



**32ème SEMINAIRE
DE LA SOCIETE FRANCOPHONE DE BIOLOGIE THEORIQUE**

RESUMES DES CONTRIBUTIONS

Contributions sur le thème incitatif

« Robustesse, Résistance et Résilience dans les Systèmes Naturels »

Modélisation de la formation des bancs de poissons

Chiara Accolla, Jean-Christophe Poggiale, Olivier Maury

Université Aix-Marseille

In the present time, global environmental changes are both accelerating and moving the earth system into a state that has no analogy in the past history. Our interest is focussed on a particular process that could be considered as a proxy of these changes in marine ecosystems: fish aggregation, more precisely, schooling. Schooling is a social behaviour in fish populations, incorporating tendencies to remain close and align with fellow members of a group, and resulting from the interactions with environmental forces. We analyse school formations from a modelling point of view, with the double aim of a) giving an explanation of processes that arise at the individual level and cause this phenomenon, b) explaining which consequences could occur at a population or ecosystem level. To achieve our goal, we build a one-dimension individual-based model (IBM) which describes movements of a high number of fishes subjected to two different kinds of force: attractive forces, which depend on visual interactions among the members and repulsive forces depending on lateral line pressure perception. Then, we exploit results of that IBM implementation in order to describe the phenomenon at a larger spatial scale. Therefore we write a system of Stochastic Differential Equations (SDE) in continuous time and we build a Partial Differential Equation (PDE) by increasing the number of individuals to infinity and integrating the SDEs. The PDE describes the school density variation in space and time and is used to define how schooling influences advection movements, predator-prey relationship and spatial distribution.

Mots clés : Schooling, IBM, SDE, PDE

Viabilité Tychastique

Jean-Pierre Aubin

Université Paris-Dauphine

"Robustesse, résistance et la résilience" sont des concepts impliquant

- le temps et la durée
- les contraintes et les cibles (et leur évolution régie par des équations morphologiques) ;
 - les jeux d'incertitude :
 - incertitude contingente, continue ou impulsionnelle (discontinue) ;
 - incertitude tychastique (l'incertitude stochastique étant un cas trop particulier en ce qui concerne les questions de viabilité) ;
 - et la dépendance des « noyaux de viabilité garantis » en fonction des incertitudes contingentes et tychastiques (ou comment l'incertitude contingente palie l'incertitude tychastique) ;
- prévision ou d'anticipation ;
- Inertie et oscillateurs viabilistes ;

Ils motivent les métaphores mathématiques regroupées sous la rubrique de "viabilité tychastique".

le temps et la durée : Valoriser la double nature du temps~: une métaphore mathématique

<http://vimades.com/AUBIN/Fluidity.pdf>

les jeux d'incertitude : The Legacy of Ingenhousz

<http://vimades.com/AUBIN/IngenhouszLegacy.pdf>

prévision ou d'anticipation : Le conte de Copenhague

<http://vimades.com/Environnement/ContedeCopenhague-LeMONDE.pdf>

Global Stability of Full Open Reversible Michaelis-Menten Reactions

Ismail Belgacem, Jean-Luc Gouzé

INRIA Sophia Antipolis

We consider the full closed and open Michaelis-Menten enzymatic reactions. We study the corresponding dynamical system and show its global stability if the equilibrium exists. If the system is open, the equilibrium may not exist. Then we consider an open chain of reversible metabolic reactions and also prove global stability. Our mathematical tools are monotone systems theory and compartmental systems theory.

Mots clés : Biological systems; Dynamical Systems; Nonlinear systems; Stability; Enzymatic systems

Transitoires robustes dans les dynamiques de lactate : une approche géométrique

**Marion Lahutte Auboin (1-2), Jean-Pierre Françoise (1), Rémy Guillevin (3-4),
Robert Costalat (5)**

(1) Université P.-M. Curie, PARIS 6, laboratoire J.L. Lions

(2) H.I.A. du Val-de-Grâce – service de radiologie – PARIS

(3) Département de neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

(4) UMR 678 INSERM et PARIS 6

(5) UMMISCO UMI 209, UPMC Université Paris 6, IRD, BONDY-PARIS

Cet exposé propose une analyse mathématique du modèle d'Agnès Aubert et Robert Costalat (Aubert et al (2005) Brain lactate kinetics: modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. PNAS 102:16448) basée sur les méthodes d'approximation de l'analyse des systèmes multi-échelle. L'article initial avait pour but d'étudier le métabolisme énergétique cérébral et plus précisément le métabolisme du lactate, en particulier les flux de lactate entre les capillaires, le milieu interstitiel et les cellules (neurones et astrocytes). Dans ce cadre, l'objectif était d'interpréter les données cinétiques de lactate interstitiel mesuré in vivo chez le rat par Y. Hu et G. Wilson (1997, J Neurochem 69:1484). En particulier, ces auteurs ont mis en évidence une déflexion initiale de la concentration de lactate extra-cellulaire au cours de l'activation ; l'existence de cette déflexion a été confirmée chez l'homme (Mangia et al, 2003, Neuroscience 118:7).

On s'intéresse à l'interprétation géométrique de la déflexion initiale de la concentration de lactate interstitiel en tant que transitoire robuste d'une dynamique lente-rapide.

Nous étudions le système suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= J(t) - T \left(\frac{x}{k+x} - \frac{y}{k'+y} \right) \\ \varepsilon \frac{dy}{dt} &= F(t)(L-y) + T \left(\frac{x}{k+x} - \frac{y}{k'+y} \right) \end{aligned}$$

dans lequel nous posons $x = \text{LACe}$ (concentration interstitielle de lactate, dite extracellulaire par abus de langage) et $y = \text{LACc}$ (concentration intracapillaire de lactate). T est la vitesse maximum de transport de lactate du milieu interstitiel vers les capillaires, k et k' sont des constantes de Michaelis prenant en compte les concentrations d'ions H^+ , L est la concentration artérielle de lactate, $\varepsilon = V_c/V_e$ est le rapport des fractions volumiques capillaire et interstitielle respectivement, t est égal au temps divisé par V_e .

Un des buts de l'étude est de montrer quelles propriétés doivent posséder les termes d'entrée $J(t)$, production ou consommation de lactate par les cellules, et $F(t)$, proportionnel au flux sanguin régional, pour rendre compte des données expérimentales et en particulier de la déflexion. Nous montrons en quoi l'étude géométrique dans le plan des phases fondée sur le caractère multi-échelle du système permet d'affiner l'interprétation physiologique des données.

Mots-clés : système multi-échelle, lactate, déflexion, stabilité structurelle, métabolisme énergétique cérébral.

L'espèce entre résilience et sérendipité

Philippe Lherminier

De toutes les questions que pose l'évolution des espèces l'une des plus insolites est celle de leur stabilité. En général les relations qui unissent les membres d'une espèce se perpétuent inchangées pendant des durées immenses. Il arrive que les limites de l'espèce soient franchies mais pour ces égarés et transgresseurs la mort est la solution habituelle. La **résilience** d'une espèce est l'ensemble des propriétés anti-aléatoires ou homéostatiques qui maintiennent l'ordre des relations, donc l'unité et la stabilité. Cependant il arrive qu'un nouvel ordre de relations se substitue au précédent, non pas en continuité avec l'espèce initiale mais en rupture. L'isolement de l'espèce nouvelle survient en quatre étapes : barrière géographique s'opposant au brassage et produisant une dérive aléatoire, divergence adaptative et écologique majeure, mutations affectant la cour sexuelle, et accidents génétiques, la fécondité. La **sérendipité**, définie comme l'usage intelligent du hasard, s'applique à cet ensemble de hasards et de rencontres imprévues et si lourdes de conséquences appelé spéciation. L'espèce nouvelle est une « invention » qui émerge par le réemploi inattendu et opportun des aptitudes ancestrales – peut-être l'essence de l'évolution. Le rapport résilience conservatrice / sérendipité novatrice est illustrée par plusieurs exemples : les animaux domestiques, le mimétisme, les insectes phytophages, les polyploïdes, puis étendu à un modèle général de spéciation. Enfin les rapports avec l'intelligent design doivent être clarifiés : la sérendipité comme la résilience ne sont pas des vertus ordonnatrices présentes et à l'oeuvre dans la nature (ni au-dessus), ce sont des catégories de jugement.

Analyse de Sensibilité d'un modèle de la circulation coronarienne sur des patients présentant une maladie coronarienne tri-tronculaire

David Ojeda, Virginie Le Rolle, Alfredo Hernández

Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image. INSERM U1099

Les maladies coronariennes tri-tronculaires, qui concernent le rétrécissement (sténose) ou obstruction de trois artères coronaires cardiaques, sont souvent traitées avec un pontage aorto-coronarien (PAC). Ces pontages impliquent des interventions chirurgicales complexes, qui doivent être optimisées en fonction des caractéristiques anatomiques et physiologiques spécifiques à un patient. Cependant, les variables acquises en contexte opératoire sont limitées et ne permettent qu'une observabilité partielle du système.

La modélisation de la circulation coronarienne, intégrant des conditions normales et pathologiques, peut donc fournir des informations complémentaires pour faciliter la compréhension des observables et pour estimer la réponse du patient à différentes approches thérapeutiques (différentes configurations de pontage). En particulier, ces modèles doivent intégrer la circulation collatérale, puisque ces vaisseaux peuvent rétablir une perfusion suffisante quand les artères principales sont partialement ou complètement obstrues. Dans ce sens, ils fournissent au système des propriétés de robustesse significatives.

Certains modèles de la littérature intègrent, outre les principales artères coronaires (coronaire droite, RCA, coronaire gauche LMCA, interventriculaire antérieure LAD et circonflexe LCx), une représentation simplifiée des artères collatérales [3,4]. Dans ce travail, nous présentons une implémentation du modèle [3,4] sous la librairie de modélisation et simulation M2SL [1] et une analyse de sensibilité de ce modèle dédiée à : i) évaluer l'impact de l'hypothèse communément admise sur l'égalité des résistances collatérales et ii) ouvrir la voie au développement d'une procédure d'estimation de paramètres spécifique-patient. La méthode de « screening » de Morris a été choisie pour cette analyse de sensibilité, car elle permet d'identifier les interactions linéaires et non-linéaires entre les paramètres [5]. Elle a été effectuée pour toutes les variables de sortie du modèle et sur tous les paramètres, sous différents scénarios du pontage coronarien : sans pontage (scénario 0G), avec le pont droite en place (1G), avec les ponts gauches en place (2G), et avec tous les ponts en place (3G).

Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que les paramètres les plus sensibles sont les résistances capillaires et collatérales, pour tous les scénarios de pontage. Les résultats sur les débits des artères LAD et LCx sont similaires, avec une sensibilité plus importante pour les résistances collatérales. De plus, les variables associées à la circulation droite (débit et pression du RCA) montrent une sensibilité très significative aux résistances collatérales. Concernant les scénarios de pontage, les cas 1G et 3G présentent une sensibilité aux collatérales moindre que pour les cas 0G et 2G. En outre, un résultat important est l'effet inégal des vaisseaux collatéraux sur chaque débit artériel.

À notre connaissance, ce travail est la première analyse de sensibilité exhaustive d'un modèle de la circulation coronarienne pour patients qui présentent une maladie coronarienne tri-tronculaire. De plus, cette analyse sert de cadre méthodologique pour étudier la robustesse fournie au système par les vaisseaux collatéraux. Les résultats mettent en évidence l'importance relative des effets des vaisseaux capillaires et collatéraux sur le débit sanguin coronarien, sous différents scénarios thérapeutiques et montrent que l'hypothèse d'égalité des résistances collatérales a des conséquences importantes et inégales sur les débits coronariens, particulièrement pour la partie droite de la

circulation. Ils sont en accord avec des travaux récents de la littérature qui montrent l'importance des vaisseaux collatéraux pour la perfusion des artères coronaires occluses [2]. Enfin, ces résultats renseignent sur les conséquences des différentes approches thérapeutiques sur l'ensemble de variables modélisées, ce qui peut être exploité pour l'optimisation des thérapies par PAC.

Références

- [1] A. I. Hernández et al. « Integration of detailed modules in a core model of body fluid homeostasis and blood pressure regulation ». Dans : *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 107 (2011), p. 169–182.
- [2] J Koerselman et al. « Coronary collaterals : an important and underexposed aspect of coronary artery disease ». Dans : *Circulation* 107.19 (2003), p. 2507–2511.
- [3] M. Maasrani et al. « Analog electrical model of the coronary circulation in case of multiple revascularizations ». Dans : *Annals of Biomedical Engineering* 36.7 (2008), p. 1163–1174.
- [4] M. Maasrani et al. « Patients specific simulations of coronary fluxes in case of three-vessel disease ». Dans : *Journal of Biomedical Science and Engineering* 4.1 (2011), p. 34–45.
- [5] M. Morris. « Factorial sampling plans for preliminary computational experiments ». Dans : *Technometrics* 33.2 (1991), p. 161–174.

Mots clés : modeling, simulation, cardiovascular, coronary, sensitivity analysis

Is Amazonian forest mainly resulting from random processes?

Alain Pavé

Université Claude Bernard, Lyon 1

Amazonian forest system covers about 5 - 6 millions of square kilometers. It has been established during the Eocene period (about 50 My from the present). From this time, its biodiversity has been maintained spontaneously high, even variations can be observed from paleontological data, at all scales of space, and where individuals are highly mixed: neighboring trees belongs generally to different species, so that 600 trees/ha ($\emptyset > 10\text{cm DBH}$) can belong up to 200 different species; the spatial distribution is principally random, even if local conditions favor the presence of certain species. But, if we refer to classical ecological theories, tendencies should leave to a system with a simpler structure (e.g. competitive exclusion), where individuals, for example trees, would be distributed into patches corresponding to area where local environmental conditions is well adapted to a particular species. Therefore, the Amazonian forest should look like a huge patchwork. It is not the case, so how can we explain the real structure? In fact, the explanation comes from a limited set of theoretical contributions: (1) the neutralist theory of biodiversity, (2) the environmental filtering, (3) the presence of ecological processes which produce random events, such as seed dispersion, and, at the long term, (4) evolutionary diversification and selection processes. So, far from the classical view of an ecosystem which evolves towards a self-organization and an equilibrium (e.g. a climax), following a mainly deterministic trajectory, it seems that chance is the principal engine which governs this kind of "ecosystem" and produces the observed disorderly structures. Then we show, from a simple model, how biodiversity is maintained spontaneously thanks to chance, which enables random mixing of species. Thus, chance appears as a resilience factor, a process producing both as results and engine of evolution.

Eventually, we have to see such an ecosystem more than a flexible network, continuously changing, with local and temporary interactions between individuals, a kind of web, rather than a super-organism, vision promoted by the classical ecosystem theory. In fact, our scheme can be attached to evolutionary ecology. During our conclusion, we show the historical legacies, which have lead to these two "schools" of actual ecology. The backstory can be drawn up to presocratic philosophers : Parmenides and Heraclitus.

Instabilité structurelle et émergence de la biodiversité

Jean-Pierre Francoise, Evariste Sanchez-Palencia

Université Pierre et Marie Curie

Partant de la dynamique d'une population (équation logistique par exemple), une méthode de scission permet de la considérer comme deux sous-espèces à comportement analogue. Cette situation est décrite par un système dynamique à deux variables avec une famille à un paramètre de positions d'équilibre, qui est structurellement instable. De petites modifications (éthologiques, fonctionnelles ou autres) des deux sous-espèces sont alors prises en considération par une méthode de perturbations qui fait apparaître (en plus de la « dynamique rapide initiale ») une « dynamique lente » sur la variété d'équilibre avant perturbation, qui disparaît en tant que telle, donnant lieu en général à un nombre fini de positions d'équilibre après perturbation.

Dans les « cas simples » où les modifications peuvent être clairement identifiées comme donnant un avantage à l'une des sous-populations par rapport à l'autre, la dynamique lente conduit à la disparition de la sous-population désavantagée, qui est remplacée par celle qui est avantagée (darwinisme élémentaire). Par contre, des « modifications « complexes » comportant des « avantages » et des « inconvénients » pour l'une des sous-espèces, conduisent souvent à des équilibres stables avec des proportions bien déterminées des deux sous-espèces (préservation de la diversité).

Bien d'autres situations peuvent être traitées par les mêmes techniques. Par exemple, des modifications de nature symbiotique entre les deux sous-espèces conduisent également à des équilibres stables avec préservation de la diversité, alors que dans le cas contraire (nuisances mutuelles), l'équilibre avec diversité est instable, si bien que le processus se termine par la disparition de l'une ou l'autre des sous-espèces (dépendant des proportions initiales). Des problèmes plus complexes (scission de l'une des espèces dans une dynamique prédateur-proie par exemple) peuvent être considérés.

Le cas d'une scission d'une espèce en trois sous-espèces est bien plus riche en conséquences. On peut mettre en évidence des phénomènes de auto-organisation qui convergent vers des points d'équilibre stable ou vers des solutions périodiques stables avec préservation de la diversité. D'autres cas, liés à des orbites dont l' ω -limite est un poly-cycle, conduisent à des phénomènes de « pseudo-extinction » (évolution faussement périodique où les « fausses périodes » sont de plus en plus longues et tendent vers l'infini, chacune des « fausses périodes » comportent des parties où l'une des sous-populations est pratiquement nulle).

Mots clés : Dynamique des population, Spéciation, Théorie perturbative, Darwinisme.

À propos de la non-monotonie dans les réseaux de régulation

Mathilde Noual, Damien Regnault, Sylvain Sené

Université d'Evry

L'introduction des réseaux d'automates booléens par McCulloch et Pitts [1] et Kauffman [2] est à l'origine de nombreux travaux sur les systèmes « dynamiques » discrets à la frontière de la biologie, des mathématiques et de l'informatique théorique. Dans le contexte de la modélisation des réseaux biologiques, la pertinence de ces réseaux abstraits a depuis été largement motivée. À titre d'exemples, Hopfield a montré que les réseaux d'automates booléens à seuil (ou réseaux de neurones formels) permettaient de mettre en exergue les concepts fondamentaux de mémoire associative et d'apprentissage [3] et Kauffman, se fondant sur les travaux de Jacob et Monod, a mis en avant la nature booléenne des gènes en les considérant comme des objets biologiques en cours de transcription ou non [4]. Ces travaux, parmi d'autres, ont placé les approches formelles au centre de la compréhension des comportements dynamiques et de la complexité en biologie.

Dans cette lignée, nous proposons de présenter une étude du rôle de la non-monotonie dans ces réseaux. La question sous-jacente semble manquante dans la littérature consacrée aux réseaux de régulation génétique. En effet, la structure des modèles booléens de réseaux de régulation génétique est généralement représentée par des graphes orientés signés où les sommets correspondent aux gènes et les arcs, étiquetés par '+' ou '-', correspondent aux actions dirigées des gènes les uns sur les autres (activations ou inhibitions). Ainsi, un gène qui tend à influencer l'expression d'un autre est supposé être soit l'un de ses activateurs, soit l'un de ses inhibiteurs. Il ne peut être les deux. Cette interprétation amène naturellement à définir des réseaux d'automates booléens monotones [5,6]. Par ailleurs, dans un contexte moins proche de la biologie théorique, la classe des réseaux linéaires (ayant la particularité de contenir des réseaux non-monotones spécifiques) a elle aussi été étudiée. Dans [7], Cull a développé une étude le menant à en obtenir une description algébrique. Cependant, les propriétés dynamiques globales de réseaux non-monotones généraux comme l'influence d'interactions non-monotones n'ont actuellement jamais été étudiées per se.

Nos études récentes sur les propriétés de dynamique et de complexité des réseaux d'automates booléens nous laissent penser que la non-monotonie pourrait être l'une des principales causes de la présence de singularités dans les comportements de ces réseaux. Nous proposons dans cet exposé de présenter une étude prospective de la non-monotonie en développant deux axes. Dans un premier temps, au travers d'exemples issus de la modélisation en biologie, nous présenterons quelques intuitions mettant en avant l'importance de la non-monotonie et l'idée qu'elle peut être à l'origine de comportements dynamiques tout à fait étonnants. Dans un second temps, afin de créer un point de départ tangible d'une étude formelle sur ce thème et de développer les intuitions, nous présenterons quelques propriétés générale de dynamique et de complexité d'une classe de réseaux non-monotones particulière, celle des réseaux xor circulants.

[1] McCulloch and Pitts. *Journal of Mathematical Biology* 5: 115–133, 1943.

[2] Kauffman. *Journal of Theoretical Biology* 22: 437–467, 1969.

[3] Hopfield. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 79: 2554–2558, 1982.

[4] Kauffman. *Current topics in developmental biology*, 6: 145–181, 1971.

[5] Jarrah, Laubenbacher and Veliz-Cuba. *Bulletin of Mathematical Biology* 72: 1425–1447, 2010.

[6] Mendoza, Thieffry, Alvarez-Buylla. *Bioinformatics* 15: 593–606, 1999.

[7] Cull. *Biological Cybernetics* 8: 31–39, 1971.

Mots clés : Réseaux de régulation génétique, réseaux d'automates booléens, non-monotonie, dynamique, complexité

Contributions libres

Séquentialité et physiologie de la vie quotidienne : tout un 'programme'

Pierre Baconnier, Julie Fontecave-Jallon, Stéphane Tanguy, Pierr-Yves Guméry

Université Joseph Fourier

Des enregistrements de longue durée (plusieurs minutes à plusieurs heures), de signaux physiologiques obtenus de façon non invasive sur des volontaires sains en condition de 'vie quotidienne', exhibent une succession de phases identifiables visuellement par des 'ruptures' ou par des comportements bien différenciés de ces signaux. Ceci constitue une observation expérimentale de la séquentialité de ces enregistrements qui témoigne de la séquentialité de l'évolution de l'état physiologique d'un individu.

Nous exposerons d'abord les raisons pour lesquelles une certaine séquentialité de la vie quotidienne vue sous l'angle de la physiologie est envisageable. La définition de ce qu'est une 'phase physiologique' dans une telle séquence, ainsi qu'une description de la causalité du passage d'une phase à une autre seront ensuite proposées. L'utilisation de métaphores inspirées du cinéma et de la médecine permettra de mieux cerner le niveau d'observation adopté pour cette approche 'séquentielle'. Dans ce contexte, la description des outils nécessaires pour segmenter les enregistrements de façon robuste et pertinente sera abordée.

Pour passer de l'observation à l'explication, il est nécessaire d'invoquer deux types d'hypothèses : celles expliquant les passages d'une phase à une autre et celle décrivant la 'logique interne' d'une phase. Autant il est facile de donner une explication (plus ou moins finaliste ou empirique) au passage d'une phase à une autre, autant l'existence d'une logique interne d'une phase est une hypothèse qui reste controversée. En effet, l'affirmation qu'il existe des 'phases physiologiques', bien distinctes les unes des autres, repose sur l'hypothèse que le fonctionnement global de l'organisme est différent d'une phase à une autre, autrement dit qu'il existe une 'organisation' physiologique différente pour chaque phase.

Cette hypothèse est cohérente avec des publications récentes sur l'existence de modèles internes adaptés à certaines conditions, modèles inspirés par une approche cybernétique de la physiologie. Cette approche sera déclinée sous forme d'une adaptation de l'architecture d'un ordinateur selon von Neumann au fonctionnement d'un organisme obéissant à un 'ordinateur physiologique intégré' doté d'un ensemble de programmes.

On abordera enfin l'apport potentiel du concept de séquentialité de la vie quotidienne dans le domaine émergent du suivi physiologique personnalisé : la formalisation de modèles de séquençement pourrait en effet aider à la spécification des outils de suivi physiologique. Le modèle de séquençement serait alors conçu comme un outil permettant de relier la physiologie computationnelle au design d'instruments et d'algorithmes pour le suivi physiologique de la personne.

Mots clés: physiologie, séquentialité, organisation, modèle interne

Approches par contraintes et classification par critère de robustesse des réseaux de régulation génétique

Hedi BEN AMOR*, **Fabien CORBLIN****, **Adrien ELENA***, **Eric FANCHON****, **Laurent TRILLING****, **Jacques DEMONGEOT*** et **Nicolas GLADE***

** Laboratoire AGIM, CNRS FRE3405, ** Laboratoire TIMC UMR 5525*

La modélisation des réseaux de régulation génétique, fondée sur les réseaux d'automates booléens à seuil (connus aussi sous le nom de réseaux Hopfield-semblables), part de connaissances partielles sur la structure et la dynamique du réseau biologique pour proposer un modèle qualitatif. Ce modèle permet aux biologistes de vérifier leurs hypothèses. Par conséquent, tester des hypothèses en ayant en main un modèle construit à partir de connaissances incomplètes met en doute les prédictions qu'offre ce processus de modélisation.

Nous proposons d'utiliser une approche par contraintes pour identifier des réseaux de régulation génétique à partir de connaissances partielles sur leur dynamique et leur structure [1]. Nous appliquons cette méthode, afin de déterminer le réseau de régulation de la morphogenèse florale d'*Arabidopsis thaliana* et nous montrons l'absence d'unicité des solutions dans l'ensemble des modèles valides (ici, 532 modèles). Par la suite, nous proposons, à titre d'exemple, d'utiliser des critères de robustesse structurelle pour classer l'ensemble de ces modèles [2].

Nous montrons le potentiel de cette approche dans la détermination des réseaux de régulation génétique et nous montrons qu'une classification des modèles valides de réseaux de régulation selon l'hypothèse à tester consolide les prédictions qu'offre une modélisation qualitative.

Bibliographie

[1] Formal Methods for Hopfield-like networks, Hedi BEN AMOR, Fabien CORBLIN, Adrien ELENA, Eric FANCHON, Laurent TRILLING, Jacques DEMONGEOT and Nicolas GLADE, *Acta Biotheoretica* 2012, submitted.

[2] Determination, optimization and taxonomy of regulatory networks, Nicolas Glade, Adrien Elena, Fabien Corblin, Eric Fanchon, Jacques Demongeot & Hedi Ben Amor. *Advanced Information Networking and Applications Workshops (WAINA)*, 2011 IEEE 25th International Conference on, Piscataway, 488-494 (2011)

Mots-clés : Classification des réseaux de régulation génétique, robustesse, approche par contraintes. POSTER

Etude du traitement de l'information par des populations

Hedi BEN AMOR, Nicolas GLADE et Jacques DEMONGEOT

Laboratoire AGIM CNRS FRE 3405

Nous nous fondons sur une hypothèse, introduite en neurosciences, qui souligne le rôle de la synchronisation neuronale dans le traitement de l'information cognitive. Nous proposons de l'utiliser sur un plan plus large pour étudier le traitement de l'information par des populations d'oscillateurs [1].

Nous discutons des isochrons [2] de quelques oscillateurs classés selon leurs symétries dans l'espace des états. Cela nous permet d'avoir un critère qualitatif pour choisir un oscillateur. Par la suite, nous définissons des procédures d'impression, de lecture et de réorganisation de l'information sur une population d'oscillateurs. En perspective, nous proposons un système à couches d'oscillateurs de Wilson-Cowan. Ce système juxtapose convenablement synchronisation et désynchronisation à travers l'utilisation de deux formes de couplage: un couplage continu et un couplage par pulsation.

Nous finissons en proposant une application de ce système: la détection de contours dans une image. L'ensemble de ces travaux mène à un certain nombre d'applications, en particulier dans le développement de nouvelles méthodes de stockage de l'information et dans le design de systèmes de calcul non conventionnel.

Bibliographie

[1] Mnesic Evocation : An isochron-based analysis, Hedi Ben Amor, Nicolas Glade & Jacques Demongeot, Advanced Information Networking and Applications Workshops (WAINA), 2010 IEEE 24th International Conference on, Piscataway, 745-750 (2010)

[2] The isochronal fibration: Characterization and implication in biology. Hedi Ben Amor, Nicolas Glade, Claudio Lobos, Jacques Demongeot, Acta Biotheoretica (2010) 58, 121-142.

Mots-clés : évocation mnésique, population d'oscillateurs, synchronisation et désynchronisation, isochrons.

Mathematical and Computational Modeling and Analysis for Hermaphrodite Population Dynamics

Slimane Ben Miled (1), Amira Kebir (2)

(1) GBM, Pasteur Institut, Tunis, Tunisia

(2) ENIT-LAMSIN, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia

The main objective of this work is to study the implication of a density dependent sex allocation on the dynamic of hermaphrodites populations. In fact, the sex-ratio of the hermaphrodite species depends on the sex-allocation function and it was proven for some species and in presence of sexual competition that this function is density dependent which lead to a complex population dynamics. Two surrounding areas of modelings were developed to study these species and to reect their characteristics: a density deterministic approach and an Individuals Based Model approach. For the deterministic approach, two structured discret matrix models and a structured continuous model (the formulated model is a system of non linear partial differential equations) were realized and analyzed. The analysis of these models, meet with mathematical difficulties linked to the nature of non-linearity. However, results of stability on the equilibrium state and the asymptotic behavior of the solutions, were obtained and interpreted. For individual based approach, the model allows us to take an account the variability of phenotypic (e.g. tness) and behavioral characteristics (sexual allocation) and the interactions between individuals. This approach complements our information on the effect of sex allocation for hermaphrodite populations. By the analysis of these models we have proved the importance of sex allocation function form as well as survival parameters on the dynamics of hermaphroditic species.

Mécanismes moléculaires de la dynamique de l'actine lors de l'endocytose clathrine-dépendante

Julien Berro

Yale University

L'endocytose consiste en la formation de vésicules à partir de la membrane plasmique ou de la membrane de certains organelles. L'endocytose clathrine-dépendante est le seul mode d'endocytose de la membrane plasmique chez la levure. En 20 secondes, une machinerie de protéines s'auto-organise pour déformer une membrane initialement plane et former une vésicule. Un des acteurs majeurs pour cette génération de forces est le cytosquelette d'actine.

Par l'intermédiaire de la microscopie quantitative, nous avons mesuré en temps réel le nombre de molécules pour différentes protéines du cytosquelette d'actine s'assemblant et se désassemblant au site d'endocytose. À partir de ces données, nous avons construit un modèle permettant de mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la dynamique de l'actine lors de l'endocytose. Ainsi, nous avons montré que le complexe Arp2/3 est plus actif que ce qui a pu être mesuré *in vitro* auparavant et que le relargage de morceaux du cytosquelette d'actine fragmentés par l'ADF/cofiline est nécessaire pour expliquer un désassemblage rapide du cytosquelette d'actine assemblé au site d'endocytose. Nous avons aussi pu effectuer des prédictions sur les mécanismes de la coiffe des extrémités barbées des filaments que nous avons ensuite testé expérimentalement.

Mots clés : endocytose, actine, clathrine

Lutter contre une infection : Analyse d'un modèle de la réponse immunitaire T-CD8**Emmanuelle Terry, Jacqueline Marvel, Christophe Arpin, Olivier Gandrillon, Fabien Crauste***Institut Camille Jordan*

Lorsqu'il est confronté à une infection par un pathogène (virus, bactérie, etc.), l'organisme déclenche une réponse immunitaire. En particulier, chez l'humain et la plupart des organismes vivants, une réponse spécifique, ou acquise, ciblant l'antigène spécifique du pathogène, peut démarrer. Deux réponses spécifiques sont observées, basées respectivement sur les cellules B (réponse humorale) et les cellules T (réponses cellulaire). En plus de lutter contre l'infection, un but de la réponse spécifique est la génération de cellules mémoires, capables lorsqu'elles rencontreront de nouveau l'antigène de réagir plus rapidement et plus fortement. Elles participent ainsi à une meilleure défense de l'organisme.

Nous considérons un modèle de la réponse immunitaire T-CD8 décrivant : l'activation des cellules T-CD8, la dynamique d'une sous-population de cellules T-CD8 ayant des capacités cytolytiques, ainsi que la génération de cellules mémoires. Ces mécanismes sont importants en particulier lors du design de vaccins, et mieux comprendre le développement d'une réponse T-CD8 est un enjeu important pour les fabricants de vaccins.

Le modèle consiste en un système d'équations aux dérivées partielles structurées en âge couplées à des équations différentielles ordinaires, décrivant l'évolution de différents types de cellules T-CD8 (naïves, effectives, mémoires) et de la quantité de pathogène. L'analyse du modèle (existence et stabilité des états d'équilibre) montrera que sous certaines conditions le pathogène peut être éliminé et des cellules mémoires générées. En confrontant le modèle à des données expérimentales, générées à cette occasion, les valeurs de paramètres clés du modèle seront alors estimées, et la pertinence du modèle en vue d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires de la réponse T-CD8 sera discutée.

Mots clés : réponse immunitaire, modèle, stabilité, estimation de paramètres

Les arbres de régression : un outil intéressant pour simplifier les modèles

Yoan Eynaud, David Nérini, Melika Baklouti, Jean-Christophe Poggiale

Université Aix Marseille

La sur-paramétrisation est un problème bien connu en modélisation. Dans ce contexte, cette présentation décrira les grandes lignes d'une méthode empirique visant à simplifier un modèle en diminuant le nombre de ses paramètres. En utilisant un arbre de régression pour classer les sorties d'un modèle en fonction des valeurs de ses paramètres, cette méthode donne au modélisateur un outil pour réduire la gamme de valeur des paramètres utilisés et ainsi, sous certaines conditions, définir des relations entre eux.

Cette méthode permet d'éviter de s'appuyer sur de nouvelles hypothèses de construction et amène donc à réduire la complexité du modèle en utilisant un argumentaire purement mathématique. Les avantages d'une telle méthode sont nombreux : moins d'estimations de paramètre ; une formulation du modèle moins complexe pouvant amener à une étude analytique de sa dynamique et/ou de ses états d'équilibre ; enfin, cette méthode donne une mesure quantitative de la capacité du modèle à représenter le système étudié.

En guise de conclusion, les limites de cette méthode ainsi que ses possibles améliorations seront abordées.

Mots clés : Simplification de modèle, Arbre de régression, Estimation de paramètres, Fonction de coût, Critère de performance des modèles.

Usage de la simulation et de l'analyse morphologique pour l'étude de la dynamique cellulaire

Alexandra Fronville, Abdoulaye Sarr, Pascal Ballet, Vincent Rodin

European university of Brittany

Si on veut étudier la dynamique cellulaire, il faut être capable de la formaliser. Or les outils classiques en mathématique ne sont pas adaptés pour étudier une cellule qui se multiplie. L'analyse multivoque et la théorie de la viabilité fournissent le cadre mathématique d'une analyse de l'évolution d'ensembles soumis à des contraintes.

Dans les systèmes biologiques, l'évolution des contraintes de viabilité (ou l'environnement) influent sur celle régie par le système évolutionnaire, qui subit en retour toute les perturbations auxquelles il doit s'adapter. C'est ce qui a motivé le développement de l'analyse morphologique et mutationnelle.

Ces théories peuvent être appliquée pour l'étude des phénomènes de morphogénèse à travers l'analyse mutationnelle. Il s'agit alors de décrire l'évolution des formes qui apparaissent au cours de la morphogénèse par des équations mutationnelles. Ces dernières peuvent être étudiées conjointement à l'évolution de l'état d'un système contrôlé qui doit appartenir à chaque instant à l'environnement concerné. Ces équations mutationnelles jouissent de propriétés analogues à celles des équations différentielles

Grâce à l'analyse mutationnelle, il est possible d'étudier le problème du confinement de formes qui ne peuvent évoluer qu'en respectant des contraintes. C'est donc un outil de choix pour la modélisation des phénomènes de la morphogénèse.

La formalisation mathématiquement d'une métaphore de la dynamique cellulaire basé sur les principes de la théorie de la viabilité est à la base de la construction d'un "laboratoire" virtuel qui simule cette dynamique et teste si un système évolutionnaire engendré par un système morphologique régulé est "viable" dans un environnement donné.

Mots clés : Morphogénèse, systèmes multi-agent, réalité virtuelle, théorie de la viabilité, équation mutationnelles,

A model of superoxide production by complex III: role of the quinone

François Guillaud, Axel Kowald, Stephan Dröse, Ullrich Brandt, Edda Klipp

Humboldt Universität

Since 1956 and Harman's theory, reactive oxygen species (ROS) are at the center of the theories of aging. Superoxide, usually at the origin of the other ROS, is mainly produced in the respiratory chain of the mitochondria, the oxygen reacting with electrons flowing from complexes I or III. The exact mechanism for superoxide formation by complex III remains unknown. We present here a mathematical model with the quinone as an intermediate between complex III and oxygen (Drose et al. 2008).

The quinone-cycle (i.e. electron transfers inside complex III) is modeled using ODEs and mass-action equations which lead to 16 different electronic states for complex III reflecting the presence or not of an electron in considered centers (FeS, cytochromes bL and bH, semiquinone in complex III). We fitted the rate constants of all the electron transfers using experimental data : (i) rate of cytochrome c reduction by complex III as a function of the fraction of reduced quinone (Qfrac - Benard et al. 2006) and (ii) superoxide production by complex III and the fraction of reduced cytochrome bL during antimycin A inhibition as a function of the Q-frac (Quinlan et al. 2011).

The resulting model manages to reproduce the experimental data for complex III alone and with antimycin A. Superoxide production during inhibition shows a bell-shape curve while the fraction of reduced cytochrome bL saturates to its maximum. Without inhibition, the model predicts the exponential rise in the superoxide production with $\Delta\Psi$, in accordance with experimental data. The fraction of reduced quinone plays a less important role. On the contrary the presence of antimycin A amplifies the role of the fraction of reduced quinone to determine the rate of ROS production. $\Delta\Psi$ shifts the maximum of the bell-shape curve to higher values of the Q-frac.

During antimycin A inhibition the simulations results in a rate of superoxide production equal to the rate of complex III (reduction of cytochrome c). It explains why antimycin A cannot completely inhibit complex III.

This model gives us hints on how complex III generates superoxide, and how it is influenced by $\Delta\Psi$ and by the Q-frac. It will be inserted in a larger model to study the effects of aging on ROS production.

Architecture logicielle pour la conception de simulation de systèmes multi-cellulaires sur GPU

Anne Jeannin-Girardon, Pascal Ballet, Vincent Rodin

*Université de Bretagne Occidentale – Lab-STICC (Laboratoire des Sciences et Techniques de l'Information, de la Communication et de la Connaissance) – UMR 3192, F-29238 Brest, France
Université Européenne de Bretagne, France*

La simulation de systèmes biologiques en environnement virtuel permet d'aider les biologistes à mieux comprendre le système réel et à formaliser leurs connaissances. En outre ce type de simulation a un coût considérablement réduit par rapport à celui des simulations *in vivo* et *in vitro*.

Si la complexité des systèmes biologiques rend attrayante la simulation *in vitro*, deux difficultés majeures, inhérentes aux systèmes, sont à prendre en compte : d'une part l'aspect multi-échelles de ces simulations, tant spatiale – de 10^{-9} m(gène, protéine) à 10^1 m(organisme) – que temporelle – de 10^{-3} s (interactions moléculaires) à 10^9 s (espérance de vie), et d'autre part le grand nombre d'entités que l'on peut être amené à vouloir simuler.

Des modèles prenant en compte une telle complexité deviennent difficilement simulables sur des architectures non parallèles. Cependant, la parallélisation des modèles et leurs implémentations peut être difficilement accessible : quelle formalisme adopter pour la parallélisation ? sur quelle architecture cible exécuter la simulation résultante et comment exploiter les ressources disponibles de cette architecture ?

Plusieurs approches tentent de répondre à ces questions. CompuCell3D [1] est une implémentation logicielle du modèle de Potts cellulaire pour la simulation de tissus : cette implémentation intègre une hiérarchie de sous-modèles pour la prise en compte d'échelles différentes. Une version parallèle a été réalisée avec OpenMP. FlameGPU [2] est une architecture qui se veut plus généraliste, s'appliquant à des domaines variés (biologie, économie, ...). C'est une architecture basée sur un système multi-agents, ces derniers étant modélisés par des X-machines. L'architecture a été portée sur GPU avec CUDA.

Nous proposons une architecture logicielle spécialisée pour la simulation de systèmes multicellulaires (en particulier pour la simulation de morphogenèse/cancérogenèse), contenant un modèle de cellule biologique, et exécutable sur architectures parallèles implémentant OpenCL.

Le flot « classique » de conception de simulation comporte des étapes nécessitant chacune des compétences variées, depuis la conception logicielle jusqu'à la mise au point de modèles computationnels appliqués à la biologie. L'architecture proposée vise à réduire la complexité de la conception de simulation en abstrayant des étapes du flot. L'architecture contient un modèle de calcul (voir ci-dessous) ainsi que les outils pour paramétrer et lancer des simulations. Ces simulations sont visualisables dans un environnement virtuel de dimension deux ou trois.

Les mécanismes biologiques sont intrinsèquement parallèles, ce qui rend l'utilisation de l'approche concurrente adaptée, en particulier sur architecture SIMD comme les GPU. Le coût des simulations s'en trouve réduit, tant en terme de temps de calcul qu'en terme de matériel. La parallélisation du modèle de calcul est réalisée avec OpenCL, qui est un standard aujourd'hui implémenté sur la plupart

des architectures multi-coeurs.

L'exécution d'une simulation comporte trois aspects principaux :

- 1) l'exécution du modèle de calcul, qui dans le cas d'une implémentation parallèle sur architecture SIMD nécessite que du parallélisme de données soit présent. Les modèles de calculs utilisés en biologie sont parallélisables pour la plupart, bien que des optimisations soient souvent nécessaires pour tirer pleinement parti du parallélisme de l'architecture sur laquelle la simulation est exécutée.
- 2) La réalisation d'une simulation nécessite de pouvoir être analysée de manière quantitative. L'architecture met à disposition de l'utilisateur un mécanisme simple de tampon permettant de rapatrier et stocker des données pour traitement *a posteriori*.
- 3) L'exécution du modèle de calcul sur un accélérateur de type GPU permet très naturellement une représentation dans un environnement virtuel grâce à un partage de contexte. Des mécanismes de blocage permettent une mise à jour sûre des données pour le calcul d'un côté et l'affichage de l'autre.

Nous privilégions une approche mésoscopique, centrée sur la cellule, dans notre architecture. Le modèle de calcul « de base » est donc un modèle logiciel de cellule biologique. Ce modèle est issu du modèle FlexBioDyn [3], dans lequel la cellule est représentée sous forme d'un système masse/ressort. Plusieurs types de moteurs sont utilisés : un moteur physique, permettant de définir le comportement physique de la cellule ; ainsi qu'un moteur de comportements, qui permet de définir des comportements propres aux entités simulées, en particulier des cellules biologiques (motilité, division, apoptose, ...).

Bien que centré sur la cellule, ce modèle permet de simuler des entités de nature variée comme des molécules (indispensable dans la simulation de morphogenèse). Finalement, la parallélisation du modèle de calcul avec le standard OpenCL permet naturellement un partitionnement atomique de chaque comportement (tant au niveau physique que comportemental), car chacun d'entre eux va être codé dans un noyau OpenCL. Le modèle est donc flexible. L'ajout de comportements correspond à la création de noyaux, et les comportements déjà implémentés dans le système n'en sont pas affectés.

Cette architecture logicielle vise à faciliter la conception de simulations s'exécutant sur architectures parallèles implémentant OpenCL. Ces simulations concernent en particulier l'étude de la dynamique des systèmes multi-cellulaires, notamment pour la morphogenèse : nous proposons pour cela d'utiliser un modèle computationnel centré sur la cellule biologique, permettant d'un côté une spécialisation de l'architecture pour la simulation de systèmes multicellulaires et d'un autre côté une flexibilité en terme de comportements.

- [1] CHATURVEDI R., HUANG C., KAZMIERCZAK B., SCHNEIDER T., IZAGUIRRE J., GLIMM T., HENTSCHEL H., GLAZIER J., NEWMAN S. et ALBER M., «On multiscale approaches to three-dimensional modelling of morphogenesis », *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 2, no 3, p. 237–253, 2005.
- [2] RICHMOND P., COAKLEY S. et ROMANO D.M., «A high performance agent based modelling framework on graphics card hardware with CUDA», Dans *Proceedings of The 8th International Conference on Autonomous Agents and Multiagent Systems - Volume 2, AAMAS '09*, p. 1125–1126, Richland, SC, International Foundation for Autonomous Agents and Multiagent Systems, 2009.
- [3] BALLEST P. et TRACQUI P., «Migration de cellules virtuelles déformables - modélisation biomécanique multiagent de la migration cellulaire », *RSTI série TSI (no Spécial 'Modélisation et simulation pour la post-génomique')*, Edition Lavoisier - Hermes Sciences - volume 26 - no 1-2/2007, p. 149–172, fév. 2007.

Mots clés : biologie virtuelle, simulation, morphogenèse, systèmes multi-cellulaires, architectures parallèles, GPU POSTER

Modélisation du transport de l'ichtyoplancton au fil des générations

Mariem Jelassi

National Engineering School of Tunis

L'ichtyoplancton désigne les œufs, alevins et larves des poissons qui sont entraînés passivement par les masses d'eau. Un outil de modélisation de la dynamique d'une génération d'ichtyoplancton, Ichthyop, ainsi qu'un modèle multi-générationnel de cette

dynamique, Evol, ont été développés récemment. Notre travail a d'abord consisté à implémenter Evol dans Ichthyop ; nous avons appelé ce nouvel outil de modélisation IchthyopEvol. Nous avons ensuite utilisé IchthyopEvol pour une simulation-test appliquée à une population d'anchois au Pérou et montré l'émergence de pattern spatio-temporel de ponte au fil des générations successives simulées.

Mot clés: ichtyoplancton, modèle individu-centré, Homing

Game Theoretical Model for Hermaphrodite Population

Amira Kebir (1);(2);(3), Slimane Ben Miled, Nina Fefferman

(1) IPEIT, Tunis, Tunisia

(2) ENIT-LAMSIN, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia

(3) LM DP, Cadi Ayyad University, Marrakesh, Morocco

Although mammals have a relatively limited repertoire of reproductive patterns, in many other organism's gender is more flexible affair, like hermaphrodite species. For these species, it arises a fundamental and fascinating question: is a hermaphrodite simply splitting its time between maximizing its reproductive fitness as a female and maximizing its reproductive fitness as a male, or is evolutionary fitness as a hermaphrodite optimized by an entirely different, longer-term strategy? This leads us to an evolutionary analysis of these species. More precisely, we suggest evolutionary game theoretical models to investigate on the effect of cost of changing from one sex to the other, of gamete production and male-male competition on sex role of the hermaphrodite. By mathematical and numerical analysis of the models, conditions on stability of the equilibrium state and the asymptotic behavior of the solutions were obtained and interpreted. In fact, we prove that sequential vs. simultaneous is a matter of sex changing cost. Moreover, we find that sequential hermaphroditism is the result of the instantaneous fitness and instantaneous energy loss optimisation and that simultaneous one is the result of an evolutionary fitness optimisation *i.e.* a long term result.

Analyse de données d'expression des gènes impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde

**Sonia Kechaou-Cherif (1-2), Slimane Ben Miled (1), Alia Benkahla (1),
Saloua Zaltni-Belhadj (2), Malika Ben Ahmed (1), Leith Zakraoui (2)**

(1) Institut Pasteur de Tunis

(2) Service de Rhumatologie, CHU Mongi Slim, La Marsa

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune d'étiologie incertaine caractérisée par l'inflammation chronique et symétrique des grandes et des petites articulations. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent.

Le mécanisme physiopathologique et la pathogénie de cette maladie ne sont pas encore bien connus et on pense qu'il y a des gènes dont l'expression change qui peuvent être responsables du processus inflammatoire des membranes synoviales et éventuellement impliqués dans la pathogénie de la maladie.

L'objectif de notre étude est d'identifier ces gènes et de montrer via une méta-analyse leur implication dans la polyarthrite rhumatoïde.

Matériel et Méthodes:

Des données brutes d'expression de gènes prélevés à partir d'échantillons de membrane synoviale (MS) et du sang (SG) de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde et de sujets témoins ont été sélectionnées à partir des bases de données publiques "GEO" et "Array Express". Nous avons normalisé ces données par la méthode RMA et procédé à une analyse de variance en utilisant la méthode ANOVA. Cette dernière a permis de déterminer les gènes différentiellement exprimés entre les sujets atteints de PR et les témoins pour les deux types de tissus ainsi qu'entre les deux types de tissus aussi bien pour le groupe des PR que celui des témoins. Nous avons, par la suite, classé ces gènes par la méthode "k means clustering" de classement non supervisé en fonction de leur niveau d'expression en différents groupes. Le nombre de groupes a été déterminé graphiquement à partir d'un plot présentant la Merit Value en fonction du nombre de groupes. Finalement, nous avons procédé à une analyse fonctionnelle des gènes classés en groupes au moyen du web service DAVID.

Résultats:

Nos données comportaient 42 fichiers «.CEL» relatifs à 42 sujets dont 9 témoins et 12 sujets atteints de PR dont l'échantillon a été prélevé à partir de la MS, et 2 témoins et 19 sujets atteints de PR dont l'échantillon a été prélevé à partir du SG. Chaque fichier «.CEL» comportait 22283 probe-sets. Dans la MS, 1127 gènes classés en 10 groupes étaient différentiellement exprimés entre les sujets PR et les témoins. Dans le SG, 2780 gènes classés en 15 groupes étaient différentiellement exprimés entre les sujets PR et les témoins. Chez les sujets atteints de PR, 2996 gènes classés en 12 groupes étaient différentiellement exprimés entre la MS et le SG alors que chez les témoins 8783 gènes classés en 8 groupes étaient différentiellement exprimés entre la MS et le SG. Les gènes appartenant à un même groupe avaient des profils d'expression similaires. Les gènes composants ces groupes ont été analysés fonctionnellement.

Pour les gènes différentiellement exprimés entre les sujets atteints de PR et les témoins dans la MS et dans le SG et appartenant à des groupes ayant des profils similaires, nous avons déterminé les processus biologiques significativement enrichis en ces gènes et dégagé pour chaque processus les gènes incriminés. La plupart de ces processus étaient en rapport avec la réponse immune. Parmi ces

derniers, certains en rapport avec l'activation des leucocytes et particulièrement des lymphocytes B ainsi que le chimiotactisme cellulaire et la réparation de l'ADN, étaient enrichis en gènes surexprimés dans la MS de sujets atteints de PR.

Alors que d'autres processus, dont la réponse à divers stimuli notamment le stress, la réponse inflammatoire et la régulation de l'apoptose étaient enrichis en gènes sous-exprimés dans le SG de sujets atteints de PR.

Pour les gènes différenciellement exprimés entre la MS et le SG chez les sujets atteints de PR et chez les témoins et appartenant à des groupes ayant des profils similaires, nous avons déterminé les voies de signalisation enrichies en gènes différenciellement exprimés pour chacun des groupes. Nous avons classé ces voies en voies communes aux deux groupes et voies spécifiques à chacun des deux groupes. Nous avons ainsi trouvé que la "B cell receptor signaling pathways" et la "Calcium signaling pathway" étaient classées parmi les voies spécifiques au groupe des PR. La "Cytokine-Cytokine receptor interaction pathway" et la "Apoptosis pathway" comptaient parmi les voies spécifiques au groupe des témoins. Toutes ces voies étaient enrichies en gènes sous-exprimés dans la MS.

Bien qu'elles soient classées parmi les voies communes, la "Natural Killer cell mediated cytotoxicity", la "T cell receptor signaling pathway", la "MAPK signaling pathway" et la "Complement and coagulation cascade pathway" étaient enrichies en gènes différenciellement exprimés aussi bien dans le groupe des PR que celui des témoins mais également en gènes différenciellement exprimés uniquement dans l'un ou l'autre des deux groupes. Dans les trois premiers les gènes impliqués étaient sous-exprimés dans la MS alors que dans le dernier ils étaient surexprimés.

Interplay between unidirectional block and ectopic foci in a mathematical model of coupled cardiac cells

Mayer Landau, Linda El Alaoui, Jean Pierre Francoise

CNRS

In this study we evidenced several kinds of behaviours in a mathematical model of coupled normal and ischemic cells. For moderate values of ischemia unidirectional block phenomena (UB) are simulated. For increased values of ischemia, the system has two stable attractors: one stationary and one periodic. In this case we observed both UB and an ectopic focus in the ischemic cell alone. For even increased ischemia we evidenced three stable attractors: two stationary and one periodic. This time the UB phenomena is observed with ectopic foci in both cells. We evidenced also an inversion of the direction of the UB depending from which resting solution we impose the initial depolarisation. For more pathological values of ischemia three stationary stable solutions coexist with a periodic solution. The same kind of phenomena are observed, but when stimulating from the most depolarised resting state we observe ectopic foci in both cells and a bidirectional block.

Mots clés : cardiac cells, Bifurcation theory, unidirectional block, ectopic foci

Un modèle computationnel de développement vasculaire et tumoral tel qu'observé sous fenêtre dorsale sur la souris

Anne-Cécile Lesart

Laboratoire TIMC-IMAG

Un modèle computationnel est un outil potentiellement puissant pour appréhender des phénomènes complexes comme la croissance des tumeurs solides, et pour prédire le résultat des thérapies. En cette fin, la confrontation des modèles avec des résultats expérimentaux biologiques est essentielle pour les valider.

Notre modèle computationnel a été spécialement conçu pour faciliter la mise en relation des simulations avec des résultats biologiques obtenus in-vivo par fenêtré dorsale. En particulier, le modèle est tridimensionnel, ce qui permet la prise en compte réseaux parallèles artériels et veineux. A l'état initial, les vaisseaux principaux du réseau tissulaire sain sont transposés dans le modèle. Puis, dans le but de reproduire l'évolution tumorale, le développement vasculaire et la croissance tumorale sont couplés grâce à l'oxygène apporté par les vaisseaux. En effet, le tissu sain est alimenté par un fin réseau de micro-vaisseaux pris en compte sous la forme d'un champ uniforme se dégradant sous l'effet de la tumeur. Les cellules tumorales en état d'hypoxie émettent alors des facteurs de croissance angiogéniques tels que le VEGF, qui induisent le développement de néo-vaisseaux. Ceux-ci sont également partiellement dégradés par la tumeur.

Les simulations numériques basées sur des réseaux vasculaires existants reproduisent l'évolution tumorale observée, en particulier l'angiogenèse des vaisseaux à proximité de la tumeur. La comparaison des résultats biologiques obtenus par la méthode de la fenêtré dorsale et ceux de la simulation numériques permet de calibrer le modèle de façon à pouvoir l'utiliser à l'avenir comme un outil prédictif pour tester et mettre au point de nouveaux protocoles thérapeutiques.

Mots clés : modèle computationnel, croissance tumorale, angiogenèse, adaptation vasculaire, fenêtré dorsale

Biomechanical 3D Simulation of the Gastrulation/Invagination Process**Athanasios Lontos, Emmanuel Promayon, Jacques Demongeot***Université Joseph Fourier*

Ventral furrow invagination is the initial step of gastrulation, early stage of embryogenesis. This paper focuses on the study of the connection between the apical constriction of the ventral cells and the initiation of the invagination. For this purpose, we have created a 3D biomechanical model of the embryo of the *Drosophila melanogaster* based on the Finite Element Method. Each cell is modeled by an elastic

hexahedron and is firmly attached to its neighboring cells. A uniform initial distribution of elastic and contractile forces is applied to the cells along the model. The numerical simulations show that the invagination starts at the ventral curved extremities of the embryo and then propagates to the ventral medial layer. Our theory is that this observation can be attributed uniquely to the specific shape of the blastula and we provide mechanical evidence to support this theory.

The study of individual cells also reveals details concerning cell deformation and motion. We use it to monitor the depth of the ventral furrow, the surface/volume ratio of a ventral cell and the time after which the cell constriction stops. Finally, the model is enhanced in order to study, from a biomechanical point of view, the displacement of the centrosome of a constricting cell in relation to the cytoskeletal forces. The results are compared with *in vivo* studies of the phenomenon to determine the efficiency of

our model and to provide an insight as to whether the biomechanical approach can be enhanced in order to aid the explanation of other embryogenetic processes as well.

Mots clés : Invagination, Biomechanics, Modelling, Simulation, Embryo

Regard géométrique sur les régimes de fonctionnement socio-politique du vivant

Clément Morier

CLESID, Lyon 3

La sociologie générale appartient à première vue au domaine plutôt littéraire que scientifique, en ce sens qu'elle s'est constituée par différenciation d'avec les « sciences de la nature », sciences dites « dures » en regard des sciences plutôt « molles » que seraient les sciences humaines et sociales, les sciences politiques ou la philosophie. Il importe pour les « sciences de la culture » davantage de comprendre le sens de l'action que d'en expliquer sa cause déterminante, et plutôt que de mettre en avant la valeur de prédictibilité quantitative, elle semble miser sur la valeur d'explication qualitative. La biologie paraît à ce titre avoir pris demeure aux marches de l'empire des sciences dures sans pour autant basculer dans la seule possibilité narrative et descriptive, dont se targuent scientifiquement les historiens. En sociologie, il existe cependant une tendance à faire appel aux modélisations « scientifiques » pour éclairer les processus, préalablement décrits en langue naturelle : la théorie des jeux, les statistiques et autres outils de sociométrie. Cette tendance culmine dans le « behaviourisme » nord américain des années 1960-1970. Fortement critiquée par un courant de sociologie historique et herméneutique (restitution du sens de l'action, non de sa cause), aujourd'hui, les chercheurs font davantage appel aux « théories des réseaux » pour exprimer la multi-dimensionnalité de la relation sociale. Pourtant, n'y a-t-il pas eu une illustre tentative d'élaborer une « mathématique du qualitatif », dont l'enjeu était de parvenir à exprimer la sensibilité interne à la fois rétractile, pulsatile, dynamique donc, des formes naturelles, et non d'imposer de l'extérieur des modèles a priori, jugés toujours trop étriqués? Ce fut bien l'effort du mathématicien René Thom. De ce point de vue là, que l'on nommera morphologique, la sociologie se trouve bien appartenir, par définition, à la biologie, au sens large de l'étude des phénomènes de régulation/dérégulation faisant intervenir le vivant. Etant à la sociologie ce que l'éthologie est à la biologie habituelle, cette « socio-morphologie » traiterait finalement du comportement des hommes rassemblés en groupes, depuis la tribu au paléolithique jusqu'à l'Etat-nation moderne.

Il s'agit dans cette communication de prendre en charge les processus morphologiques en sociologie, principalement l'étude des régimes politiques internes et internationaux, puisque ce qui a trait à la lutte pour le pouvoir et la reconnaissance reste le moteur premier de toute « socio-logie », et ce par un dispositif théorique précis : la théorie des catastrophes élaborée par René Thom en topologie, approfondie par Claude Brutèr en physique et retravaillée par Jacques Viret en biologie. Il s'agira de montrer l'existence de processus archétypiques organisant les formes sociales et animant l'évolution/l'involution des régimes politiques dans l'histoire.

Références indicatives :

- ARON R., Paix et guerres entre les nations, Calmann-Lévy, Paris, 1962.
 BATTISTELLA D., Théorie des relations internationales, Paris, Presses de la FNSP, 2003.
 BAECHLER J., Démocraties, coll. Liberté de l'esprit, Calmann-Lévy, Paris, 1985.
 BAECHLER J., Les morphologies sociales, PUF, Sociologies, Paris, 2005.
 BRUTER C. P., La notion de singularité et ses applications, Revue internationale de systémique, Vol. 3, n°4, 1989, pp. 437 à 458.
 BRUTER C. P., Les architectures du feu, Considérations sur les modèles, Flammarion, Paris, 1982.
 BRUTER P., Topologie et perception, (deux tomes), Douin, Coll. Recherches interdisciplinaires, Paris, 1974.
 GAUCHET M., La condition historique, Ed. Stock, coll. Folio essais, Paris, 2003.
 LEFORT C., Essais sur le politique, XIXe-XXe siècle, Le Seuil, Points Essais, Paris, 2001.
 THOM R., Modèles mathématiques de la morphogenèse, C. Bourgeois, 10-18, 1974.
 THOM R., Apologie du Logos, Hachette, Paris, 1990.

THOM R., Esquisse d'une sémiophysique, Physique aristotélicienne et Théorie des Catastrophes, Interditions, Paris, 1989.

VIRET J. "La fonction physiologique.", Michèle Porte (dir.), Passion des formes, Dynamique qualitative sémiophysique et intelligibilité, op. cit., p. 661-679.

VIRET J "Generalised biological function.", Acta biotheoretica, n°53, 2005, p. 393-409.

ZEEMAN E. C., Catastrophe Theory, Selected Papers, Addison-Wesley Publishing Company, London, 1977.

Prévision et reconstitution de profils de Chlorophylle-A dans l'Océan Austral à l'aide d'un modèle linéaire fonctionnel

David Nérini, Séverine Bayle, Pascal Monestiez

Université Aix-Marseille

L'écosystème marin antarctique joue un rôle clef dans les cycles biogéochimiques globaux (C, N, Si, P, Fe) et dans la régulation du climat, notamment en tant que puits de CO₂ atmosphérique, principal gaz à effet de serre. Les modèles biogéochimiques océaniques actuels ne permettent pas d'estimer, de manière fiable, la contribution de l'Océan Antarctique contemporain au puits de CO₂ océanique global. Les différences entre les résultats des modèles sont attribuées d'une part, à la résolution insuffisante des processus physiques et biogéochimiques pris en compte mais également à la difficulté d'accéder à des données de terrain. Comme souvent en océanographie, l'accès à des mesures à directes est souvent une tâche compliquée, difficulté exacerbée dans l'Océan Austral du fait de sa géographie et de conditions météorologiques particulières.

Depuis une dizaine d'année, des balises posées sur des éléphants de mer ont permis de récolter des profils de variables physiques (fluorimétrie, température, salinité, lumière) dans la zone sub-Antarctique autour des îles Kerguelen et jusque sur le plateau continental Antarctique. Nous nous intéressons ici particulièrement aux données de chlorophylle-A (fluorimétrie) contenue dans les organismes photosynthétiques. Les profils verticaux de chlorophylle-A, difficiles à obtenir, permettent d'évaluer le bilan carbone par des mesures directes, et d'obtenir ainsi une cartographie de certaines zones de l'océan Antarctique.

Nous exposons une méthode statistique permettant d'utiliser un ensemble de variables physiques faciles d'échantillonnage (température, luminosité) pour reconstruire de manière indirecte ces profils de fluorescence. Ce modèle intervient dans le cas particulier où la variable à prédire est une fonction et où l'ensemble des variables prédictives sont également des courbes. Nous exposons brièvement les difficultés théoriques de travailler en dimension infinie et nous proposons également une méthode de reconstitution des courbes à partir de mesures ponctuelles. Nous montrons enfin que l'utilisation d'un tel modèle permet d'obtenir une bonne qualité de reconstruction pour accéder aux variations hautes fréquences des profils de chlorophylle-A à sub-mésoéchelle (5-10 km).

Mots clés : Analyse de données fonctionnelle, océan austral, éléphant de mer, prévision, incertitude

Le temps et les modes de mise à jour dans les réseaux d'automates

Mathilde Noual

Laboratoire d'Informatique du Parallélisme

Les réseaux d'automates Booléens sont des objets mathématiques largement utilisés pour représenter divers réseaux d'interaction réels (e.g. réseaux de neurones et réseaux de régulation génétique). Dans cet exposé, je m'intéresserai au sujet de la manière et de l'ordre avec lesquels les états des automates de ces réseaux sont mis à jour pour s'adapter aux influences reçues de la part des autres automates dans le même réseau. Dans ce cadre, j'aborderai deux questions: celle de l'impact de ces modes de mise à jour sur les comportements des réseaux, et celle de leur signification. En particulier, je défendrai l'idée d'une relation forte entre les modes de mise à jour et une représentation de l'écoulement du temps dans le formalisme des réseaux d'automates Booléens.

Mots clés : Réseau d'automates, mode de mise à jour

Modelling intermediate filaments

Stéphanie Portet

University of Manitoba

The cytoskeleton is an intracellular structure made of structural proteins polymerized in filaments that organize in networks in the cytoplasm. The cytoskeleton consists of three major components, microfilaments, intermediate filaments and microtubules. Each network has specific properties and organization as well as particular roles in the cell. The organization of cytoskeletal networks is the main determinant of their

mechanical properties and so their functions in the cell. The cytoskeleton organizes via a series of polymerization and depolymerization events. Defects in the assembly or the transport of cytoskeletal proteins, resulting in network misorganizations, are linked to the pathogenesis of many diseases. Some mathematical models to investigate the in vitro and in vivo assembly and organization of intermediate filaments at the individual filament level, but also at the level of the entire network will be presented.

Mots clés : intermediate filaments, assembly model

Exploration numérique d'un modèle de formation de pistes chez les fourmis

Chaker Sbai, Giacomo di Marco, Christian Jost, Pierre Degond

Institut de Mathématiques de Toulouse

En suivant une piste chimique déposée par leurs congénères, les fourmis sont capables de se déplacer en un chemin coordonné en tant que groupe. Le marqueur chimique, appelé phéromone, est une substance volatile déposée sur le chemin des déplacements des fourmis. Comme une substance diffusée dans l'air, cela crée un couloir d'odeur auquel les autres fourmis répondent et s'orientent.

Au niveau de la société, une réponse coordonnée face à la menace des prédateurs, un effort collectif pour nourrir la colonie, et des mouvements migratoires organisés sont essentiels pour la survie. Pourtant, la coordination des mouvements de milliers d'individus n'est pas gouvernée par des leaders ou des preneurs de décisions centraux. Plutôt, le comportement collectif émerge à partir des comportements individuels et des interactions entre les individus et leur milieu par ce qu'on appelle « auto-organisation ». Des réseaux de pistes auto-organisés peuvent changer et répondre aux changements des besoins de la société ou aux influences environnementales auxquelles elle fait face. Par exemple, un réseau de pistes peut servir à couvrir efficacement une large aire sur laquelle la population cherche de la nourriture. À d'autres moments, une migration de masse permet d'atteindre un nouveau nid, ou des colonnes plus étroites permettant d'exploiter une source de nourriture récemment découverte. La manière dont la population s'adapte à ces extrêmes peut être explorée par des modèles de la formation des pistes.

Dans cette communication, nous explorons comment des réseaux de pistes peuvent émerger à partir de comportements individuels simples. Ces comportements individuels sont les taux de dépôt, la capacité de suivre une piste en fonction de la concentration de phéromone, et l'attraction des pistes envers d'autres individus (recrutement des fourmis par une piste).

La dynamique des fourmis est discrète en temps et est succession de parcours libres dans un intervalle de temps Δt et de sauts de vitesse. On considère deux sortes de sauts de vitesse : les sauts purement aléatoires qui traduisent la capacité des fourmis d'explorer un nouvel environnement et les sauts de recrutement par des phéromones. Dans le cadre de notre modèle les phéromones sont orientées. Il a déjà été démontré que ces mécanismes suffisent pour créer un réseau de pistes.

Dans ce travail, on regarde l'influence des taux de dépôt et d'évaporation et de l'angle de perception sur l'apparition des pistes. On étudie aussi l'influence de la diffusion des phéromones sur la vitesse d'apparition des pistes.

Les résultats montrent que la vitesse d'apparition des pistes est proportionnelle à l'angle de perception des fourmis et à leur taux de dépôt de phéromones, et qu'elle est inversement proportionnelle aux taux d'évaporation de phéromones.

In silico prediction of regulatory motifs in 3' Untranslated region (3'UTR) of Leishmania major genes

Sondos Smandi, Kais Ghedira and Alia Benkahla

Laboratoire de Parasitologie médicale, biotechnologies et biomolécules.

Group of Bioinformatics and Modelling.

Institute Pasteur of Tunis, 13, place Pasteur BP 74, 1002 Tunis, Tunisia.

Background

Leishmaniasis are parasitic-diseases caused by an eukaryotes intracellular parasites called Leishmania. Unlike many other eukaryotic organisms, Leishmania species are mostly characterized by a polycistronic transcription which is initiated without RNA pol II and without the presence of promoters upstream of the protein coding genes. Polycistronic RNA precursors are differentiated and processed into individual mRNA by polyadenylation and trans-splicing. These mRNA are post transcriptionally regulated by sequences predominantly acting as cis-elements, retroposons (Siders) and UREs occurring in the 3' untranslated regions (UTR), which represent the key players in the control of Leishmania gene expression at the post transcriptional level. These elements would be involved in the modulation of the transport of mRNAs, translation efficiency, sub-cellular localization and stability. The aim of this work is to identify the regulatory motifs in the 3'UTR of different Leishmania species by an in silico analysis.

Description

The analysis implemented herein was based on the use of two known tools (glam2 and glam2Scan) to predict conserved motifs in the 3'UTR sequences of Leishmania ortholog genes and to identify the matches of these motifs in the 3'UTR sequences of L. major. 164 distinct regulatory motifs were predicted. These latter were shared by 53 clusters of L. major genes. Gene enrichment analysis using GoToolbox was done on these clusters in order to assign functions to different predicted regulatory element and some functions appeared as being over-represented.

To consolidate our predicted regulatory motifs, the 164 motifs were compared to a set of regulatory motifs in T. brucei and to a set of L. major experimentally verified motifs reported in previous studies.

To investigate our cluster of genes for analysis of the co-regulated genes using the expression data of Lahav and colleagues and focussing on the assumption of Micheal AB and colleagues .

Conclusion

Our in silico approach is particularly useful for organisms in which gene regulation occurs mostly at post-transcriptional levels. Our findings allowed prediction of the post transcriptional regulatory elements in the 3'UTR sequences of Leishmania species. The identification of the 164 motifs as regulatory elements provides a basis for future experimental work aimed to understand the metabolic and regulatory networks in which they participate and may be an efficient way of identifying developmentally regulated transcripts which can hasten the discovery of additional novel therapeutic targets.

Mots clés : 3' UTR, motifs prediction, post-transcriptional regulation, Leishmania, orthology.

Liste des participants

	NOM	Email	N° page
1	ACCOLLA Chiara	chiara.accolla@univ-amu.fr	4
2	AMARA Mohammed	amara.m.1988@gmail.com	-
3	AUBIN Jean-Pierre	J.P.Aubin@wanadoo.fr	5
4	BACONNIER Pierre	pierre.baconnier@imag.fr	16
5	BASTIEN Olivier	olivier.bastien@cea.fr	-
6	BELGACEM Ismail	ismail.belgacem@inria.fr	6
7	BEN AMOR Hedi	hedi.ben-amor@agim.eu	17-18
8	BENECKE Arndt	arndt@ihes.fr	-
9	BEN MILED Slimane	slimane.benmiled@pasteur.ms.tn	19
10	BERRO Julien	julien.berro@yale.edu	20
11	BLANC Fabienne	fabienne.blanc@vetagro-sup.fr	-
12	CHEKHCHOUKH Abdessalem	abdessalem.chekhchoukh@agim.eu	-
13	CRAUSTE Fabien	fabien.crauste@math.univ-lyon1.fr	21
14	DEMONGEOT Jacques	jacques.demongeot@agim.eu	x
15	EL LEKHLIFI Zineb	z.ellekhlifi@gmail.com	-
16	EYNAUD Yoan	yoan.eynaud@univ-amu.fr	22
17	FRANCOISE Jean-Pierre	jean-pierre.francoise@upmc.fr	9
18	FRONVILLE Alexandra	alexandra.fronville@univ-brest.fr	23
19	GLADE Nicolas	nicolas.glade@agim.eu	-
20	GUESPIN Janine	janine.guespin1@orange.fr	-
21	GUILLAUD François	fguillaud@gmail.com	24
22	HAMIE Ali	stat_hamie@hotmail.com	-
23	HAZGUI Hana	hazgui_hana@yahoo.fr	-
24	HESSAMI Hessam	hessam.hessami@agim.eu	-
25	JEANNIN-GIRARDON Anne	anne.jeannin@univ-brest.fr	25
26	JELASSI Mariem	jlassi.mariem.esti@gmail.com	27
27	KEBIR Amira	amira.kebir@gmail.com	28
28	KECHAOU-CHERIF Sonia	kechaou.sonia@yahoo.fr	29
29	LAHUTTE-AUBOIN Marion	marionlahutte@wanadoo.fr	7
30	LANDAU Mayer	landau@ann.jussieu.fr	31
31	LESART Anne-Cécile	aclesart@imag.fr	32

32	LHERMINIER Philippe	phlherminier@wanadoo.fr	8
33	LONTOS Athanasios	athanasios.lontos@imag.fr	33
34	MAZOUNI Romaisaa	rom.mazouni@yahoo.com	-
35	MINTSA MI ONDO Julie	agim43@agim.eu	-
36	MORIER Clément	clementmorier@yahoo.fr	34
37	NERINI David	nerini@univ-amu.fr	36
38	NOUAL Mathilde	mathilde.noual@ens-lyon.fr	37
39	OJEDA David	david.ojeda@univ-rennes1.fr	9
40	PAVE Alain	alain.pave@univ-lyon1.fr	11
41	PORTET Stéphanie	portets@cc.umanitoba.ca	38
42	SANCHEZ-PALENCIA Evariste	sanchez@dalembert.upmc.fr	12
43	SBAI Chaker	sbaichaker@yahoo.fr	39
44	SENE Sylvain	sylvain.sene@ibisc.uni-evry.fr	13
45	SMANDI Sondos	sondes.smandi@gmail.com	40
46	STEPHANOU Angélique	angelique.stephanou@imag.fr	-
47	THIERY Jean	jean.thiery@modlibre.info	-
48	THOMAS Randall	stephen-randall.thomas@u-psud.fr	-
49	TOSENBERGER Alen	tosenberger@math.univ-lyon1.fr	-
50	VIRET Jacques	jacquesviret@free.fr	-