

LA NAVETTE LACTATE CÉRÉBRALE : ORIGINE, DÉVELOPPEMENTS ET IMPLICATIONS

Luc PELLERIN

Département de Physiologie, Université de Lausanne, Suisse

Le glucose a longtemps été considéré comme le principal ou même l'unique substrat énergétique utilisé par les cellules nerveuses du cerveau adulte en condition physiologique. Il y a une vingtaine d'années, un nouveau concept basé au départ sur une série d'expériences réalisées *in vitro* est venu bousculer cette vision. En effet, il a été montré que les astrocytes, une catégorie de cellules gliales, avaient la capacité de détecter l'activité synaptique des neurones glutamatergiques et de la coupler à une augmentation de leur activité glycolytique. Ainsi, le lactate produit et libéré dans le milieu extracellulaire représente un substrat alternatif au glucose pouvant être métabolisé via la respiration par le neurone pour fournir l'énergie nécessaire afin de soutenir l'activité synaptique. Ce concept a été popularisé sous le terme de "Navette Lactate Astrocyte-Neuron" ou ANLS en anglais. Depuis, un nombre important d'expériences *in vitro* et *in vivo*, de même que certaines investigations de modélisation, sont venues renforcer la légitimité de cette hypothèse, bien qu'il subsiste une certaine résistance et quelques données avec lesquels certains tentent de contester l'existence même de la navette. Néanmoins, il semble que le concept a trouvé nombre d'applications dans différents domaines, que ce soit pour l'imagerie cérébrale fonctionnelle, les maladies neurodégénératives ou le cancer. Il est donc fort probable que dans les années à venir, la navette lactate continuera de fournir un cadre explicatif précieux permettant non seulement de mieux comprendre certains aspects du fonctionnement cérébral mais aussi d'envisager de nouvelles pistes de traitement de certaines affections propres au système nerveux

APPROCHE MATHÉMATIQUE DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE CÉRÉBRAL

Marion LAHUTTE-AUBOIN

Groupe URM-IRM, Paris.

Plusieurs modèles compartimentaux ont déjà été développés pour représenter le métabolisme des neurones et astrocytes. De tels modèles impliquent un trop grand nombre de variables pour être accessibles à l'analyse mathématique et jusqu'à maintenant ils n'ont été discutés que par le biais de simulations numériques. Le point de vue adopté ici est de réduire la contribution de plusieurs compartiments en un terme de forçage, ne conservant que quelques variables dynamiques, et de caractériser ces termes de forçage qui sont compatibles avec les observations expérimentales. Nous discutons d'abord un système forcé à deux dimensions puis nous passons à un système à quatre dimensions, qui permet alors de faire la distinction entre neurones et astrocytes. Nous nous concentrons dans ces deux cas sur la compréhension de deux phénomènes importants observés expérimentalement. Le premier est la déflexion initiale ou dip initial de la concentration de lactate extracellulaire rapportée pour la première fois par Hu et Wilson, visualisée *in vivo* après une stimulation électrique de l'hippocampe d'un rat. L'autre est l'accrochage des fréquences en réponse à l'application d'une séquence périodique de stimulus, observé par Hu et Wilson, et discuté plus tard par l'équipe Aubert-Costal-Magistretti-Pellerin, sur la base de simulations numériques du système Aubert-Costal. Plus précisément, le dip initial peut être parfaitement expliqué dans le cadre d'une dynamique lente-rapide, par le théorème de l'existence d'une variété lente quand la variété critique est attractive. L'accrochage des fréquences est discutée à la fois au travers de simulations numériques de Matlab et d'une analyse mathématique des systèmes forcés lents-rapides.

IMAGES RECOVERING AND FILTERING BY CAHN-HILLIARD TYPE EQUATIONS IN TWO MEDICAL APPLICATIONS

ANDREA ANDRISANI, ALESSANDRO IURINO, GIUSEPPINA SETTANI, PATRIZIA F. STIFANELLI, ANDREA TATEO

Dipartimento Interateneo di Fisica “M. Merlin”, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italy

FRANCESCA MAZZIA, **Rosa Maria MININNI** (rosamaria.mininni@uniba.it)

Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italy

SABINA TANGARO

INFN Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Italy

ROBERTO BELLOTTI

INFN Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Dipartimento Interateneo di Fisica “M. Merlin”, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italy

In medical and biomedical applications researchers usually draw conclusions from tomographic or 2D-3D images acquired with various techniques and methodologies. These images usually require some recovering processes before being fully analyzable, for example by means of filters in order to reduce noising and remove blurring. Another refining process consists in filling empty areas of those images that for some reasons lack data in certain zones. This can be achieved with different techniques, i.e. by standard interpolation algorithms; yet methods based on stationary solutions of some non-linear higher order partial differential equations (PDEs) are available. The so-called *digital inpainting* technique was introduced by Bertalmio et al. in their pioneering work (Siggraph 2000, Computer Graphics Proceedings, 2000). Successively some modifications of Navier-Stokes (Bertalmio et al., IEEE CVPR, 2001) or Cahn-Hilliard equations (Bertozi et al., Multiscale Modeling and Simulation, 2007) were used to ensure edge continuity in the inpainting domain, preserving the original image in the remaining regions. In particular, for medical images, some Cahn-Hilliard type equations were used in the metal artifact reduction problems for X-ray computed tomography images (CT), and interpolations of tomographic magnetic resonance images (MRI) (Bosch and Stoll, Preprint MPIMD/15 – 04, 2015).

In our work we have applied *inpainting* PDEs and other interpolating techniques to some image reconstruction problems and for denoising/deblurring medical images. In particular, we are investigating possible uses of some Cahn-Hilliard type *inpainting* PDEs in the following medical applications :

- Magnetic Particle Imaging (MPI), a novel technique allowing to determine the spatial distribution of magnetic nanoparticles, which can be used as tracers for medical imaging;
- Reconstruction of the elevation maps for theoretical spheres, or for real surfaces acquired by a corneal topographer for ophthalmological applications.

EVOLUTIONARY ENTROPY AND THE AETIOLOGY OF AGING

Lloyd DEMETRIUS

Department of Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University & Max Planck Institute for Molecular Genetics.

DE POMMES & ORANGES ET DE DIALOGUES DE SOURDS—PROBLÈMES DE COMMUNICATION ET D'INTÉGRATION EN PHYSIOLOGIE

S. Randall THOMAS

IR4M UMR8081 CNRS, Université Paris-Sud, Orsay, FRANCE

On l'entend partout depuis quelques années, et personne ne le dispute : le monde est "complexe", et surtout le monde du vivant. Du fait de cette complexité du monde vivant, la recherche en biologie, et à fortiori quand on s'intéresse à la physiologie et à la santé, les cibles immédiates de projets de recherche se focalisent le plus souvent sur l'étude de composants, pensant que si on comprend bien tous les composants, alors on comprendra le tout. C'est faux. Le comportement d'un système ne se réduit pas aux caractéristiques de ses composants, comme l'a expliqué de façon élégante notre invité, Denis Noble, dans son livre "*The Music of Life*". Donc, en parallèle des nouvelles et puissantes techniques de la biologie cellulaire et moléculaire, il faut continuer à étudier les comportements macroscopiques, physiologiques.

Toutefois, puisqu'il est en général difficile de combiner les connaissances de niveaux différents en une vue d'ensemble cohérente, tout comme il est difficile de profiter des "big data" en tout genre, on fait appel "sans complexe" (ça n'a pas toujours été le cas) à la modélisation mathématique, aux outils statistiques pour les données multi-dimensionnelles, et aux outils de la gestion de la connaissance (bases de données, ontologies, etc.).

Dans ce contexte où un problème scientifique est souvent abordé par des chercheurs venant de domaines très variés, on rencontre (1) des difficultés à assembler/intégrer/réunir les résultats/explications/connaissances/données en explications/modèles synthétiques/globaux, et (2) de sérieux problèmes de communication interdisciplinaire.

C'est pour faire face à ce défi d'intégration que l'initiative internationale "Physiome" est née un peu avant l'an 2000. De nombreux outils ont été développés pour faciliter l'intégration de toute cette connaissance, dont des "markup languages" telles que SBML et CellML, des environnements de simulation multi-formalismes comme M2SL, et des collections d'ontologies de référence. Si certains de ces outils "STIC" ont été adoptés pleinement par les chercheurs de domaines cibles (e.g., SBML en biologie systémique et modélisation métabolique), d'autres n'ont pas percé.

Dans cet exposé, je parlerai de quelques exemples d'outils d'intégration sur lesquels nous avons participé, en m'efforçant de commenter les difficultés rencontrées dans l'adoption/pénétration d'outils ICT vers le monde de la recherche appliquée.

En particulier, je parlerai de nos projets SAPHIR & BIMBO (ANR, 2006-2011) et du Réseau d'Excellence VPH (FP7), où nous avons travaillé sur :

- un modèle multi-organe modulaire et extensible de la régulation de la pression artérielle ;
- la création de populations virtuelles comme aides à la médecine personnalisée ;
- une base de données de mesures expérimentales utiles pour paramétrer des modèles physiologiques ;
- l'utilisation d'ontologies de référence dans l'annotation à la fois de données et de modèles.

J'évoquerai aussi d'autres efforts de ce genre et j'indiquerai quelques scénarios qui me semblent prometteur pour l'avenir de l'intégration des connaissances en biologie/physiologie.

MODEL-BASED DESIGN OF IMPLANTABLE DEVICES FOR PERSONALIZED THERAPY DELIVERY

Alfredo HERNANDEZ

INSERM, U1099, Rennes, F-35000 France ; Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France.

Healthcare is one of the most rapidly-growing and promising fields of application of information and communication technologies (ICT). Current progress on medical information processing, physiological modeling and telemonitoring are opening the way towards an auto-adaptive, person-specific therapy delivery ; in particular, through implantable medical devices. However, the development of these new-generation therapeutic devices is a difficult problem, mainly due to the complexity of the pathophysiological processes underlying the most common pathologies.

This talk presents current progress in the field of patient-specific therapy delivery through implantable medical devices, by presenting one representative example from the PSPC INTENSE project. The objective of the INTENSE project is to develop an innovative, communicating implantable neurostimulation electronic platform for the treatment of major diseases. This talk will be focused on the treatment of heart failure, which is a complex, multifactorial pathology. It will be shown how the combination of multi-resolution physiological modeling, model analysis and signal processing may help to cope with the complexity of these pathologies and lead to innovative solutions in this field.

EVALUATION OF THE AUTONOMIC ACTIVITY USING A RECURSIVE IDENTIFICATION OF A BAROREFLEX MODEL.

Virginie LE ROLLE, PATRICK PLADYS, ALFREDO I. HERNANDEZ

INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France ; Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France

ALAIN BEUCHÉE

INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France ; Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France ; CHU Rennes, Pole de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique - Service de pédiatrie, Rennes, F-35000, France.

JEAN-PAUL PRAUD, NATHALIE SAMSON

Department of Pediatrics, University of Sherbrooke, J1H5N4, QC-Canada.

The original Guyton model is constructed around a central "Circulatory Dynamics" module, which interacts with 17 peripheral modules corresponding to various physiological functions (autonomic control, renal function, renine angiotensine system). This model include simplified representations of a number of regulatory mechanisms that are central to the analysis of several pathologies including apnea-bradycardia observed in newborns. However, the representation of the autonomic nervous system (ANS) activity is very simplified because there no distinction between vagal and sympathetic activities.

The objective of this work is to propose a new model-based approach in order study the autonomic activity during pharmacological stimulation. The main originality is to propose a recursive identification of the parasympathetic and sympathetic modulations. An experimental protocol on five newborn lambs was defined in order to evaluate the proposed approach on non-stationary

conditions. Cardio-respiratory signals were acquired without sympathetic blockade and with beta-blockers, so as to quantify the effect of the pharmacological sympathetic blockade on the estimated parameters. After parameter identification, results show a close match between experimental and simulated signals. On normal conditions, the mean relative root mean squared error (rRMSE) is equal to 0.0030 (+/-0.0038) for the five lambs and, under beta-blockers, mean rRMSE is equal to 0.0020 (+/-0.0032). The model-based estimation of vagal and sympathetic contributions were consistent with physiological knowledge and, as expected, it was possible to observe an alteration of the sympathetic response under beta-blockers.

The model-based estimations of vagal and sympathetic dynamics were compared to traditional heart rate variability markers and baroreflex sensitivity. High correlations were obtained between these traditional markers and indices extracted from the obtained model-based indicators. In fact, models can bring information on the evolution of sympathovagal balance in non-stationary conditions because it is able to provide time-varying estimations of the nervous response to stimulations. Moreover the modeling method has the advantage of including physiological knowledge on the data processing and takes into account the time responses associated with each nervous pathway, which are highly involved in the generation of heart rate variability.

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE PAR AGENTS DE L'OXYGÉNATION DU CORTEX RÉNAL DU RAT

Patrick HANNAERT

U1082 INSERM

MODÉLISATION PAR AGENTS DE LA DYNAMIQUE DES ALTÉRATIONS DE L'ATP ET DE LA VIABILITÉ CELLULAIRE INDUITE PAR L'ISCHÉMIE-REPERFUSION DANS LE CORTEX RÉNAL

Vivien AUBERT, FRANÇOIS GUILLAUD, THIERRY HAUET, PATRICK HANNAERT

INSERM U1082

Rationnel :

En préservation et transplantation rénale, l'ischémie-reperfusion (IR) engendre inflammation, fibrose, dysfonction et perte du greffon. Les événements lésionnels d'IR sont de mieux en mieux identifiés, mais leurs complexité entrave prédiction et thérapeutique. Nous développons au laboratoire un modèle informatique de la réponse cellulaire et tissulaire rénale à l'IR. Nous adaptons ici notre modèle dynamique de l'oxygénation corticale (DYN) en un modèle à l'état stationnaire (STE). Puis le niveau d'oxygène est couplé à l'état énergétique (ATP) dans les cellules épithéliales et endothéliales, et l'état de viabilité des agents cellulaires est couplé au niveau d'ATP. Enfin, nous explorons de façon préliminaire le destin cellulaire lors d'ischémies et d'hypoxémies.

Méthodes :

Nous utilisons Netlogo, un outil libre de modélisation multi-agents. Le modèle consiste en une coupe de cortex rénal (10 x 300 x 300 microns). Les valeurs de référence pour la structure et le fonctionnement du modèle sont issues de la littérature (entrées : RBF = 5 mL/(min.g), PO₂ = 48 mmHg). Dans les modèles, DYN et STE, l'oxygène moyen du tissu (tPO₂) est calculé en résolvant

la perfusion, la diffusion et la consommation d'O₂; avec une erreur de 5% la précision du modèle est d'environ 2 mmHg.

Résultats :

R1 : En conditions de référence, les modèles DYN et STE génèrent un oxygène de 38,1 et 38,9 mmHg, respectivement; en moyenne, sur les intervalles d'alimentation (RBF et PO₂), DYN et STE établissent une tPO₂ similaire à 1-2 mmHg près. R2 : Dans le modèle STE, un module ATP a été ajouté à chacun des agents épithéliaux et endothéliaux, avec production (phosphorylation oxydative + glycolyse anaérobie) et consommation (transport de sodium + entretien cellulaire). En conditions de référence, les agents épithéliaux ont un ATP de 2,5 mM (contre 2,5 +/- 1,1 mM, dans 7 références expérimentales) et 80 % de cet ATP a pour source la phosphorylation oxydative (40 % pour les patches endothéliaux); l'ischémie totale engendre la disparition de l'ATP en 40 min. R3 : La survie cellulaire, calculée comme une fonction du temps et de l'ATP, est ajustée sur Lieberthal et al., 1998 : quand l'ATP est inférieur à 2% du contrôle, 70% des cellules meurent en 2h, observations similaires par Glaumann et al., 1975. Un module de survie cellulaire incluant réparation, apoptose et nécrose est en cours de développement.

Conclusion :

Notre modèle reproduit les niveaux d'oxygène, d'ATP et la viabilité cellulaire, observés expérimentalement; sur cette base, inflammation et fibrogénèse seront implémentés. A terme, cette construction permettra d'aborder les aspects cliniques et thérapeutiques de la conservation-transplantation rénale.

THE BALANCE BETWEEN CELL CYCLE ARREST AND CELL PROLIFERATION : CDK OSCILLATIONS DRIVE THE MAMMALIAN CELL CYCLE

CLAUDE GÉRARD, **Albert GOLDBETER**

Unité de Chronobiologie théorique, Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

To understand the dynamics of the cell cycle, we need to characterize the balance between cell cycle arrest and cell proliferation, which is often deregulated in cancers. We address this issue by means of a detailed computational model for the network of cyclin-dependent kinases (Cdks) driving the mammalian cell cycle. The analysis of the model shows how this balance is controlled by growth factors (GFs) or by the levels of activators (oncogenes) and inhibitors (tumour suppressors) of cell cycle progression. Supra-threshold changes in the level of any of these factors can trigger a switch in the dynamical behavior of the Cdk network corresponding to a bifurcation between a stable steady state, associated with cell cycle arrest, and sustained oscillations of the various cyclin/Cdk complexes, corresponding to cell proliferation. Regulation of cell proliferation can also be exerted by cellular environmental factors external to the Cdk network, such as the extracellular matrix (ECM), and contact inhibition, which increases with cell density. To take these factors into account requires an extension of the model for the Cdk network by including the effect of both the ECM, which controls the activation of the focal adhesion kinase (FAK) that promotes cell cycle progression, and cell density, which inhibits cell proliferation via the Hippo/YAP pathway. The extended model shows that growth factors and FAK activation are capable of triggering in a similar dynamical manner the transition to cell proliferation, while the Hippo/YAP pathway can arrest proliferation once cell density passes a critical threshold. The results account for the dependence or independence of cell proliferation on serum and/or cell anchorage to ECM. Whether the balance in the Cdk network is tilted towards cell cycle arrest or proliferation depends on the direction in which the threshold associated with the bifurcation is passed once the cell integrates the multiple, internal or external signals that promote or impede progression in the cell cycle.

References :

Gérard C, Goldbeter A. 2009. Temporal self-organization of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 21643-21648.

Gérard C, Goldbeter A. 2012. From quiescence to proliferation : Cdk oscillations drive the mammalian cell cycle. *Front. Physio.* 3 :413, doi : 10.3389/fphys.2012.00413

Gérard C, Goldbeter A. 2014. The balance between cell cycle arrest and cell proliferation : control by the extracellular matrix and by contact inhibition. *Interface Focus* 4 : 20130075.

INTRACELLULAR CALCIUM SIGNALING : FROM MODELING TO PHYSIOLOGY

Geneviève DUPONT

Unité de Chronobiologie théorique, Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

Calcium is an ubiquitous second messenger that mediates a variety of vital physiological responses. Calcium enters the cytoplasm through different channels whose activities are highly regulated through a quite complex pattern of interactions. Thanks to this network, intracellular calcium increases are highly organized from a temporal and spatial point of view. This organization allows the various calcium-mediated physiological responses to be specific. One particularly relevant example is that of mitochondrial metabolism that is stimulated by calcium. Modeling helps deciphering how cells use a bidirectional interplay between calcium dynamics and metabolism to both regulate calcium signaling and optimize ATP production in a cell that has been stimulated by an hormone (Wacquier et al., submitted). In other cases, such as when a cell is infected by a pathogen, calcium increases remain localized. On the basis of the experimental characterization of the structural properties of the invasion site, 2-dimensional simulations reproduce this typical pattern of calcium increase in the case of the invasion of epithelial cells by *Shigella* (Tran Van Nhieu et al., 2013). As a last example, bistability, which represents another type of auto-organized phenomenon, could underlie the onset of some neurodegenerative pathologies that are known to be related to the dysregulation of calcium homeostasis (De Caluwe and Dupont, 2013).

References :

Wacquier B., Combettes L., Tran Van Nhieu G. and Dupont G. Interplay between intracellular Ca^{2+} dynamics and bioenergetics in mitochondria : a computational approach. Submitted for publication.

Tran Van Nhieu G., Liu B., Zhang J., Pierre F. et al. (2013) Actin-based confinement of calcium responses during *Shigella* invasion. *Nature Comm.* 4, 1567.

De Caluwe J. and Dupont G. (2013) The progression towards Alzheimer's disease described as a bistable switch arising from the positive loop between amyloids and Ca^{2+} . *J. Theor. Biol.* 33, 12-18.

NON-RIGID REGISTRATION OF MRI.

Clément CHESSEBOEUF, HERMINE BIERME, JULIEN DAMBRINE

LMA - Université de Poitiers

CAROLE GUILLEVIN, RÉMY GUILLEVIN

DACTIM - CHU de Poitiers

We consider the problem of non-rigid image registration. In order to highlight the gap between complexity of rigid and non-rigid problems, we give examples of solutions in the rigid framework. Then, we consider the infinite dimensional problem of diffeomorphism registration.

Let u_0 and u_T a couple of "source" and "target" images. Non-rigid registration is based on the following assumption :

$$u_0 \circ \phi^{-1} = u_T. \quad (1)$$

with ϕ , a smooth and one-to-one transformation of the ambient space. Since an exact matching is impossible in general (noise, topological changes...), we will instead try to find ϕ such that :

$$u_0 \circ \phi^{-1} \approx u_T.$$

In order to construct a resolution process we have to quantify this proximity. Therefore, we give the description of an image-matching criterion. Finally, we apply a "gradient flow" process to this criterion. Numerical tests will be presented.

POITIERS, QUELQUES ÉLÉMENTS D'HISTOIRE DE LA BIOLOGIE THÉORIQUE ET DES PERSPECTIVES DANS LA TRADITION POITEVINE

Jacques DEMONGEOT

UJF & IUF

Pierre Gavaudan, après avoir fondé la station biologique de Beau-Site à Poitiers en 1954, dans la tradition biologique de L. Cuénot (co-fondateur d'Acta Biotheoretica), puis les Séminaires internationaux d'épistémologie, de philosophie et d'histoire des sciences de l'Abbaye de Sénanque, a accueilli à Poitiers, Sénanque et Sorgues, ses élèves et amis J. Besson, J.P. Caubet, O. Costa de Beauregard, P. Dolbeault, G. Bouligand, L. de Broglie, L. Lesieur, L. Montagnier, I. Prigogine, M.P. Schützenberger, R. Thom, N. Wiener,... L'idée des séminaires de Solignac, puis de St Flour, est née de ces premières rencontres provenço-poitevines. A la seule lecture de la liste d'une des versions plus internationales de ce groupe français, on comprendra vite son impact sur la biologie théorique mondiale : le symposium tenu au Wistar Institute le 25-26 avril 1966 réunissait ainsi parmi ses participants, P. Medawar, L. Eisely, M. Eden, S. Ulam, W. Bossert, E. Mayr, M.P. Schützenberger, R. Lewontin, C.H. Waddington, S. Wright, S.W. Fox, T. Nakashima, R. Buvet, et P. Gavaudan...

Dans la lignée de cette tradition poitevine, nous donnerons quelques indications sur des voies possibles de poursuite des travaux de cette époque, en morphogénèse et en évolution, à la lumière des découvertes récentes de la biologie moléculaire.

Références :

- 1 - Mathematical Challenges to the Neo-Darwinian Interpretation of Evolution, P.S. Moorehead and M.M. Kaplan, editors. Wistar Institute Symposium Monograph No. 5., Wistar Institute Press, Philadelphia, 1967 and John Wiley & Sons Canada, Limited, 1985 (rééd.)
 - 2 - http://www.pathlights.com/ce_encyclopedia/Encyclopedia/20hist12.htm
 - 3 - Towards a Theoretical Biology. C.H. Waddington, editor. 4 vols. Edinburgh University Press, Edinburgh (1968-72).
-

UN MODÈLE DE PÊCHERIE MULTI-SITE AVEC PRIX VARIABLE : APPLICATION AU CAS DU THIOF AU SÉNÉGAL.

Pierre AUGER

UMI IRD 209 UMMISCO, UPMC et UCAD (Sénégal)

SIDY LY, FULGENCE MANSA, MOUSSA BALDE

LMDAN, UMMISCO, et UCAD (Sénégal)

Nous présentons un modèle mathématique d'une pêcherie sur plusieurs sites à prix variable. Les sites correspondent à des dispositifs à concentration de poissons. Le modèle prend en compte la croissance logistique de la ressource et la pêche sur chaque site, le déplacement des espèces et des bateaux entre les différents sites de pêche ainsi que la variation du prix sur le marché de la ressource qui dépend de l'offre et de la demande. La demande est supposée être une fonction positive et monotone décroissante du prix. Nous supposons que les déplacements des bateaux et des poissons ainsi que la variation du prix se déroulent à une échelle de temps rapide. Nous utilisons les méthodes d'agrégation de variables afin de réduire le nombre de variables en dérivant un modèle réduit gouvernant les variables globales : la biomasse totale de la ressource et l'effort de pêche de toute la pêcherie. Nous étudions plusieurs fonctions demande, linéaire et non linéaire. Nous recherchons les équilibres correspondant au modèle agrégé et présentons l'étude de stabilité locale et globale des équilibres. Dans le cas linéaire, il peut exister jusqu'à trois équilibres positifs. Dans le cas d'une fonction non linéaire hyperbolique, il peut exister un équilibre correspondant à l'extinction de la ressource avec un effort de pêche positif. Ce dernier cas pourrait illustrer l'exploitation actuelle du thiof au Sénégal qui est une espèce très prisée, pour lequel on observe une diminution drastique des stocks avec un prix qui flambe sur le marché depuis les années 90.

LE MODÈLE STOCHASTIQUE S-I-S POUR UNE ÉPIDÉMIE DANS UN ENVIRONNEMENT ALÉATOIRE

Nicolas BACAËR

Institut de Recherche pour le Développement

Dans un environnement aléatoire qui est une chaîne de Markov en temps continu à deux états, le temps moyen jusqu'à extinction du modèle stochastique SIS pour une épidémie croît, dans le cas

surcritique, exponentiellement par rapport à la taille de la population si les deux états sont favorables, et suivant une loi de puissance si l'un des états est favorable alors que l'autre est défavorable à la propagation.

COUPLING OF PHYSIOLOGICAL AND ECOLOGICAL MODELS TO EXPLORE FOOD FLUCTUATION EFFECTS ON THE SEX CHANGE IN HERMAPHRODITE SPECIES

Dorra LOUATI

Université de la Manouba, ENSI , Laboratoire RIADI, Tunisie Institut Pasteur de Tunis. IRD, UMMISCO, France

SLIMANE BEN MILED, NARJÈS BELLAMINE BEN SAOUD

Université de Tunis El Manar, Institut Supérieur d'Informatique, Tunisie. Université de la Manouba, ENSI , Laboratoire RIADI, Tunisie

One of the major evolutionary questions about sequential hermaphrodite is to determine where the direction and the timing of sex change are viewed as responses to demographic and environmental parameters.

To connect the sexual behaviour of hermaphrodites to the environment parameters (e.g. food availability and population density) it is indispensable to couple models at physiological and ecological scales.

In this work, we aim to investigate the food fluctuation effect on the optimal individual sex change size and on population sex-ratio.

Our approach is based on the study of the sex-ratio and sex change size as emergent parameters from individuals behaviour which is based on energy allocation rules.

We developed an agent based model coupling Dynamic Energy Budget model at individual scale and sexual allocation models at the population scale.

We designed experiments to determine the most relevant parameters and study the effects of fluctuating food on the individual and population scales. At constant food availability, both growth and maturation predicted by the model fit well with field observations.

MATHEMATICAL MODELLING OF BLOOD COAGULATION AND RELATED PATHOLOGIES

Vitaly VOLPERT

Institut Camille Jordan, UMR 5208 CNRS, University Lyon 1

Blood coagulation is an important physiological mechanisms based on complex biochemical reactions in plasma and platelet aggregation. Malfunctioning of this mechanism results in various pathologies including thrombosis and cardio-vascular events. In this lecture we will discuss mathematical modelling of blood coagulation and clot growth. We will identify various mechanisms of clot growth and will show how it is influenced by various factors in normal and pathological conditions.

APPLICATION OF GOODNESS-OF-FIT TESTS BASED ON ENTROPY TO DNA REPLICATION

Justine LEQUESNE

Université de Caen Basse Normandie, Laboratoire de Mathématiques Nicolas Oresme, France.

Goodness-of-fit tests based on Shannon entropy and Kullback-Leibler divergence, basic concepts of information theory, are used to study the spatio-temporal program of DNA replication in individual living cells. These tests are known to have good power properties and lead to straightforward computations.

A precise and accurate chromosome duplication is essential for cell life. Precisely, a time lag between the DNA replication of two locus in homologous chromosomes can lead to the cellular death, tumorigenesis or DNA mutations. The objective of our study is to validate an experimental protocol to detect cell lines for which the spatio-temporal program of DNA replication has not been correctly executed. For this purpose, we use goodness-of-fit tests based on Shannon entropy and Kullback-Leibler divergence to fit a distribution to a sample containing cell lines having an accurate DNA replication. Among various distributions, the Fisher distribution with non-integer parameters is retained. Then, the fit of this distribution is tested to samples constructed via various experimental protocols and containing different cell lines.

ATTRACTEUR ET SYNCHRONISATION DE RÉSEAUX NEURONAUX COMPLEXES DE SYSTÈMES DE RÉACTION-DIFFUSION DE TYPE FITZHUGH-NAGUMO

Aziz ALAOU

Normandie Univ, France; ULH, LMAH, F-76600 Le Havre; FR CNRS 3335, ISCN, 25 rue Philippe Lebon 76600 Le Havre, France

Having placed the context, which is the one of complex systems, auto-organization and emergent properties, we'll remind the origin of the Hodgkin-Huxley model in neuroscience, and its reduction to FitzHugh-Nagumo -FHN- model. Then, we give some mathematical results on the asymptotic behavior of complex networks of reaction-diffusion (RD) systems of FHN-type. We show the existence of the global attractor and the identical synchronization. We determine analytically, for a given network topology, the onset of such a synchronization. We then present numerical simulations, and a heuristic law giving the minimum coupling strength necessary to obtain the synchronization, with respect to the number of nodes and the network topology.

CALCUL DES SOLUTIONS PÉRIODIQUES ET ANALYSE DE BIFURCATION DANS LE MODÈLE DE HODGKIN-HUXLEY

Aymen BALTI, VALENTINA LANZA, M.A. AZIZ ALAOUI

Normandie Univ, France; ULH, LMAH, F-76600 Le Havre; FR CNRS 3335, ISCN, 25 rue Philippe Lebon 76600
Le Havre, France

Les premiers travaux mathématiques associés au modèle de Hodgkin-Huxley sont fournis par Brian Hassard (1978), et John Rinzel et Robert N. Miller (1980). De point de vue numérique, la meilleure approche est celle des derniers qui ont utilisé une méthode de type différences finies basée sur un schéma multipas. Cette méthode a permis de calculer les branches des solutions périodiques stables et instables, puis à l'aide de l'analyse de stabilité de Floquet ils ont exploré les différents comportements dynamiques. À l'encontre de la méthode de tir (*shooting* en anglais) utilisée par Hassard, dans le cas des solutions instables elle reste inefficace.

Durant les dernières années, la communauté des chercheurs dans le domaine de neuroscience utilisent des modèles simplifiés ou réduits de Hodgkin-Huxley, on note par exemple le fameux modèle de FitzHugh-Nagumo. Malheureusement, ces derniers sont insuffisants pour décrire la réalité biologique du neurone. En fait, John Guckenheimer et Ricardo Oliva (2002) ont montré que l'oscillateur biologique est plus complexe que l'oscillateur mécanique, autrement dit le modèle de FitzHugh-Nagumo, considéré comme un exemple d'un modèle réduit de Hodgkin-Huxley, il ne décrit pas tous les vrais comportements biologiques de la cellule nerveuse pour un interval de courant d'injection I bien défini.

Dans notre étude, on s'intéresse au comportement asymptotique du neurone modélisé par le système de Hodgkin-Huxley en fonction du courant d'impulsion I , en se concentrant sur la région où la dynamique est plus complexe par rapport aux modèles simplifiés. On a montré qu'en appliquant principalement la méthode de balance harmonique, on a pu trouver d'une manière plus efficace toutes les solutions périodiques du système. De plus, on a conduit une analyse de stabilité de ces solutions et une étude des différentes bifurcations qui se produisent.

CHARACTERIZATION OF THE BASIN OF ATTRACTION OF PATTERNS FOR OSCILLATORY REACTION-DIFFUSION SYSTEMS

Benjamin AMBROSIO

Université du Havre

We focus on the characterization of the basin of attraction of patterns for Reaction-Diffusion systems where a limit cycle attracts all the initial conditions of the ODE underlying reaction part. Whereas numerical solutions show that most of solutions evolve toward homogeneous solutions in space, we characterize theoretically a subset of initial conditions for which this behavior is impossible. Then we numerically test this idea with stochastic initial conditions that lead to new kind of pattern formation.

COMPORTEMENTS HUMAINS EN SITUATION DE CATASTROPHE

Guillaume CANTIN, AZIZ ALAOU, NATHALIE VERDIÈRE

Laboratoire de Mathématiques Appliquées du Havre

Le système Panique-Contrôle-Réflexe (PCR) provient d'une modélisation formelle des comportements humains en situation de catastrophe, prenant en compte les états émotionnels des individus et leurs dynamiques de transition. Il s'agit d'étudier leur mode de propagation et l'émergence de comportements collectifs. Les comportements analysés sont ceux qui se produisent dans les zones d'impact et lors d'événements soudains, à dynamique rapide et ne faisant pas l'objet d'alerte à la population. La population touchée est divisée en trois sous-groupes, correspondant aux comportements de panique, de contrôle et de réflexe. Le modèle intègre les phénomènes d'évolution comportementale naturelle de chaque individu, mais aussi les phénomènes d'interaction entre les trois sous-groupes de comportements.

La modélisation aboutit à la définition d'un système d'équations différentielles ordinaires dépendant des paramètres d'évolution et d'interaction. Les dynamiques liées aux variations de ces paramètres présentent des similarités avec les modèles biologiques de type *proie-prédateur* ou avec certains modèles épidémiologiques.

L'étude mathématique montre l'existence et l'unicité d'une solution au problème, la positivité et le caractère borné de ses composantes, ainsi que la stabilité asymptotique de certaines solutions. Les bifurcations provoquées par les variations de certains paramètres sont également examinées. La diffusion de ce modèle à travers des réseaux couplés, où dans des domaines spatiaux continus, s'appuiera sur ces premiers résultats.

Nous proposons une présentation de la construction du modèle, de son étude mathématique, et des résultats numériques obtenus.

LA MODELISATION EN ECOLOGIE MARINE : DE L'INDIVIDU À LA COMMUNAUTÉ, QUELLE REPRÉSENTATION ADOPTER ?

Jean-Christophe POGGIALE

Aix-Marseille Université

La compréhension du fonctionnement et de la structure des écosystèmes marins et de leurs réponses à des perturbations (contamination, pêche, augmentation de la température, etc.) nécessite de nombreuses approches allant de l'observation en milieu naturel à la modélisation mathématique, en passant par l'expérimentation en laboratoire. Les données du milieu naturel, de plus en plus nombreuses grâce au développement d'outils d'observation de plus en plus nombreux, reflètent des grandeurs caractéristiques d'un grand nombre de processus qui interagissent à différentes échelles spatiales et temporelles. Les données acquises en laboratoire permettent de s'affranchir de la complexité du milieu naturel et autorisent la description de la réponse des organismes vivants à la variation d'un nombre limité de facteurs en milieu contrôlé. Quant à la modélisation mathématique, elle permet d'intégrer les processus qui semblent les plus pertinents pour une question posée et vise à comprendre par exemple les effets des interactions de ces processus sur la dynamique du système complet. Or, la complexité des modèles mathématiques utilisés pour la représentation des écosystèmes marins est devenue telle qu'une étude approfondie de leur propriété est devenue très difficile. Par ailleurs, l'approche consiste généralement à intégrer dans ces modèles des formulations mathématiques obtenues à partir des données acquises en laboratoire. Nous discuterons dans cet exposé, à partir d'exemple précis, de la pertinence et des limites de cette approche. En nous fondant sur différents travaux, nous discuterons quelques perspectives permettant de construire des

formulations à des échelles globales écosystémiques sur la base de connaissances locales, à l'échelle des individus, dans des conditions proches de l'échelle du laboratoire.

DÉTECTION DYNAMIQUE DE COMMUNAUTÉS : QUELQUES EXEMPLES EN OCÉANOGRAPHIE

David NERINI

MIO, Aix-Marseille Université

SOPHIE BERTRAND

IRD Sète

ROCCIO JOO

IMARPE, Perù

Le problème de la détection dynamique de communautés se pose dès lors que l'on s'intéresse à l'évolution spatio-temporelle d'un ensemble d'individus partageant, à certains instants, des propriétés communes et formant ainsi des communautés. Par l'utilisation de méthodes de classification basées sur l'estimation de la densité et la théorie des graphes, nous proposons l'étude de trois exemples empruntés à l'océanographie permettant d'illustrer la création dynamique de communautés. Nous nous intéressons successivement à la détection en temps réel de communautés pathogènes par cytométrie en flux, à la formation de banc de poissons à l'aide d'un modèle IBM ou à l'étude du comportement de pêcheurs par l'analyse de la position de leur navire. Nous montrons comment, à partir de propriétés individuelles obtenues soit par mesure directe soit à l'aide de modèles dynamiques, il est possible de détecter au cours du temps des communautés et d'accéder ainsi à des caractéristiques populationnelles émergentes (durée de vie de certains phénomènes, taille des habitats,...).

LE COMPLEXE : UNE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE À DÉFENDRE

Janine GUESPIN

Bien qu'issu de disciplines très diverses, ce qui ne permet pas d'en avoir une définition unifiée, le complexe constitue une révolution scientifique (au sens de T. Kuhn) dans la mesure où il introduit des nouveaux paradigmes (concepts et des méthodes). C'est une révolution scientifique majeure parce qu'elle concerne la plupart des disciplines, des sciences exactes aux sciences humaines et sociales. La nécessité de l'emploi de méthodes de modélisation ou de simulation permet de définir et rassembler les sciences des systèmes complexes. Mais le complexe se laisse aussi appréhender sans l'arsenal mathématique. De la pensée complexe à la systémique, comme des sciences des systèmes complexes, émerge une pensée du complexe, qui bouleverse aussi le sens commun et permet/exige une nouvelle rationalité. Pourtant la biologie, cette science des organismes vivants essentiellement complexes passe, encore maintenant, largement à côté de cette révolution. (Un examen des titres des appels à projet de l'ANR est édifiant à ce sujet, de même que la lecture des manuels et des programmes d'enseignement). Les causes en sont multiples, et recourent pour partie celles de la prééminence du réductionnisme en sciences de la vie. Mais le refus (ou la sous-estimation) de

l'existence d'une pensée du complexe en fait aussi partie, comme si la suspicion de "penser sa discipline" était, pour maint biologiste, une marque de non-scientificité.

ADMISSIBLE CIRCUITS

Christophe SOULÉ

CNRS & IHES

R.Thomas' rule about the existence of a positive circuit is an important property of genetic networks. But it says very little about chemical reaction networks, since it is then easily satisfied.

Soliman had the idea of strengtening Thomas' rule by replacing it with the existence of an "admissible" positive circuit.

In a joint work with M.Kaufmann we show that another condition, the existence of two nucleus of opposite signs, can similarly be replaced by the existence of two admissible nucleus of opposite signs.

LE STRESS EN BIOLOGIE THÉORIQUE

Jacques VIRET

Quel que soit son origine, un stress important perturbe toujours la physiologie habituelle d'un organisme et induit un fonctionnement apparemment nouveau que l'on pourrait qualifier «de survie». Nous prenons ici l'exemple de rats intoxiqués en regroupant de nombreuses données de la littérature, obtenues lors d'expériences scientifiques datant de l'époque où il était possible de pratiquer ces intoxications en laboratoires. Dans un premier temps, les résultats de ces expériences sont simplement rassemblés et exposés tels quels.

Dans un deuxième temps, ces résultats sont interprétés à l'aide de la théorie des catastrophes de R. Thom. Il ressort de cette analyse que si toute action physiologique normale peut être fidèlement décrite par la forme «fronce», les phénomènes de survie le sont par la forme «papillon», constituée d'une rétraction partielle et localisée de la fronce. Il en ressort que la physiologie de survie n'apparaît pas comme un nouveau fonctionnement physiologique, mais qu'il constitue plutôt un rappel de fonctionnements plus anciens au niveau phylogénique.

Dans un troisième temps, les mêmes résultats sont interprétés par la turbulence, où la physiologie de survie a toutes les caractéristiques d'un «vortex vital», et où les stress violents correspondent à une augmentation de densité. De nouvelles dimensions biologiques, correspondant au volume et à la pression notamment, restent à définir biologiquement avec plus de précision que ne l'est la simple «vitalité».

Au cours de la quatrième et dernière partie, les données neurobiologiques actuelles sur le stress sont rappelées et comparées avec cet ensemble d'interprétations mathématico-physiques. Il en résulte que ces deux approches, biologique et physique, se complètent plus qu'elles ne s'opposent. Il en est de même pour la théorie des catastrophes, qui décrit et schématise des phénomènes biologiques, et la turbulence, qui permet d'en appréhender les mécanismes sous jacents. Ces deux disciplines, trop souvent présentées comme rivales, apparaissent là encore complémentaires.

RÉGULATION DES NEURONES À GONADOTROPIN RELEASING HORMONE (GNRH) PAR LES CELLULES GLIALES

Anne DUITTOZ

Equipe MiDyNNet, Unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRA 85, CNRS UMR7247, Université François Rabelais Tours, IFCE, Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly

La sécrétion pulsatile de Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) est l'élément clé du contrôle de la fonction de reproduction chez les mammifères. Chez les femelles, la variation de fréquence des pulses de GnRH participe au contrôle de la sécrétion différentielle des gonadotropines LH et FSH et participe ainsi à la mise en place des phases folliculaires et lutéales du cycle oestral. L'étude de modèles cellulaires *in vitro* a permis de décortiquer certains éléments des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le fonctionnement des neurones à GnRH. En particulier, plusieurs équipes avec des modèles cellulaires différents, ont démontré que la pulsatilité de sécrétion était une propriété endogène du réseau de neurones à GnRH. Une des difficultés est de comprendre l'articulation entre les différents événements cellulaires et moléculaires qui conduisent à la sécrétion. En effet, la périodicité de sécrétion est de l'ordre de 20 à 50 minutes selon les espèces concernées (souris, brebis). La fréquence de l'activité électrique spontanée est variable selon les modèles mais elle est de l'ordre du Hertz (Hz) ou inférieure. La périodicité des événements calciques est de 15 à 30 sec. Plusieurs équipes ont montré que les épisodes de sécrétion étaient corrélés avec la synchronisation des signaux calciques des neurones à GnRH. Ces événements de synchronisation n'impliquent pas la totalité des neurones, mais en général entre 30 et 60%. Nous avons montré que ces événements de synchronisation n'impliquaient pas les mêmes associations neurones. Par une approche de modélisation des signaux calciques par un shotnoise, nous n'avons pas pu reproduire les événements de synchronisation impliquant plus de 30% des neurones à GnRH observés expérimentalement. Ces résultats suggèrent l'existence d'un facteur externe qui synchronise l'activité calcique des neurones et nous avons fait l'hypothèse que le GnRH lui même pouvait en être la cause. Nous avons montré expérimentalement en bloquant le récepteur GnRH par un antagoniste, que les événements de haute synchronisation disparaissaient. La question reste donc entière, qu'est-ce qui induit la sécrétion épisodique de GnRH? Parmi les facteurs qui régulent l'activité des neurones à GnRH, de nombreux neurotransmetteurs dont la Kisspeptine (Kp) ont montré leur activité aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. L'équipe de Vincent Prévot INSERM Lille a démontré que les cellules gliales peuvent réguler l'activité des neurones à GnRH via la sécrétion de prostaglandine E2 (PGE2) qui agirait comme gliotransmetteur. A l'aide d'un modèle *in vitro* de culture d'explants de placodes olfactives d'embryons de souris, nous avons montré que les cellules gliales formaient le microenvironnement des neurones à GnRH. Le développement de ces cellules gliales et leur association avec les neurones à GnRH coïncident avec la mise en place *in vitro* d'une sécrétion épisodique de GnRH. Nous avons émis l'hypothèse que les cellules gliales pouvaient être connectées par le biais de jonctions gap et seraient ainsi la base non-neuronale de communication longue distance entre neurones à GnRH, et qui permettrait la sécrétion simultanée de neurones éloignés. Nous avons ainsi montré que l'acide glycyrrhétinique (GA) bloque la communication gliale, diminue l'activité électrique spontanée des neurones à GnRH, diminue la fréquence des événements calciques, supprime les épisodes de haute synchronisation et diminue la sécrétion de GnRH (baisse de fréquence des pulses et baisse de l'amplitude moyenne des pulses). Après rinçage de GA, la sécrétion de GnRH retourne à une fréquence identique qu'en condition contrôle mais avec des amplitudes de pulse augmentées. Ainsi, l'activité du réseau de neurones à GnRH est régulée par le couplage des cellules gliales formant son microenvironnement. Le développement d'un modèle mathématique du réseau de neurones à GnRH devra tenir compte de la composante gliale.

Remerciements : Christine GEORGELIN (LMPT Univ Tours), Hermine BIERME (Univ Poitiers), Caroline PINET-CHARVET (Univ Poitiers, PRC INRA UMR7247 CNRS), Pascal VAUDIN (Univ Tours), PRC INRA UMR7247 CNRS)

MODÈLE DE DYNAMIQUES NEURO-GLIALES : UNE ANALYSE THÉORIQUE DU RÔLE DES ASTROCYTES DANS LE DÉCLENCHEMENT DE CRISES ÉPILEPTIQUES

Alexandre VIDAL

Université d'Évry-Val-d'Essonne, Laboratoire de Mathématiques et Modélisation d'Évry (LaMME)

Au cours de la dernière décennie, des avancées expérimentales ont bouleversé bons nombres de paradigmes qui ont longtemps perduré sur l'induction, les mécanismes et le déroulement des crises épileptiques. En particulier, la reproduction *in vitro* de l'enchaînement des phases inter-ictales, pré-ictales et critique a remis en cause le rôle de la dynamique de réseau global sur le déclenchement de crise dans la majeure partie des pathologies épileptiques. D'autre part, le rôle prépondérant des astrocytes dans le maintien à l'équilibre de l'activité neuronale à travers le recyclage des neurotransmetteurs et dans la modulation de l'excitabilité synaptique ont naturellement mené à identifier la déficience d'activité astrocytaire comme un mécanisme majeur de l'entrée d'une population de neurones en phase de crise.

Cependant, bien des questions restent ouvertes concernant, entre autres, les interactions dynamiques, les caractéristiques biophysiques des populations neuronales potentiellement critiques et les phénomènes dynamiques d'entrée et de sortie de crise. Ces questions fondamentales motivent l'analyse théorique de modèles construits sur les connaissances biologiques essentielles, bien que partielles, pour inférer les mécanismes sous-jacents à l'hyperexcitabilité neuronale et guider des choix de protocoles expérimentaux.

Dans cet exposé, nous présentons un modèle des interactions dynamiques neuro-gliales intégrant un compartiment reproduisant l'activité neuronale par une approche de masse neurale généralisant le modèle de Jansen-Rit et un compartiment extracellulaire/astrocytaire reproduisant la dynamique de recyclage du GABA et du glutamate. Le couplage bilatéral entre ces deux compartiments nous permet de prendre en compte la modulation de l'excitabilité neuronale par la concentration de ces neuromédiateurs dans l'espace extracellulaire. Nous pouvons dès lors utiliser ce système dynamique pour analyser l'impact des différents types de déficience d'activité astrocytaire sur l'activité neuronale.

Nous présenterons brièvement les résultats de l'analyse de bifurcations selon quatre paramètres du modèle de masse neurale que nous introduisons et son utilisation pour partitionner l'espace des paramètres en fonction des types de sorties du modèle identifiés comme des classes de comportements physiologiques ou pathologiques. Nous introduirons la dynamique d'activité astrocytaire et les trois voies de rétroaction des concentrations de neuromédiateurs dans l'espace extracellulaire sur l'excitabilité des différents types de neurones (GABAergiques et glutamatergiques). Nous démontrerons grâce à la théorie des bifurcations et des outils classiques d'optimisation sous contrainte les conditions sur les paramètres correspondant aux trois types de réponses en terme d'activité neuronale à la déficience d'activité astrocytaire.

UN MODÈLE DES PUCERONS OÙ L'ALTERNANCE DES SAISONS PRÉSERVE LA COHABITATION DES SEXUÉS ET DES PARTHÉNOGÉNÉTIQUES

Evariste Sanchez Palencia

Institut Jean Le Rond D'Alembert, Univ. Paris 6. Académie des Sciences

JEAN-PIERRE FRANÇOISE, PHILIPPE LHERMINIER

Des méthodes de dynamique des populations (en termes de stabilité et attracteurs) permettent de construire un modèle stable du comportement observé des pucerons où les reproductions parthénogénétique

et sexué coexistent. Le paradoxe classique de ce schéma complexe consiste en ce qu'il a été retenu par l'évolution alors que le schéma purement asexué (parthénogénétique) aurait été démographiquement plus performant.

Notre étude montre que, dans l'hypothèse d'un schéma indépendant du temps où les pucerons auraient toujours les deux capacités (sexué et asexué), la stabilité conduirait à l'un ou à l'autre des deux types de reproduction. Par contre, si, comme c'est le cas, les pucerons ont les deux capacités pendant une partie de l'année (automne) et seulement la capacité asexuée le reste de l'année, le choix asexué (théoriquement plus performant) correspond à un équilibre instable. La stabilité correspond dans ce cas à la périodicité observée.

Le paramètre fondamental dans cette étude est l'indice de polygamie, qui doit être suffisamment élevé (l'absence de polygamie conduit au choix asexué). En effet, la présence (en automne) d'un petit nombre de mâles suffisamment polygames provoque des naissances sexuées dont la moitié sont des mâles, ce qui conduit à leur essor (instabilité du schéma purement asexué). En d'autres termes, la présence de mâles apparaît comme un phénomène émergent qui s'apparente à la prédation et au parasitisme.

MODÉLISATION DE LA RÉGULATION DU FER INTRA-CELLULAIRE DANS LE CONTEXTE DES PROGÉNITEURS HÉMATOPOÏÉTIQUES

NICOLAS MOBILIA, EMEL KÖKREK, **Éric FANCHON**

Université Grenoble Alpes, TIMC-Imag CNRS 5525, Grenoble, France

ALEXANDRE DONZÉ

EECS Department, University of California, Berkeley, CA 94720 Berkeley - USA

EMMANUEL POURCELOT

Université Grenoble Alpes, Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, et Biologie Environnementale et Biologie Systémique & Inserm, U1055, Grenoble & CHU Grenoble, Laboratoire d'Hématologie, Institut de Biologie et Pathologie & TIMC-Imag CNRS 5525, Grenoble, France

MARINE LÉNON

Université Grenoble Alpes, Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, et Biologie Environnementale et Biologie Systémique & Inserm, U1055, Grenoble, France

PASCAL MOSSUZ

CHU Grenoble, Laboratoire d'Hématologie, Institut de Biologie et Pathologie, Grenoble & Université Grenoble Alpes, TIMC-Imag CNRS 5525, Grenoble, France

JEAN-MARC MOULIS

Université Grenoble Alpes, Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, et Biologie Environnementale et Biologie Systémique & Inserm, U1055, Grenoble & Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives-Institut de Recherches en Technologies et Sciences du Vivant, Grenoble, France

Les difficultés de la modélisation en biologie systémique sont les suivantes : non-linéarité des lois cinétiques, grand nombre de variables dynamiques et de paramètres, et surtout grande incertitude, dans l'état actuel des connaissances, concernant la valeur des paramètres. Les données biologiques sont souvent semi-quantitatives, ou même qualitatives, ou présentant une reproductibilité limitée. D'autre part, les données disponibles pour un système donné sont en général très partielles, en particulier pour les cellules animales, ce qui oblige à utiliser des sources hétérogènes (types cellulaires différents, organismes différents, conditions expérimentales différentes). Dans ces conditions il est indispensable d'utiliser toutes les informations disponibles pour contraindre le problème, telles que des observations sur le comportement.

Nous proposons une nouvelle approche dans laquelle les valeurs initiales de paramètres sont associées à des intervalles plutôt qu'à des valeurs numériques précises. Ceci permet de prendre en compte les incertitudes qui peuvent couvrir de nombreux ordres de grandeur lorsqu'aucune donnée n'a été publiée pour un paramètre donné. D'autre part, les propriétés comportementales (observées, ou posées comme hypothèse) sont représentées formellement dans une logique temporelle. Dans ce travail nous utilisons STL (*Signal Temporal Logic*), une logique utilisant comme littéral des inégalités entre variables réelles, sur un temps continu, et possédant une sémantique discrète et une sémantique quantitative. Le problème typique étant sous-contraint, nous ne raisonnons pas sur un modèle unique mais sur un *ensemble* de modèles. L'espace de recherche est échantillonné et les comportements qui satisfont les contraintes STL définissent la région viable de l'espace des paramètres. Cette région est finalement représentée comme une union d'ellipsoïdes.

Cette approche est appliquée aux membres principaux du réseau moléculaire responsable de l'homéostasie du fer dans les cellules progénitrices de l'hématopoïèse. La perturbation du fonctionnement de ce réseau participe probablement à plusieurs situations pathologiques, dont les leucémies aiguës myéloblastiques. L'objectif à long terme est de comprendre l'impact d'une dérégulation du fer sur l'équilibre entre différenciation et prolifération.

CONTRÔLE HYBRIDE D'UN BIORÉACTEUR AVEC DES MESURES DISCRÈTES

Jean-Luc GOUZÉ

Inria Biocore, 2004 route des Lucioles, BP 93, 06902 Sophia-Antipolis Cedex, France.
email : jean-luc.gouze@inria.fr

FRANCIS MAIRET

Inria Biocore, 2004 route des Lucioles, BP 93, 06902 Sophia-Antipolis Cedex, France.
email : francis.mairet@inria.fr

We consider the problem of global stabilization of an unstable bioreactor model (e.g. for anaerobic digestion), when the measurements are discrete and in finite number ("quantized"), with control of the dilution rate. The model is a differential system with two variables, and the output is the biomass growth. The measurements define regions in the state space, and they can be perfect or uncertain (i.e. without or with overlaps). We show that, under appropriate assumptions, a quantized control may lead to global stabilization : trajectories have to follow some transitions between the regions, until the final region where they converge toward the reference equilibrium. On the boundary between regions, the solutions are defined as a Filippov differential inclusion. If the assumptions are not fulfilled, sliding modes may appear, and the transition graphs are not deterministic anymore.

CONTROL OF HERMAPHRODITE POPULATION BY SIZE SELECTIVE HARVESTING

Adel FERCHICHI

Université de Tunis El Manar, ENIT-LAMSIN, TUNISIE

MOUNIR JERRY

Université Ibn Tofail, MAROC

SLIMANE BEN MILED

Université de Tunis El Manar, TUNISIE

In this work, we study a structured fishing model displaying the three stages of life cycle of a hermaphrodite population, which are juvenile, female and male. We present a mathematical model representing the behavior of a hermaphrodite population with variable price. Our goal is to prove the existence of equilibria of the model and perform local stability analysis and to define the model control to predict the dynamics of the species and to identify the features of optimal strategies for fishing activities.

During its life, the protogynous hermaphrodite fish passes by several stages : the class of larva and juveniles n_1 , the class of females n_2 and the class of males n_3 . Protogynous stocks with fixed sex change are predicted to be very sensitive to the size selective fishing. If all males class are fished, protogynous population are predicted to crash even at relatively low fishing mortality. The complete model is :

$$\begin{cases} \dot{n}_1(t) &= -t_{21}n_1 - m_1n_1 + fB(n_2, n_3) \\ \dot{n}_2(t) &= t_{21}n_1 - m_2n_2 - t_{32}n_2 - Y_2 \\ \dot{n}_3(t) &= t_{32}n_2 - m_3n_3 - Y_3 \\ \dot{p}_2(t) &= \epsilon(a_2 - p_2 - Y_2) \\ \dot{p}_3(t) &= \epsilon(a_3 - p_3 - Y_3) \end{cases} \quad (2)$$

Where t_{21} (resp. t_{32}) is the transition rate from the juvenile to the female classes (resp. from the female to the male classes), m_i is the natural mortality of class i , $B(n_2, n_3)$ is the mating function (it gives the number of encounters between females and males) and f is a normalization parameter. Here $fB(n_2, n_3)$ measures the number of fertilized offspring produced. Y_2 and Y_3 are the harvest of the female and male classes respectively.

We consider an open acces fisheries model, where we add a dynamic prevailing on the market in order to take into account the variation of the price $p(t)$. We suppose that the price change is faster than the change in fish stock, so we adjust the price dynamic by a small positive parameter ϵ called the price speed adjustment. The fish stock and price dynamics are controlled by the catch (quota), rather than the fishing effort as was the case in the classical bioeconomic models (see Jerry et al. 2002, Ferchichi et al. 2012, Raissi 2000). a_i ($i = 2, 3$) is a positive constant parameter representing the market capacity.

Marriage function can take following forms :

1. geometric mean : $B(n_2, n_3) = \sqrt{n_2n_3}$
2. harmonic mean : $B(n_2, n_3) = \frac{\alpha\beta n_2n_3}{\alpha n_2 + \beta n_3}$

where α is the maximum per-capita fecundity associated with female stage (maximum number of fertilized eggs per female), and β is the maximum per-capita fecundity associated with male stage (maximum number of fertilized eggs per male). We look for the existence of equilibria of the model and perform local stability analysis and define the model control.

MODELISATION DE RÉSEAUX COMPLEXES : APPLICATION A L'OBÉSITÉ

Mariem JELASSI

AGIM Grenoble & RIADI Tunisie

SLIMANE BEN MILED, NARJES BELLAMINE BEN SAOUD

Université Tunis El Manar

JACQUES DEMONGEOT

Université Joseph Fourier

Le présent travail porte sur le développement d'un cadre théorique pour modéliser la propagation de l'obésité comme une maladie contagieuse à caractère social. Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour déceler les différents déterminants de l'obésité. Suite à cette étude, un modèle conceptuel multi-niveaux des différents facteurs de l'obésité a été obtenu. Ce dernier a permis la réalisation d'un modèle de propagation de l'obésité en se basant aussi bien sur des facteurs individuels que sur des facteurs sociaux. Ce modèle de réseaux consiste à considérer les noeuds comme les individus, et les liens comme les relations entre eux. Ces interactions varient au cours du temps suite à un phénomène de sélection/désélection homophile qui reflète l'attachement/détachement préférentiels de liens selon les propriétés des individus (statut d'obésité, tranche d'âge, habitudes alimentaires, etc.).

OPTIMISATION ET STABILISATION DU TRAITEMENT : APPLICATION AU CANCER DE LA VESSIE

Ghassen HADDAD

Université de Tunis El Manar, ENIT, Tunisie Institut Pasteur de Tunis.

SLIMANE BEN MILED

Université de Tunis El Manar, FST, Tunisie Institut Pasteur de Tunis.

L'un des plus grands enjeux de la médecine de demain c'est le concept de la médecine personnalisée qui consiste à prendre en compte les profils biologiques des patients et les caractéristiques moléculaires de la maladie dans la prescription d'un traitement. C'est dans ce cadre que nous nous proposons de créer un outil d'aide à la décision pour un traitement adapté du cancer. Nous nous intéressons donc à la modélisation informatique et mathématique du tissu tumoral du cancer de la vessie, et de son interaction avec son microenvironnement.

L'exposé que je présenterai, consistera à la mise en place du modèle biologique : Modélisation de la croissance tumorale ; l'écriture des équations mathématiques permettant de comprendre comment les différentes lois biologiques s'accordent pour expliquer la formation d'une tumeur.

Ensuite j'intégrerai des modes de thérapies dans le modèle biologique dans le but de modéliser l'interaction entre l'immunothérapie et la chimiothérapie, en traitant le sujet comme un problème d'optimisation. L'objectif est alors d'amener le système d'un état initial donné à un état final, avec certains critères. La présentation comportera donc un premier volet de stabilisation (Contrôleur PID), pour rendre le système insensible à certaines perturbations et un deuxième volet de détermination des solutions optimales (théorie du contrôle optimal).

DYNAMIQUE CÔTE-LARGE DE *SARDINELLA AURITA* ET DES PÊCHERIES INDUSTRIELLES ET ARTISANALES QUI LA CIBLENT

Rachid MCHICH

ERMEG - ENCG, Tanger - Maroc

TIMOTHÉE BROCHIER, PATRICE BREHMER

LEMAR - CRODT, Dakar - Sénégal

PIERRE AUGER

UMMISCO, UCAD, IRD, Centre de Recherche d'Ile de France, Bondy, France

Ce travail présente un modèle de pêcheries de la *Sardinella aurita* au large des côtes sénégalaises. Ces dernières peuvent être découpées en 3 zones distinctes (océan ouvert, talus continental et zone côtière) au vu de l'enrichissement et donc de la capacité K du milieu pour les petits pélagiques.

D'autre part, et bien qu'il y ait des variations saisonnières, le pattern dominant est la présence des juvéniles dans la zone côtière et des adultes dans les zones plus au large. Ces différentes pêcheries sont exploitées par deux types de flottes : une industrielle contrainte à opérer au large, et une artisanale, sans contraintes, mais plus présente sur les côtes, vu que le coût de l'effort de pêche des flottes artisanales augmente en allant vers le large. Le coût de l'effort de pêche industrielle est constant.

Ainsi, nous avons construit un modèle de 8 E.D.O. décrivant la dynamique de ces pêcheries, avec deux échelles de temps : une rapide pour les migrations et les déplacements des bateaux de pêche, et une lente pour le dynamique des populations. Nous tirons profit de ces deux échelles de temps pour construire le modèle agrégé, via une méthode d'agrégation basée sur les variétés centrales.

Ce modèle agrégé décrit la dynamique globale de l'évolution aussi bien du stock exploité que de l'effort de pêche total. Les résultats de l'analyse des équilibres ainsi que des interprétations bioéconomiques sont données.

LA MORPHOGENÈSE THÉORIQUE : PLACE DES OUTILS DE MODÉLISATION ET DE SIMULATION

Jacques DEMONGEOT

UJF & IUF

P. Tracqui avait délibérément choisi l'outil équations aux dérivées partielles, pour modéliser et simuler la croissance osseuse (1), ainsi que les processus de cancérogenèse (2) et d'angiogenèse (3). Après A. Turing (4,5), D.T. Gillespie (6) a, quant à lui, laissé son nom à une méthode de simulation stochastique d'événements initialement moléculaires, et actuellement allant jusqu'à des phénomènes dynamiques démographiques, en passant par la dynamique cellulaire (7). On s'efforcera de préciser, sur l'exemple de la morphogenèse cambiale (8) et de la cicatrisation, la place

mutuelle de ces outils.

Références :

- (1) Calcium metabolism in the rat : a temporal self-organized model. Staub JF, Tracqui P, Brezillon P, Milhaud G, Perault-Staub AM. *Am J Physiol.* 1988 254 :134-149.
- (2) Mathematical model of glioma growth : the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. Tracqui P, Cruywagen GC, Woodward DE, Bartoo GT, Murray JD, Alvord EC Jr. *Cell Prolif.* 1995 28 :17-31.
- (3) Critical conditions for pattern formation and in vitro tubulogenesis driven by cellular traction fields. Namy P, Ohayon J, Tracqui P. *J Theor Biol.* 2004 227 :103-120.
- (4) Alan Turing : The Enigma. Hodges A. Burnett Books Ltd 1983.
- (5) Turing, l'ordinateur et la morphogenèse. *La Recherche* 1998 305 :76 et <http://www.larecherche.fr/savoirs/dossier/turing-ordinateur-morphogenese-01-01-1998-88963>.
- (6) A General Method for Numerically Simulating the Stochastic Time Evolution of Coupled Chemical Reactions. Gillespie DT. *Journal of Computational Physics.* 1976 22 :403-434.
- (7) Perspective : Stochastic algorithms for chemical kinetics. Gillespie DT, Hellander A, Petzold LR. *J Chem Phys.* 2013 138 :170901.
- (8) A general formalism for tissue morphogenesis based on cellular dynamics and control system interactions. Forest L, Demongeot J. *Acta Biotheor.* 2008 56 :51-74.

L'OEUVRE SCIENTIFIQUE DE ROBERT COSTALAT

Jean-Pierre FRANÇOISE

Laboratoire J.-L. Lions, UMR 7598 CNRS-Paris 6

Premiers travaux de recherche en biologie théorique : électrophysiologie et transports membranaires. Etude de systèmes métaboliques génériques : le problème de la stabilité. Modélisation du métabolisme cérébral et de ses liens à l'électrophysiologie, aux transports membranaires et à l'hémodynamique. Influence de Robert Costalat sur la biologie théorique et la SFBT.

KINETIC AND PARABOLIC EQUATIONS FOR BACTERIAL MOVEMENT

Benoît PERTHAME

Laboratoire J.-L. Lions, Université P. et M. Curie, CNRS, UPD, INRIA and Institut Universitaire de France

Growth and self-organisation of bacterial colonies is of paramount importance in life sciences (biofilms, bacterial invasions). At the individual scale, bacteria as *E. coli* or *B. subtilis* perform so-called run-and-tumble movements. This means that they alternate a run phase (or jump) followed by fast re-organization phase (tumble) in which they decide of a new direction for run. For this reason, the population is described by a kinetic-Boltzmann equation of scattering type.

However, on-going experimental devices exhibit new behaviours and lead to new modeling questions. One can incorporate that the tumbling frequency is modeled by the intra-cellular state and the extra-cellular environment (chemoattractant for instance). In the fast-adaptation limit, we recover pathwise dependant tumbling frequencies. In the large scale limit (space, time) we can

recover the Keller-Segel model.

This talk will present these aspects of the modeling, the connection between models, some qualitative behaviours and quantitative fitting with experiments.

The talk is based on collaborations with biophysicists as well as mathematicians (N. Bournaveas, V. Calvez, M. Tang, N. Vauchelet).

THE KEY POINT OF NUMERICAL MODELING IN ONCOLOGY : DATA ASSIMILATION.

Thierry COLIN

Bordeaux INP and INRIA Bordeaux sud-Ouest

A huge number of mathematical/numerical models of tumor growth are available in the literature. Most of them aim at integrating an increasing amount of biological/medical knowledges. These models are able to account at least qualitatively for several complex phenomenas (angiogenesis, influence of particular molecular pathway, effects of targeted therapies, ...). They could be useful for clinical applications in order to help to understand the evolution of the disease or the response to the treatment in a personalized clinical context. The challenge is therefore to be able to obtain a parametrization of the models with the available data. If we restrict ourself to a clinical context the information is scarce. It consists mainly in the nature of the cancer that is known thanks to biological exams (blood samples, biopsies) and also to imaging data (CT-scans, MRI, PET-scans). The model has therefore to be designed according to the nature of the cancer, its localization but also according to the available imaging data. The images will give information on the volume, but also on the shape and the metabolism of the tumor (thanks to functional imaging technics like perfusion MRI or CT-scans). Moreover, for a particular patient, we often have several successive exams at different times. We therefore have to solve a complex inverse problem in order to be able to give a forecast of the progression of the disease or of the answer to a treatment. As far as in vivo or in vitro experiments are concerned, the same kind of problems appear except that it is easier to have homogenous populations of tumors and also more precise quantitative informations. In this talk, I will present several examples of such inverse problems. Three examples are in a clinical context. For lung metastases, meningiomas, the challenge is to be able to give some forecast of the evolution of the disease for patients that have no treatment in order to help to understand what could be the best moment for starting some therapy. The third case concern liver metastases of gastro-intestinal stromal tumors in the presence of targeted therapies or anti-angiogenic drugs. Finally, I will show two examples concerning experiments in biology : the first one concerns renca cells into the kidney of mice that make metastases into the lung, the second one concerns the growth of spheroids.

My collaborators in this project are :

For the clinical aspect : The Institut Bergonié in Bordeaux : Dr. Xavier Buy, Guy Kantor, Michèle Kind, Jean Palussière. The data concerning lung metastases, liver metastases are provided by Institut Bergonié.

CHU of Bordeaux (Bordeaux University Hospital) : Pr. Hugues Loiseau, Dr. François Cornelis. The data concerning meningiomas are provided by the CHU of Bordeaux.

In vivo experiments : INSERM U1029 : Andreas Bikfalvi, Lindsay S. Cooley, Raphaël Pineau, Emeline Ribot, Wilfried Souleyreau. GFP data on the mice and whole body MRI of the mice.

In vitro experiments : ITAV Toulouse : Bernard Ducommun, Jérôme Fehrenbach, Valérie Lobjois, Pierre Weiss. Data for the spheroids.

INRIA team MONC : Sébastien Benzekry, Thierry Colin, Clair Poignard, Olivier Saut.

The authors would like to thank the PlanCancer from the National Cancer Institute (INCA) and the National Institute of Health and Medical Research (INSERM) for financial support of this project (MetaSys and MIMOSA grant). This study has been carried out within the frame of the LABEX TRAIL, ANR-10-LABX-0057 with financial support from the French State, managed by the French National Research Agency (ANR) in the frame of the "Investments for the future" Programme IdEx (ANR-10-IDEX-03-02).

MODÉLISATION D'ADHÉSION CELLULAIRE

Simona MANCINI

Université d'Orléans, MAPMO & Université de Grenoble, LJK

Dans le cadre du projet PEPS-MBI "Modélisation d'adhésion des cadhérines" (2012-2014), en collaboration avec R.M. Mège et P-O. Strale (Paris VII) et avec B. Sarels (Paris VI), M. Grillot et Ph. Grillot (Orléans), nous nous intéressons aux processus d'adhésion cellulaire qui jouent un rôle essentiel dans la mise en place de l'architecture embryonnaire et tissulaire et le développement de certains cancers. En particulier, nous étudions la croissance des contacts cellulaires médiés par les interactions *trans*- et *cis*-cellulaires entre cadhérines, et proposons une caractérisation de ces processus.

Au niveau biologique, les contacts intercellulaires transmettant le stress mécanique au sein des tissus sont initiés et stabilisés grâce au recrutement local de complexes multi-protéiques incluant des protéines, les cadhérines, et des partenaires intracellulaires associés au cytosquelette d'actine. Ces complexes sont formés et stabilisés par un recrutement local des molécules de cadhérines et par un mécanisme de diffusion-piégeage et d'ancrage au cytosquelette d'acto-myosine. En particulier, les biologistes modélisent la croissance des contacts cellulaires par un système de cellules (libres) adhérant sur une surface recouverte de cadhérines immobilisées (cibles), et en ébauchent les principes généraux de régulation : liaison coopérative des cadhérines, temps caractéristiques des liens, influence sur l'organisation de fibres d'acto-myosine, effet réciproque de la liaison des cadhérines à l'actine, etc... Récemment il a aussi été montré que les liaisons *trans*-cellulaires peuvent influencer les liaisons *cis*-cellulaires, lesquelles stabilisent les structures en induisant une oligomérisation des cadhérines. Enfin, les expériences de laboratoire montrent que, si les liens entre les cadhérines et les filaments d'actines sont inhibés, les agglomérats de cadhérines se distribuent uniformément sur le substrat. Cependant, les mécanismes régissant la formation de ces complexes sous une forme stable ou, au contraire, leur maintien dans un état de relative instabilité compatible avec la motilité des cellules restent largement inconnus et peu accessibles à l'expérimentation biologique classique.

Négligeant la rétro-action des cadhérines et de l'actine, nous proposons ici une approche théorique du type statistique où les inconnues sont les fonctions de distribution des cadhérines libres et de celles liées. Le système d'équations qui régit la dynamique de l'adhésion et croissance des contacts cellulaires est du type réaction-diffusion dégénérée, certains taux de diffusion étant nuls du fait des liaisons entre cadhérines. Nous présentons d'abord un modèle mathématique avec un terme de réaction local, proportionnel à la présence d'autres liens au voisinage. Nous montrons analytiquement et numériquement que ce premier modèle n'est pas conforme aux expériences de laboratoire : son seul état stable étant une fonction homogène en espace, nous ne pouvons pas observer des agrégats de cadhérines, en temps grand. Nous présentons ensuite un deuxième modèle où le terme de réaction est non-locale, il est défini comme une fonction de la hauteur entre la membrane et la paroi de la cellule. Nous montrons que cette modèle admet des états stables inhomogènes en espace, ce qui suggère qu'il doit y avoir formation de structures (en analogie avec le modèle de

Turing appliqué en morphogenèse). Enfin, les simulations numériques de ce modèle permettent de montrer la formation des agrégats de cadhérines, trouvant ainsi des résultats en accord avec ceux des expériences.

HANDLING CONGESTION IN COLLECTIVE MOTION OF ACTIVE ENTITIES

Bertrand MAURY

Equipe ANEDP, Laboratoire de mathématiques, Université Paris-Sud

A large class of evolution problems that macroscopically describe the motion of active entities involves phenomenon that tend to concentrate mass. At the mathematical level, this may lead to appearance of Dirac masses, the relevance of which is questionable in many situations. It is then natural to prescribe that the density remain below a saturation value. Even in the simplest case of congested transport, this approach raises deep issues in terms of well-posedness and numerical computation. We shall present a general framework based on Optimal Transportation and Wasserstein distance that allows to obtain existence results, and suggests numerical strategies to handle them, in various situations, including congested crowd motion models (to model emergency evacuation), collective cell motions, and congestion-driven dendritic growth.

A BLOCK-WISE APPROACH TO ACCOUNT FOR LINKAGE DISEQUILIBRIUM IN GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES

ALIA DEHMAN, CHRISTOPHE AMBROISE, Pierre NEUVIAL

Laboratoire de Mathématiques et Modélisation d'Évry, Université d'Évry Val d'Essonne, UMR CNRS 8071, ENSIE, USC INRA

Genome-wide association studies (GWAS) aim at finding genetic markers such as Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) that are significantly associated with a phenotype of interest such as the severity of a disease among patients. In GWAS, the number of candidate variables (10^5 to 10^6 SNP markers) exceeds by several orders of magnitude the number of observations (10^2 to 10^3 patients). Moreover, these predictors are statistically dependent, in particular due to linkage disequilibrium (LD). Selecting relevant variables from such high-dimensional, dependent data is a challenging problem from a statistical and a computational perspective.

In order to address this problem, we propose a three-step approach that explicitly takes advantage of the grouping structure induced by LD. In the first step, we perform a hierarchical clustering of SNPs with an adjacency constraint using LD as a similarity measure. In the second step, we apply a model selection approach to the obtained hierarchy in order to define LD blocks. Finally, we perform Group Lasso regression on the inferred LD blocks. We investigate the efficiency of this approach compared to state-of-the-art regression methods : single marker analyses, haplotype association tests, and Lasso and Elastic-Net regressions.

The corresponding paper was recently published in *BMC Bioinformatics* and is available at : <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/16/148>

INTERVALLES DE CONFIANCE POUR LES BANDITS CONTEXTUELS

Antoine CHAMBAZ

Modal'X, Université Paris Ouest

Un opérateur a le choix entre deux actions. Chaque action induit un gain aléatoire, dont la loi dépend du contexte dans lequel l'action est entreprise. L'objectif est d'apprendre, en répétant l'expérience avec parcimonie, (i) la loi conditionnelle de l'action optimale sachant le contexte et (ii) la moyenne du gain sous cette loi, qui est dégénérée. Dans ce cadre de bandit contextuel, nous abordons les questions (i) et (ii) sous l'angle de l'inférence plutôt que sous celui de la minimisation du regret.

EFFECTS OF SPATIAL HETEROGENEITY AND BEHAVIOURAL STRATEGY ON THE EXPLOITATIVE COMPETITION DYNAMICS

Doanh NGUYEN-NGOC, THUY NGUYEN-PHUONG

School of Applied Mathematics and Informatics,
Hanoi University of Science and Technology, No 1 Dai Co Viet Street, Hanoi, Vietnam.

In this paper, we present a model in which two consumer species exploit a common resource. We consider both abiotic (i.e. with a constant resource supply rate) and biotic (i.e. with resource reproduction and self-limitation) resources. The consumer species interact indirectly through exploitative competition. They also interact directly via interference competition in the sense that individuals can use different strategies to compete : individuals can go to a refuge to avoid competition with the other consumer individuals, or they can be very aggressive so that the other consumer individuals have to go to a refuge. It is supposed that there is no resource in the refuge and thus individuals cannot survive and die. This leads to the fact that individuals in the refuge have to come back to the resource patch to compete for their maintenance. The migration is assumed to act on the fast time scale in comparison with the growth and mortality in the refuge as well as the competition in the resource patch. We are interested in the asymmetric competition where consumer 1 is locally superior resource exploiter (LSE) and consumer 2 is locally inferior resource exploiter (LIE), i.e. without migration LSE will out-compete LIE in the resource patch. We study two particular cases corresponding to two different strategies used by LIE. The first one is related to the case where LIE individuals go to a refuge, by using LSE density dependent/independent migrations, to avoid exploitative competition with LSE individuals. The second one is related to the case where LIE being very aggressive so that LSE individuals have to go to a refuge, by using LIE density dependent/independent migrations, to avoid interference competition with LIE individuals. We show that under certain conditions, strategy 2 can allow the LIE to survive and even provoke global extinction of the LSE.

Keywords : biotic resource ; abiotic resource ; interference competition ; exploitative competition ; aggregation of variables ; time scales ; behavioural tactics ; spatial heterogeneity ; migration.

IMPACTS DES FLUCTUATIONS DES NIVEAUX D'EAU SUR LA COEXISTENCE DE DEUX ESPÈCES DE POISSONS EN INTÉRACTION

Ali MOUSSAOUI

Université de Tlemcen, Département de Mathématiques

Le modèle proposé décrit la dynamique des brochets et gardons dans le lac de Pareloup, le lac Pareloup est un barrage d'eau alimenté de la rivière Vioulou située à 30 km au Sud-est de Rodez. C'est l'un des plus grands lacs artificiels de France, permettant de garder l'eau pour les saisons de forte demande d'électricité. La gestion de ce lac a une importance écologique considérable. Des variations significatives des niveaux des eaux du lac peuvent avoir un fort impact sur la persistance de certaines espèces. Dans ce lac, on considère deux espèces : l'un le prédateur (le brochet) et l'autre la proie (le gardon), le modèle proposé est un modèle de type proie prédateur, non autonome. On donne des conditions suffisantes qui dépendent des niveaux des eaux du lac et qui assurent la co-existence des deux espèces.

ANALYSE MATHÉMATIQUE DU MODÈLE DU CHOLERA

Jean Luc DIMI, JEAN FABRICE BISSILA BISSILA

IRSEN MRSIT, Département de Mathématiques
Université Marien Ngouabi- Congo

THÉOPHILE MAVOUNGOU

U.S.T.M. (Gabon)

Le choléra est une infection diarrhéique aigue provoquée par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par le bacille *Vibrio cholerae*, dont on peut mourir en quelques heures en l'absence de traitement.

Le *Vibrio cholerae* est souvent présent dans le milieu aquatique et il fait partie de la flore normale qu'on trouve dans l'eau saumâtre et les estuaires. Il s'associe souvent aux algues (plancton), influencées par la température de l'eau. Les être humains constituent également un des réservoirs de la forme pathogène du *Vibrio cholerae*.

L'approvisionnement en eau sûre et l'assainissement sont essentiels pour réduire l'impact du choléra et des autres maladies à transmission hydrique.

Le modèle de transmission est le suivant :

Soient $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$ représentant respectivement les sains, les infectés et les guéris; et $B(t)$ la concentration du *vibrio cholerae* dans l'environnement où a lieu l'épidémie. On a le modèle suivant qui tient comptes des contrôles qui sont la vaccination au taux constant v , le traitement des malades au taux a et du traitement de l'eau au taux w :

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta_e S \frac{B}{K+B} - \beta_h SI - \mu S - vS \\ \dot{I} = \beta_e S \frac{B}{K+B} + \beta_h SI - (\gamma + \mu)I - aI \\ \dot{B} = \xi I - \delta B - wB \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R + vS + aI \end{cases} \quad (3)$$

où

- Λ représente le taux de recrutement dans la population ;
- K est la capacité maximale de concentration du cholera dans l'eau ;
- β_h , le taux de contamination par l'humain ;

- β_e , le taux de contamination par l'eau ;
- μ le taux de mortalité ;
- ξ le taux de pollution de l'eau par l'humain.

Nous étudions la stabilité des points d'équilibre par la méthode des fonctions de Lyapounov pour le cas sans contrôles et nous utilisons la propriété de Poincaré Bendixon pour le point d'équilibre endémique du cas avec contrôles.