j_1 j_2}(\tau_1, \tau_2) X_{j_1}(t-\tau_1) X_{j_2}(t-\tau_2)\, d\tau_1 d\tau_2$$ Equation 3.3.2.3-c

Ce qui nous amène à la détermination des huit moments du second ordre(Equation 3.3.2.2-d).

avec $$\phi^{1}_{W_{j_1}}(\tau_1) = \frac{\sum_{t=1}^{552} \{W'(t) X'_{j_1}(t-\tau_1)\}}{\sqrt{\left(\sum_{t=1}^{552} W'(t)^2\right)\left(\sum_{t=1}^{552} X'_{j_1}(t-\tau_1)^2\right)}}$$ Equation 3.3.23-d

$$W'(t) = W(t) - \frac{1}{552}\left[\sum_{t=1}^{552} W(t)\right]$$ Equation 3.3.2.3-e

avec t_0 correspondant à janvier 1932
j_1 variant de 1 à 8 pour les huit planètes.

3.3.2.4 Conclusion

Il semble difficile d'écarter l'hypothèse d'une modulation planétaire de l'activité solaire. L'emploi pour la première fois de la méthode statistique d'identification non-linéaire de l'activité solaire par l'intermédiare des noyaux de Volterra semble, par la qualité des résultats obtenus en justifier l'usage.

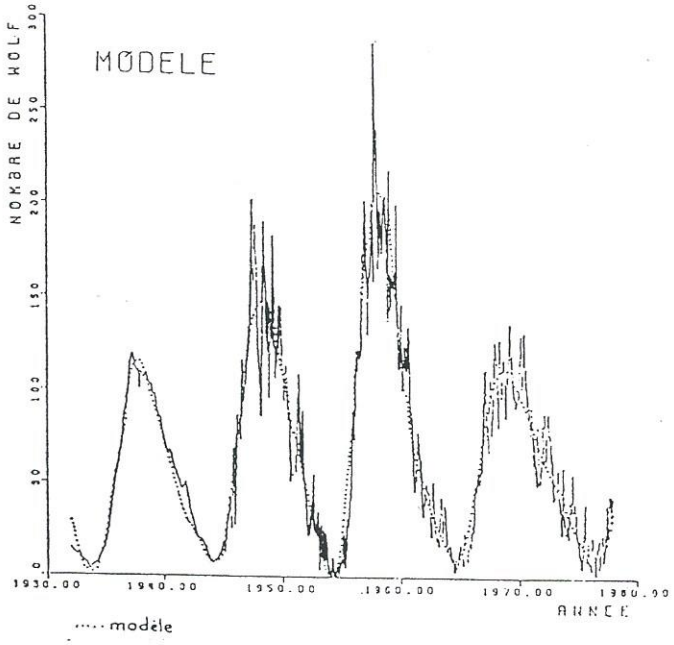


Figure 3.3.2.1-a

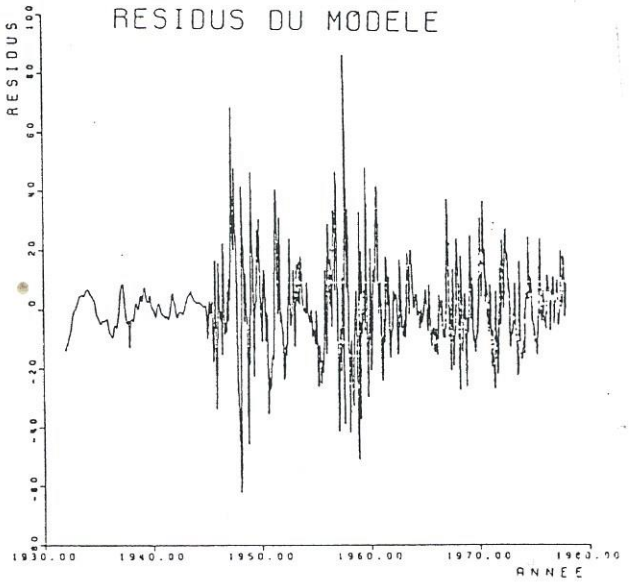


Figure 3.3.2.1-b

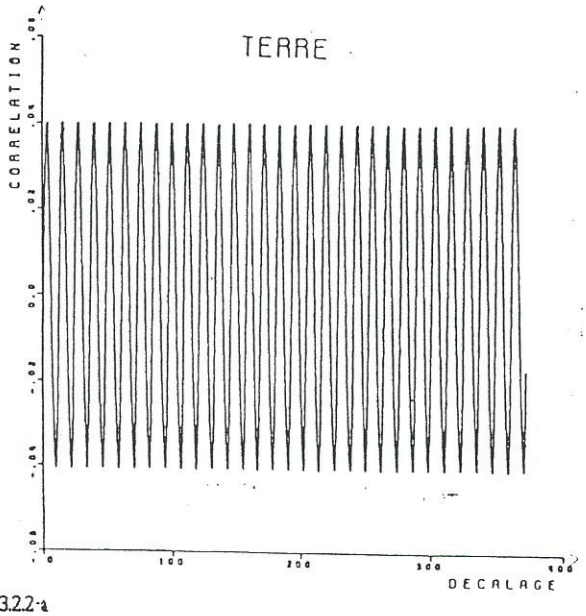


Figure 3.3.2.2-a

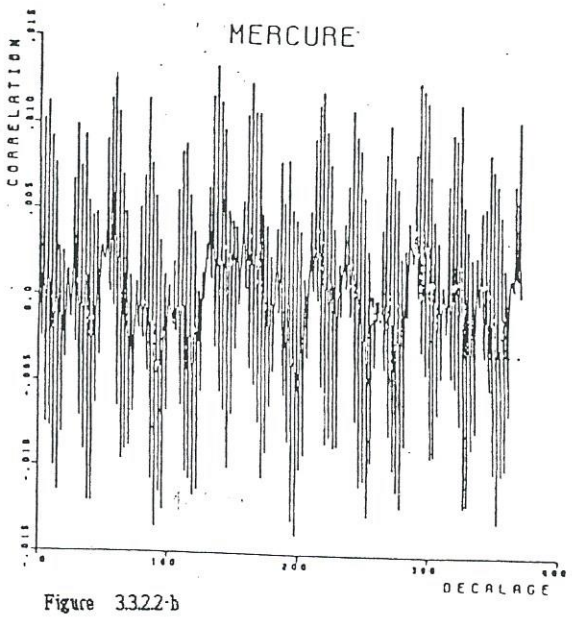


Figure 3.3.2.2-b

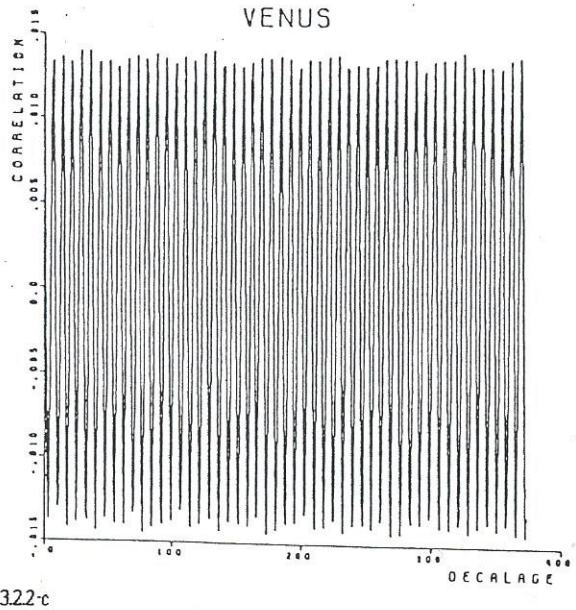


Figure 3.3.2.2-c

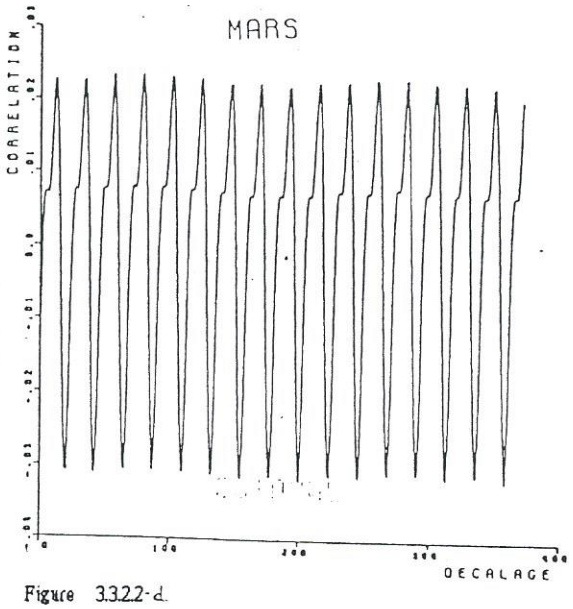


Figure 3.3.2.2-d

REFERENCES

BOIRON M., ECARLAT B., ROULEAU P., GAUDEAU C. et THOUVENOT J. (1979): Apport de l'analyse des cinégastrographies à l'étude de la motricité gastrique: Analyse et traitement des images biomédicales, Iries: 25-48.

BOX G.E.P. et JENKINS M.G. (1976): Forecasting and control, Time Series Analysis, Enders Robinson Holden-Day Inc., 7 ,208-333.

BOUIGHES S. (1960): Calcul astronomique adapté à l'emploi d'un calculateur, Masson Paris.

CLYNES M., MILSUM J.H. and APTER J.T. (1970): Biomedical Engineering Systems, Mc Graw-Hill Book Company, 5 :165-271.

DAUBOURG. E., DAVID P. et GAUDEAU C. (1982): Estimation et identification statistique par la détermination des moments du troisième ordre: Proceedings International AMSE Conference Modeling and Simulation, 2, 6: 3-20.

FULLER A.T. (1970): Optimization of non-linear stochastic control systems with random inputs: Non linear stochastic control systems, 11: 1-349.

GAUDEAU C., BOIRON M., LONGEVIALLE C., COJAN P., ROULEAU P. ET THOUVENOT J. (1980): Automatic Analysis of gastric deformation from x.ray films, Medinfo 1980, Ifif North-Holland Publishing Compagny: 190-195.

HALBERG F. (1963): Circadian (about 24-hours), Rythms in experimental medecine. Proc. Royal Soc. Med. : 253-256.

HALBERG F., DIFFLEY M. et STEIN M. (1964): Computer techniques in the study of biologic rythmes. Ann. New York Ac. Sciences, 115: 295-270.

HALBERG F. et REINBERG J. (1967): Rythmes circadiens de basses fréquences en physiologie humaine. Journal de Physiologie, (Paris), 59, 1-bis: 117-200.

HUYBERECHTS S. and Van CAUTER E. (1973): Problems in the statistical analysis of biological time series: The Cosinor test and the periodogram, J. Interdiscipl. Cycle Res., 1: 41-57.

LEE Y.W. and SCHETZEN M. (1961): Measurement of the kernels of a non linear system by crosscorrelation: Quaterly progress repport n^{0}60, Research laboratory of electronics, M.I.T.: 1-130;

DE PRINS J., CORNELESSEN G. and MALBECQ W. (1986): Statistical Procedures in Chronopharmacology, Annual review of Chrono-pharmacology, 2, 27-141.

PITTENDRIGH, C.S. (1965): On the mechanisms of entrainment of circadian rhythm by light cycles. In: Circadian Clocks. J.Aschoff(ed.). North-Holland Publ. Co., Amst.: 277-297.

REINBERG A. (1966): L'homme et les rythmes circadiens, Cahiers Sandoz, 8, 1-50.

REINBERG A. and Sidi E. (1966): Circadian changes in the inhibitory effects of an antihistaminic drug in man. I.Invest. Dermat. : 46-115.

REINBERG A., HALBERG F., GHATA J., GERVAIS P., ABULKEER C., DUPONT J., GAUDEAU C. (1970): Rythmes circadiens de diverses fonctions physiologiques de l'homme, Association des physiologistes Grenoble: 1-3.

SCHNEIDER L.M. (1975): Reflexions sur l'équilibre hormonal plasmatique en fin de grossesse..., Thèse médecine Paris St Antoine, 29-61.

SCHNEIDER L.M., FEVRE J., HAJERI H., PAPERNIK-SERKHAUER E., DELANOE P. and GAUDEAU C. (1975): Cortisol circadian variation and anencephaly, International congress on Rythmics fonctions in biological systems: 1-8.

SOLLBERGER A. (1965): Servo-mechanisms :Biological Rhythm Research, Elsevier Publ. Co. Amsterdam, 3: 39-52, 23: 23.1-26.19.

VOLTERRA V. and PERES J. (1936): Théorie générale des fonctionnelles, Gauthier Villars Paris.

ABSTRACT

A description is given of some methods which has been developped by the CNRS Bio-Informatique and the SBB to analyse biological rythmical systems.

And for the first time a statistical method of the Volterra kernels and the third order moments has tried to desmonstrate the influence of multiple external synchronisors on internal oscillator system applied to the solar spots.