

37<sup>e</sup> Colloque  
de la Société  
Francophone  
de Biologie  
Théorique

Poitiers  
Futuroscope  
26 au 29  
juin 2017

Intervenants

**Vivien Aubert** (Rennes)

**Thierry Colin** (Bordeaux)

**Pierluigi Colli** (Pavie, Italie)

**Jacques Demongeot** (Grenoble et IUF)

**Jan Elias** (Paris)

**Maurizio Grasselli** (Milan, Italie)

**Albert Goldbeter**

(Bruxelles, Académie Royale des Sciences)

**Ulysse Herbach** (INRIA, Lyon)

Organisateurs

**H. Biermé** (LMA)

**L. Cherfils** (LaSIE, La Rochelle)

**J. Dambrine** (LMA)

**R. Guillevin** (CHU, Poitiers)

**A. Miranville** (LMA, Président)

**M. Petcu** (LMA)

**Ph. Rogeon** (LMA)

**P. Vanhaecke** (LMA)

**Marcelle Kaufman**

(Bruxelles, Académie Royale des Sciences)

**Virginie Le Rolle** (Rennes)

**Tiphaine Obara** (Nancy)

**Elisabetta Rocca** (Pavie, Italie)

**Evariste Sanchez-Palencia**

(Paris, CNRS et Académie des Sciences)

**Olivier Saut** (INRIA, Bordeaux)

**Sylvain Sené** (Marseille)

Comité Scientifique

**J. Demongeot** (Grenoble)

**J.-P. François** (Paris 6)

**R. Guillevin** (Poitiers)

**M. Kaufman** (Bruxelles)

**A. Miranville** (Poitiers)

**R. Thomas** (Paris)

<http://www-math.sp2mi.univ-poitiers.fr/SFBT2017/fr/>

# Lundi 26 juin

CHU de Poitiers, Amphî Jean-Bernard

Journee commune SFBT-SFR, Session Mathématiques et imagerie

8h30: Accueil des participants		
9h00 → 9h30: ouverture		
9h30 10h10	Virginie Le Rolle	<a href="#">Model-based design and experimental validation of medical devices: application to understanding and control of vagus nerve stimulation.</a>
10h10 → 10h30 : pause café		
Présentations des (post)-doctorants de DACTIM-MIS (LMA, Poitiers)		
10h30 10h55	Laura Hatchondo	Étude des variations diurnes des mesures de concentrations de métabolites cérébraux en Spectroscopie par Résonance Magnétique du Proton : SRM-Dyn24.
10h55 11h20	Guillaume Herpe	Modélisation prédictive de la restitution d'arborescence vasculaire post-thrombectomie sur données angiographiques. Modélisation réaliste des conséquences métaboliques de l'ischémie reperfusion cérébrale en RMN multinoyaux.
11h20 11h45	Clément Chesseboeuf	<a href="#">Recalage non rigide d'IRM cérébrales.</a>
12h45 12h10	Mathieu Naudin	Visualisation multiparamétrique et aide à la décision pour la neuro-navigation peropératoire.
12h10 → 14h10 : pause déjeuner		
14h15 14h55	Hugues Dufau	Neurochirurgie éveillée : quels enjeux pour l'imagerie d'aujourd'hui et de demain ?
14h55 15h35	Yves Rozenholc	DCE-HiSET : Hierarchical clustering using equivalence test and application on automatic segmentation of DCE image sequence.
Présentations des (post)-doctorants de DACTIM-MIS (LMA, Poitiers)		
15h35 16h00	Alexandre Grishka Vallée	Mathematical characterization of the interdependent relationships of MRI parameters in low-grade gliomas.
16h00 16h25	Aurélie Garnier	<a href="#">Modèle de masse neuro-gliale : analyse des comportements et étude d'une altération gliale.</a>
16h25 16h50	Angélique Perrillat-Mercerot	<a href="#">Étude d'un modèle lent-rapide pour la cinétique du lactate dans le cerveau.</a>
16h50 → 17h30 : pause café		
17h30 18h30	Albert Goldbeter	<a href="#">Rythmes du vivant : de l'expérience à la modélisation (Conférence grand public).</a>

# Mardi 27 juin

*Campus Futuroscope, Amphi BE*

Début à 9h		
9h00 9h40	Maurizio Grasselli	<a href="#"><u>A very simple continuous mixture model for tumor growth.</u></a>
9h40 10h20	Pierluigi Colli	<a href="#"><u>Solvability and asymptotics for a class of systems modelling tumor growth.</u></a>
10h20 → 10h50 : pause café		
10h50 11h30	Elisabetta Rocca	<a href="#"><u>Optimal control in diffuse interface models of tumor growth.</u></a>
11h30 12h10	Vivien Aubert	<a href="#"><u>Modélisation <i>in silico</i> de la réponse à la radiothérapie de tumeurs de la prostate à partir d'images histopathologiques.</u></a>
12h10 → 14h00 : pause déjeuner Session Mathématiques discrètes		
14h00 14h40	Marcelle Kaufman	<a href="#"><u>René Thomas ou l'enchantement de la découverte et de la création.</u></a>
14h40 15h20	Jacques Demongeot	<a href="#"><u>Arabesques et canards complexes. Applications en physiologie du système végétatif. (hommage à René Thomas, un ami de la SFBT)</u></a>
15h20 16h00	Sylvain Sené	<a href="#"><u>Réseaux d'automates : un tour d'horizon des principaux résultats.</u></a>
16h00 → 16h30 : pause café		
16h30 17h10	Jan Elias	<a href="#"><u>On a "death star" network structure.</u></a>
17h10 17h35	Mireia Calvo	<a href="#"><u>Model-based approach for the study of the autonomic response in Brugada syndrome patients.</u></a>

# Mercredi 28 juin

*Campus Futuroscope, Amphi BE*

Début à 9h		
9h00 9h40	Évariste Sanchez-Palencia	<a href="#"><u>Paradoxes du camouflage et vulnérabilité aux prédateurs.</u></a>
9h40 10h20	Alexandre Vidal	<a href="#"><u>Une étude de synchronisation entre dynamiques neuronales couplées générant des <i>mixed-modes oscillations</i>.</u></a>
10h20 10h45	Jean Thiery	<a href="#"><u>SAGEMATH pour l'enseignement de la biologie théorique.</u></a>
10h45 → 11h15 : pause café		
11h15 11h40	Sergiu Ivanov	<a href="#"><u>Polymorphic membrane systems.</u></a>
11h40 12h05	Jean-Luc Gouzé	<a href="#"><u>Approximation de systèmes continus par des systèmes linéaires par morceaux.</u></a>
12h05 → 14h00 : déjeuner		
14h00 14h40	Olivier Saut	<a href="#"><u>Evaluating growth and risk of relapse of intracranial tumors with mathematical models and statistical algorithms.</u></a>
14h40 15h20	Thierry Colin	<a href="#"><u>Modelling of kidney tumor: from diagnosis to the response to antiangiogenic drugs.</u></a>
15h20 15h45	Alexandre Rocca	<a href="#"><u>Automate hybride, et contrôle optimal pour la modélisation de la production d'hémoglobine.</u></a>
15h45 → 16h15 : pause café		
AG de la SFBT		

# Jeudi 29 juin

*Campus Futuroscope, Amphi BE*

Début à 9h		
9h00 9h40	Thiphaine Obara	<a href="#"><u>Un modèle mathématique pour comprendre la résistance du glioblastome.</u></a>
9h40 10h05	Sergiu Ivanov	<a href="#"><u>Modelling of the organisation of the cytoskeleton of blood platelets during activation.</u></a>
10h05 10h45	Ulysse Herbach	<a href="#"><u>Modèles stochastiques de réseaux de gènes</u></a>
Clôture du colloque SFBT 2017		
Pause café		

# MODEL-BASED DESIGN AND EXPERIMENTAL VALIDATION OF MEDICAL DEVICES : APPLICATION TO UNDERSTANDING AND CONTROL OF VAGUS NERVE STIMULATION

VIRGINIE LE ROLLE  
LTSI - INSERM U1099

The development of closed-loop control methods for therapeutic devices targeting physiological systems is a challenging task, because of the complexity and the low observability associated with these systems. In this context, model-based approaches could be useful because: i) it allows the integration of physiological knowledge on data processing tasks, ii) it permits the analysis of underlying mechanisms that are difficult or impossible to observe, whilst avoiding invasive clinical trials, iii) it could help to improve the therapy planning by evaluating hypothesis or configuration scenarios of the system.

Our team has recently proposed a model-based design (MBD) methodology in order to overcome the complexity usually associated with the conception of medical device. This method is generally based on four phases: i) create a model of the plant (system of interest and actuators), ii) define the controller's mathematical structure, iii) couple the model and the controller, iv) apply an analysis phase, to identify the optimal parameters of the controller by performing recurrent simulations of the coupled system.

The MBD method has been applied to the conception a closed-loop control of a vagus nerve stimulation (VNS) device. An example is presented in which instantaneous heart rate is regulated in real-time, by modulating the current delivered to the vagus nerve by a neuromodulator in an adaptive manner. The proposed framework couples a control module, based on a classical PI controller, a representation of the medical device, and a physiological model representing the cardiovascular responses to vagus nerve stimulation (VNS). In order to analyze and evaluate the behavior of the device, different control parameters are tested on a "virtual population", generated with the model. Sensitivity analyses led to the identification of a domain of interest in the space of the control parameters, which has been used for validation in an experimental evaluation on six sheep. Results show the feasibility and usefulness of a model-based design in this context.

# RECALAGE NON RIGIDE D'IRM CÉRÉBRALES

CLÉMENT CHESSEBOEUF

Laboratoire de Mathématiques et Applications, équipe DACTIM, Université de Poitiers

Le recalage d'images est l'action d'exprimer deux images dans un référentiel commun. À l'issue de cette opération, une correspondance est établie entre les pixels de chacune des deux images. Les méthodes de recalage sont classées en fonction du type de correspondance recherchée et on distingue habituellement les méthodes rigides des méthodes dites "élastiques". Le domaine d'application privilégié du recalage élastique est l'imagerie médicale, discipline dans laquelle on est amené à comparer des images différentes mais issues d'une même réalité anatomique.

On présentera un algorithme permettant d'effectuer le recalage élastique de deux IRM cérébrales. Les outils mathématiques mis en jeu sont les flots de difféomorphismes, les espaces de Hilbert à noyau reproduisant (RKHS), les méthodes d'optimisation...

L'une des applications visées est la comparaison de deux IRM cérébrales, la première acquise immédiatement après une opération, l'autre acquise après une période plus importante. L'objectif est d'évaluer la déformation liée au déséquilibre engendré par l'opération.

# MODÈLE DE MASSE NEURO-GLIALE : ANALYSE DES COMPORTEMENTS ET ÉTUDE D'UNE ALTÉRATION GLIALE

AURÉLIE GARNIER

Laboratoire de Mathématiques et Applications, UMR CNRS 7348, Équipe DACTIM-MIS,  
Université de Poitiers, INSERM, CHU de Poitiers

ALEXANDRE VIDAL

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

CLÉMENT HUNEAU

LS2N - Laboratoire des Sciences du Numérique de Nantes (CNRS UMR6004), Université de  
Nantes, Nantes, France

HABIB BENALI

Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, INSERM U1146 - CNRS UMR 7371-UPMC UM CR2,  
Université Pierre & Marie Curie

L'un des enjeux majeurs actuellement en neurosciences est l'élaboration de modèles computationnels capable de reproduire des données obtenues par des méthodes d'imagerie afin d'étudier le fonctionnement cérébral.

Nous présentons donc ici un modèle de masse neurale capable de générer de l'activité neuronale à l'échelle mésoscopique. Ce modèle prend en compte une population principale de cellules pyramidales et trois rétroactions sur celle-ci. Une rétroaction inhibitrice via une population d'interneurones, une rétroaction excitatrice indirecte via une population secondaire de cellules pyramidales et une rétroaction excitatrice directe de la population principale sur elle-même. À l'aide d'outils mathématiques, nous avons déterminé l'ensemble des comportements que ce modèle est capable de générer en caractérisant les structures dynamiques sous-jacentes en fonction des valeurs de paramètres; et nous avons produit une cartographie de la répartition des ces comportements en fonction des gains de couplage des rétroaction excitatrices directe et indirecte.

Par la suite, les neuromédiateurs ayant un rôle essentiel dans la modulation de l'activité neuronale, nous avons étendu ce modèle aux dynamiques de deux neurotransmetteurs : le glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, et le GABA, qui en est le principal neurotransmetteur inhibiteur. Nous avons donc couplé bilatéralement le compartiment neuronal à un nouveau compartiment, dit glial. Celui-ci modélise les concentrations et les flux de glutamate et de GABA entre le neurone, l'espace synaptique et l'astrocyte, ainsi que leurs rétroactions sur l'activité neuronale. Grâce à la formalisation de la variation d'une valeur de bifurcation en un problème d'optimisation sous contrainte, nous avons pu caractériser l'impact d'un excès de glutamate ou de GABA dans la fente synaptique.

# ETUDE D'UN MODÈLE LENT-RAPIDE POUR LA CINÉTIQUE DU LACTATE DANS LE CERVEAU

ANGÉLIQUE PERRILLAT-MERCEROT

Laboratoire de Mathématiques et Applications, équipe DACTIM, Université de Poitiers.

D'abord relégué au rang de déchet énergétique, il est maintenant admis que le lactate est un substrat énergétique particulièrement apprécié par certaines cellules comme les neurones. De plus une modification de sa dynamique ou son accumulation peuvent constituer un critère d'évolution péjoratif pour les gliomes ou certaines maladies neurodégénératives.

Nous présentons ici un modèle d'EDO à deux variables expliquant la dynamique locale des échanges lactate entre cellule et réseau sanguin. Ce modèle lent-rapide tiré des travaux d'A. Aubert, R. Costalat, P.J. Magistretti & L. Pellerin est analysé pour  $\varepsilon$  positif puis pour  $\varepsilon$  nul.

Les dynamiques du modèle global ( $\varepsilon > 0$ ) et du modèle limite ( $\varepsilon = 0$ ) sont comparées et plusieurs simulations sont présentées notamment pour diverses valeurs des paramètres d'intérêt. Nous effectuons enfin une confrontation des résultats aux données médicales et une ouverture sur les perspectives futures.

# RYTHMES DU VIVANT : DE L'EXPÉRIENCE À LA MODÉLISATION

ALBERT GOLDBETER

Unité de Chronobiologie Théorique, Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles (ULB)

Les rythmes biologiques jouent un rôle fondamental en physiologie normale et pathologique. Ils sous-tendent, entre autres, le fonctionnement du coeur et du système respiratoire, les contractions intestinales ou utérines, de nombreuses phases du développement embryonnaire, la sécrétion pulsatile de multiples hormones, le cycle de division cellulaire, et l'horloge circadienne qui nous permet de vivre en phase avec la périodicité de notre environnement. Au niveau cellulaire, ces processus périodiques reposent sur les nombreux phénomènes de rétroaction présents dans les réseaux de régulations métaboliques et génétiques. Vu le grand nombre de variables impliquées et la complexité des réseaux d'interactions moléculaires, la modélisation mathématique fondée sur l'expérience et les simulations numériques s'avèrent nécessaires à une compréhension qualitative et quantitative des mécanismes et fonctions des rythmes du vivant, et pour déterminer les conditions dans lesquelles ces comportements périodiques se produisent. Les modèles mettent en lumière la profonde unité des rythmes du vivant, au-delà de la multiplicité de leurs périodes et des mécanismes qui les sous-tendent.

Référence : A. Goldbeter (2010). *La Vie Oscillatoire : Au coeur des rythmes du vivant* (Odile Jacob).

# A VERY SIMPLE CONTINUOUS MIXTURE MODEL FOR TUMOR GROWTH

MAURIZIO GRASSELLI

Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, Italy

A continuous mixture model for tumor growth proposed by S.M. Wise et al. (J. Theor. Biology 253 (2008), 524-543) consists of four advective Cahn-Hilliard equations with reaction terms whose velocities are given by Darcy's type laws. Such equations govern the water phase, the viable tumor cell phase, the dead tumor cell phase and the host tissue phase. The simplest version reduces to a single equation for the volume fraction of the tumor cells with an advective velocity field depending on the pressure gradient and on the Korteweg force (i.e. the divergence of a suitable adhesion flux). This model is also known as Cahn-Hilliard-Hele-Shaw system. We show that, even in this simplified setting, the mathematical analysis is already quite complicated.

# SOLVABILITY AND ASYMPTOTICS FOR A CLASS OF SYSTEMS MODELLING TUMOR GROWTH

PIERLUIGI COLLI

Dipartimento di Matematica F. Casorati, Università di Pavia

The talk is concerned with a diffuse interface model of tumor growth which has recently received a good deal of interest. The model consists of a phase field system of Cahn-Hilliard type that consists of three partial differential equations in terms of the variables order parameter, chemical potential and nutrient concentration. In particular, if we consider an admissible variant of the system containing two further viscosity terms with small coefficients, it is interesting to see what happens as such coefficients tend to zero: some asymptotic analyses will be discussed.

# OPTIMAL CONTROL IN DIFFUSE INTERFACE MODELS OF TUMOR GROWTH

ELISABETTA ROCCA

Dipartimento di Matematica, Università di Pavia

We will present some results on optimal control problems for a diffuse interface model of tumor growth. The state equations couples a Cahn-Hilliard equation and a reaction-diffusion equation, which models the growth of a tumor in the presence of a nutrient and surrounded by host tissue. The introduction of cytotoxic drugs into the system serves to eliminate the tumor cells and in this setting the concentration of the cytotoxic drugs will act as the control variable. Furthermore, in some cases we will also allow the objective functional to depend on a free time variable, which represents the unknown treatment time to be optimized. As a result, we obtain first order necessary optimality conditions.

# MODÉLISATION IN SILICO DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE DE TUMEURS DE LA PROSTATE À PARTIR D'IMAGES HISTOPATHOLOGIQUES

VIVIEN AUBERT

LTSI, INSERM, U1099, Rennes, France

OSCAR ACOSTA

LTSI, INSERM, U1099, Rennes, France

NATHALIE RIOUX-LECLERCQ

CHU Rennes, Département de Pathologie, Rennes, France

ROMAIN MATHIEU

CHU Pontchaillou, Département d'urologie, Rennes, France

FRÉDÉRIC COMMANDEUR

LTSI, INSERM, U1099, Rennes, France

RENAUD DE CREVOISIER

Centre Eugène Marquis, Département de Radiothérapie, Rennes, France

La radiothérapie est, avec la chirurgie, le traitement le plus fréquent des cancers. De nombreux modèles simulant croissance tumorale et réponse à la radiothérapie existent, la plupart d'entre eux sont génériques. Nous avons adapté un modèle voxel-based existant (Espinoza et al., Medical Physics, 2015) afin de simuler ces processus pour un tissu spécifique : la prostate. L'oxygène joue un rôle important dans la réponse à la radiothérapie par l'intermédiaire de la libération d'espèces oxygénées réactives facilitant l'élimination de la tumeur, pour cette raison le modèle choisi a la particularité de simuler l'oxygénation du tissu tumoral à l'échelle du micromètre.

Le modèle a été développé dans un premier temps avec Netlogo, puis adapté en C++. 21 coupes histopathologiques de tumeur prostatique extraites de 7 patients ayant subi une prostatectomie ont été utilisées comme support de création de tissus in silico de prostate après traitement avec le logiciel CellProfiler. La position des cellules tumorales et endothéliales a été déterminée à partir de délimitation par des uropathologistes et marquage CD31. Le modèle inclut les processus biologiques suivants : diffusion de l'oxygène, prolifération des cellules tumorales, réponse à l'irradiation ajustée en fonction de la concentration d'oxygène, résorption des cellules mortes.

Une analyse de sensibilité a été réalisée indiquant que les paramètres de densité vasculaire et de radiosensibilité des cellules tumorales sont ceux ayant le plus d'impact sur les simulations. Les résultats des simulations ont été comparés à des données de la littérature spécifiques de la prostate et le modèle reproduit de manière réaliste les processus d'oxygénation, de croissance tumorale et de réponse à la radiothérapie in vivo. Différentes valeurs de radiosensibilités de cellules tumorales prostatiques ont été testées, à différents fractionnements d'irradiation, afin de déterminer la combinaison de paramètres la plus réaliste.

A partir de coupes histopathologiques de cancer de la prostate, qui confèrent à notre modèle une architecture réaliste de la tumeur de la prostate, nous avons pu simuler la réponse à l'irradiation en prenant en compte notamment l'hypoxie, le nombre et les doses des irradiations. Le modèle sera amélioré par l'ajout des processus de cycle cellulaire et de néoangiogenèse.

# RENÉ THOMAS OU L'ENCHANTEMENT DE LA DÉCOUVERTE ET DE LA CRÉATION

MARCELLE KAUFMAN

Université Libre de Bruxelles

Pour introduire la session dédiée à la mémoire de René Thomas, je présenterai un aperçu de quelques-unes des contributions essentielles de René Thomas dans les domaines de la génétique, de la biologie théorique et des systèmes dynamiques.

# ARABESQUES ET CANARDS COMPLEXES. APPLICATIONS EN PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME VÉGÉTATIF.

(HOMMAGE À RENÉ THOMAS, UN AMI DE LA SFBT)

JACQUES DEMONGEOT  
UGA & IUF

LUCILE MÉGRET  
UPMF

On revisite le modèle d'arabesques de R. Thomas [4], en remplaçant le système différentiel non-linéaire polynomial de cascades de circuits négatifs d'ordre 2, représenté par les équations (1) :

$$\frac{dx}{dt} = y^k - z - z^k + y, \quad \frac{dy}{dt} = z^k - x - x^k - z, \quad \frac{dz}{dt} = x^k - y - y^k + x, \quad (1)$$

par un système de deux équations de Liénard couplées [2,6]. Dans le cas où ces équations sont de type van der Pol ou FitzHugh-Nagumo, elles peuvent représenter le couplage végétatif bulbaire entre le système de contrôle respiratoire et le système cardio-modérateur [1,3]. On montre, comme dans le cas [4], l'existence d'arabesques et, comme dans le cas [7], l'existence de canards. La possibilité récente d'enregistrer, à l'aide d'un dispositif BCI adapté [5], l'activité bulbaire, permet d'envisager des applications futures à la conduite du réveil optimal des patients anesthésiés.

Références :

- [1] T. Pham Dinh, J. Demongeot, P. Baconnier & G. Benchetrit, Simulation of a biological oscillator: the respiratory rhythm. *J. Theor. Biol.*, 103, 113-132 (1983).
- [2] J. Demongeot, G. Virone, F. Duchêne, G. Benchetrit, T. Hervé, N. Noury & V. Rialle, Multi-sensors acquisition, data fusion, knowledge mining and alarm triggering in health smart homes for elderly people. *Comptes Rendus Biologies*, 325, 673-682 (2002).
- [3] N. Glade, L. Forest & J. Demongeot, Liénard systems and potential-Hamiltonian decomposition. III Applications in biology. *Comptes Rendus Mathématique*, 344, 253-258 (2007).
- [4] C. Antonopoulos, V. Basios, J. Demongeot, P. Nardone & R. Thomas, Linear and nonlinear arabesques: a study of closed chains of negative 2-element circuits. *Int. J. Bifurcation and Chaos*, 23, 9, 30033 (2013).
- [5] R. Grave de Peralta, S. Gonzalez Andino & S. Perrig, Patient Machine Interface for the Control of Mechanical Ventilation Devices. *Brain Sci.*, 3, 1554-1568 (2013).

- [6] J. Demongeot, H. Ben Amor, H. Hazgui & A. Lontos, La simplicité, dernier avatar de la complexité. Collège de France, Paris & OpenEdition, Marseille. <http://books.openedition.org/cdf/3393> (2014).
- [7] M. Desroches, J.P. Francoise & L. Mégret, Canard-induced loss of stability across a homoclinic bifurcation. *Revue Africaine de la Recherche en Informatique et Mathématiques Appliquées*, 20, 47-62 (2015).

# RÉSEAUX D'AUTOMATES : UN TOUR D'HORIZON DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

SYLVAIN SENÉ

Université de Marseille. Laboratoire d'Informatique Fondamentale.

Les réseaux d'automates constituent l'un des premiers modèles de mathématiques discrètes marqués par des liens forts entre mathématiques, informatique et biologie. Il combine une simplicité de définition étonnante à la capacité de capturer la richesse comportementale et certaines des complexités intrinsèques inhérentes aux systèmes d'interactions réels. Dans cet exposé seront présentés quelques uns des résultats obtenus sur ce modèle qui s'avèrent majeurs pour les trois disciplines mentionnées ci-dessus.

# ON A “DEATH STAR” NETWORK STRUCTURE

JEAN CLAIRAMBAULT

INRIA and University of Pierre and Marie Curie, France

LUNA DIMITRIO

On leave from the University of Pierre and Marie Curie, France

JAN ELIAS

On leave from the University of Paris Sud, France. University of Graz, Austria

ROBERTO NATALINI

University of Rome “Tor Vergata”, Italy

To survive, cells must accurately detect intracellular and extracellular conditions and produce appropriate responses. These responses are determined by a complex network of interactions, including protein-protein interactions, transcriptional regulation, and mRNA processing. Over the past several decades, a great progress has been made in identifying the specific biomolecules of the network, as well as the interactions between the biomolecules. The tumor suppressor protein p53, the guardian of the genome sometimes called the death star, is induced in response to many stress signals, including those used in cancer therapies, and activates various stress-response programs such as cell-cycle arrest, senescence, and apoptosis. Quantitative measurements in single cells showed stimulus-dependent dynamics of p53 following DNA damage. For example, activation of p53 in response to genotoxic stress (causing double strand breaks) via the ATM kinase pathway resulted in oscillations of p53 expression. By now, the technologies to study oscillations in single cells are quite limited and this simple fact is why we still know relatively little about this type of p53 response to DNA damage.

Given the complexity of the p53 network topology formed by the large number of biomolecules interacting with p53, mathematical modelling provides a useful tool for getting some insights into the protein network and for generation of new hypotheses. In this talk we will look closely on the regulatory logic of the DNA damage-ATM-p53-Mdm2/MdmX circuit and its (yet still theoretical) role in the oscillatory response of p53 and the excitability of the p53 network.

# MODEL-BASED APPROACH FOR THE STUDY OF THE AUTONOMIC RESPONSE IN BRUGADA SYNDROME PATIENTS

MIREIA CALVO

INSERM U1099, LTSI - Université de Rennes 1 and ESII - Universitat Politècnica de Catalunya

VIRGINIE LE ROLLE

INSERM U1099 and LTSI - Université de Rennes 1

DANIEL ROMERO

INSERM U1099 and LTSI - Université de Rennes 1

NATHALIE BEHAR

CHU Rennes - Department of Cardiology

PEDRO GOMIS

ESII - Universitat Politècnica de Catalunya and CIBER-BBN

PHILIPPE MABO

INSERM U1099, LTSI - Université de Rennes 1 and CHU Rennes - Department of Cardiology

ALFREDO HERNANDEZ

INSERM U1099 and LTSI - Université de Rennes 1

Brugada syndrome (BS) is a genetic disorder characterized by a distinctive electrocardiographic pattern, associated with an elevated risk for sudden cardiac death due to malignant ventricular arrhythmias in patients having structurally normal hearts. The complexity and multifactorial nature of its prognosis turns risk stratification into a major challenge nowadays. However, since autonomic nervous system (ANS) modulation plays a significant role in the disease, the application of specific maneuvers stimulating the ANS, such as the head-up tilt (HUT) test, could improve autonomic assessment and, thus, risk stratification in BS. Although several temporal and spectral indices are widely used in clinical practice to estimate sympathetic and parasympathetic contributions to the ANS, a model-based approach could provide valuable information to better understand the underlying mechanisms regulating interactions between ANS and CVS. However, for model-based analysis, subject-specific instances of the model with personalized parameters must be designed.

Therefore, we propose a coupled computational model integrating the cardiac electrical activity, the CVS and the baroreceptor reflex control of the ANS, along with a submodel representing the response to HUT testing. The CVS was composed by a representation of the heart-level interaction and both pulmonary and systemic

circulations, dividing the latter in three parallel branches in order to account for regulatory differences on each branch, based on their distance from the heart level. Moreover, we performed sensitivity analyses based on the screening method of Morris, in order to assess the influence of each model parameter on the regulation of heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP). Then, by using a Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy (CMA-ES) approach, we estimated the most significant model parameters, leading to promising subject-specific model fits to real cardiac data obtained from a patient suffering from BS and a healthy subject, in supine and upright postures during a HUT test.

Results show the feasibility of the model to reproduce real autonomic responses to HUT testing in health and disease, making cardiovascular parameters never before analyzed in BS available. Although similar results were obtained for healthy and pathological subjects, lower sympathetic and higher parasympathetic gains were observed in the latter, following the tendencies reported in previous studies where a higher vagal tone and a lower sympathetic activity during HUT testing has been related to worse prognosis in BS. Nevertheless, the identified parameters should be estimated in larger clinical series including BS patients to extract conclusions of clinical relevance. The interpretation of underlying autonomic mechanisms regulating CVS in response to HUT testing could provide new insights in the understanding of BS, with a potential impact on risk stratification.

# PARADOXES DU CAMOUFLAGE ET VULNÉRABILITÉ AUX PRÉDATEURS

EVARISTE SANCHEZ-PALENCIA

CNRS, Université Pierre et Marie Curie et Académie des Sciences

PHILIPPE LHERMINIER

CNRS

La causalité dans le système prédateur-proie renvoie naturellement au rôle du temps. La consommation de proies constitue pour elles un désavantage démographique indiscutable. Au contraire, la consommation de proies constitue pour les prédateurs un avantage démographique évident qui leur permet de vivre dans l'immédiat, mais si elle est excessive, elle conduit à la disparition des proies, qui constitue un désavantage médiat pour ces mêmes prédateurs.

L'exposé est axé sur une réflexion sur la causalité globale de certains types de comportements apparemment intrinsèques à une espèce.

On revisite le système prédateur-proie et surtout le rôle du paramètre de vulnérabilité des proies à la prédation. Les cycles classiques apparaissent lorsque la vulnérabilité est suffisamment grande.

Dans le cas de deux proies de vulnérabilités différentes, il peut très bien arriver (cela dépend des valeurs d'autres paramètres) que celle qui est plus vulnérable disparaisse; le système s'achemine donc vers une prédation des moins vulnérables, ce qui est logique, mais nullement optimal pour les prédateurs. Or, si la vulnérabilité des proies est réellement très petite, rendant presque impossible la survie des prédateurs, il y a un retour à une prédation mixte, basée sur la consommation des plus vulnérables (qui ne disparaissent plus), alors que les moins vulnérables constituent une nourriture d'appoint. Le rôle de la différence des vulnérabilités est donc très fortement non-linéaire, conduisant à la disparition des plus vulnérables seulement pour des valeurs intermédiaires de la vulnérabilité des autres.

La raison fondamentale de ce phénomène tient à ce que l'avantage des mieux camouflés est une propriété qui ne se manifeste qu'en présence des prédateurs. Plus précisément, cet avantage ne se manifeste que si la prédation effective est suffisamment importante.

# UNE ÉTUDE DE SYNCHRONISATION ENTRE DYNAMIQUES NEURONALES COUPLÉES GÉNÉRANT DES *MIXED-MODES* *OSCILLATIONS*

ALEXANDRE VIDAL

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

La synchronisation des oscillateurs générant des Mixed-Mode Oscillations (MMOs) est un problème ardu du point de vue dynamique, en particulier dans les réseaux d'oscillateurs incluant des couplages excitateurs et inhibiteurs. Elle constitue pourtant une question-clé pour l'application aux Neurosciences, puisque les MMOs ont été identifiées comme un mécanisme crucial dans la structure dynamique de l'activité neuronale. Ainsi, une motivation particulière a émergé ces dernières années pour comprendre les mécanismes de synchronisation des MMOs à différentes échelles (couplage entre deux cellules, clusters, réseaux aléatoires) et surtout le rôle des couplages inhibiteurs.

Dans cet exposé, j'utiliserai un modèle 3D développé pour représenté dans un formalisme EDO compact l'influence dynamique des oscillations lentes de concentration de calcium intracellulaire sur l'activité électrique dans certaines cellules neuronales (e.g. neurones à GnRH, motoneurones). Je présenterai les résultats d'une analyse lente-rapide de la dynamique obtenue par couplage symétrique entre deux oscillateurs identiques et développerai le diagramme de bifurcations associé aux changements de comportements asymptotiques selon la valeur du paramètre de couplage. Grâce à une approche par perturbations, je montrerai comment certaines structures de ce diagramme sont préservées dans le cas d'une faible hétérogénéité entre oscillateurs. Je montrerai enfin comment l'utilisation conjointe de ces résultats théoriques et d'analyse de cross-correlation sur des séries temporelles permettent d'identifier les valeurs de paramètres d'un modèle de réseau de motoneurones.

# SAGEMATH POUR L'ENSEIGNEMENT DE LA BIOLOGIE THÉORIQUE

JEAN THIERY

ModLibre.info

INES ABDELJAOUED TEJ

Laboratoire BIMS - Institut Pasteur de Tunis, Université de Carthage, Tunisie

KHADIDJA EL MATTELI

Laboratoire BIMS - Institut Pasteur de Tunis, Université El Manar, Tunisie

SLIMANE BEN MILED

Laboratoire BIMS - Institut Pasteur de Tunis, Université de Tunis el Manar, Tunisie

SageMath est un logiciel de mathématiques sous licence GPL. Il combine la puissance de nombreux programmes libres dans une interface commune basée sur le langage de programmation Python. Son objectif est de créer une alternative libre à Magma, Maple, Mathematica et Matlab.

SageMath peut être utilisé soit en ligne de commande, soit avec son bloc-note originel ou soit avec le bloc-note Jupyter, développé récemment pour piloter la plupart des langages de programmation.

Les deux bloc-notes se présentent comme des feuilles de calcul, c'est à dire comme une série de cellules successives : des cellules de calcul dans le bloc-note originel ou des cellules de calcul et des cellules d'édition dans Jupyter.

Les cellules d'édition de Jupyter permettent de préparer rapidement un affichage de haute qualité en combinant la puissance typographique de LaTeX et la simplicité du langage de balisage Markdown.

La présentation proposera quelques exemples de cours combinant un texte de qualité, des calculs formels, des calculs numériques et les graphiques correspondants. La plupart des exemples sont extraits de références classiques comme le livre "Modélisation mathématique en écologie" de Pierre Auger et al. D'autres exemples ont été développés par des chercheurs tunisiens.

La présentation pourra se dérouler sous différentes formes : exposé, affiche et/ou démonstrations sur ordinateur.

# POLYMORPHIC MEMBRANE SYSTEMS

ARTIOM ALHAZOV

Institute of Mathematics and Computer Science, Moldova

RUDOLF FREUND

Technische Universität Wien, Austria

SERGIU IVANOV

Université Grenoble-Alpes

Membrane computing is a research field originally founded by Gheorghe Păun in 1998 and is inspired by the structure and functioning of the living cell. Membrane computing focuses on membrane systems (also known as P systems) which is a model of computing based on the abstract notion of a membrane. Formally, a membrane is treated as a container delimiting a region; a region may contain objects which are acted upon by the rewriting rules associated with the membrane. Quite often, the objects are plain symbols coming from a finite alphabet, but P systems operating on more complex objects (e.g., strings) sometimes are considered, too.

*Polymorphic P systems* are an implementation of the “program is data” paradigm for membrane systems which does not limit the set of available rules by a finite cardinality and which allows direct tampering with the form of the rules. In polymorphic P systems, rules are not statically defined, but are instead dynamically inferred from the contents of specially designated pairs of membranes. One member of such a pair defines the multiset representing the left-hand side of the rule; the other member defines the right-hand side.

Dynamic definition of rules via pairs of membranes has numerous interesting consequences:

- *natural rule dynamics*: since rules are defined by the contents of membranes, sending an object across a membrane and changing a rule are exactly the same operation;
- *nested rules*: the definition does not restrict the membranes defining the sides of a rule to occupying some particular slots of the membrane hierarchy; in particular, we are allowed to place rules *inside* the membranes defining *other rules*;
- *inexpensive simulation*: there is almost no additional overhead to naively simulating polymorphic P systems on a conventional computer: instead of only moving symbols from membranes to membranes, the simulator should be made capable of also moving symbols into and out of the collections representing the sides of rules.

In this presentation, we give a quick overview of the existing (scanty) results on polymorphic P systems and list the numerous research directions that are still open, both theoretical ones and those with potential applications to modelling of biological systems. We are particularly interested in using polymorphism to represent and better understand complex feedback loops.

# APPROXIMATION DE SYSTÈMES CONTINUS PAR DES SYSTÈMES LINÉAIRES PAR MORCEAUX.

JEAN-LUC GOUZÉ

Inria Biocore, Sophia-Antipolis, France

Piecewise affine models often provide a good approximation to describe continuous systems, but may involve a high degree of simplification. To compare solutions of the continuous and piecewise affine models, it is important to quantify the differences between solutions in each region of the state space. As an approach, we will use enveloping “bands” to characterize continuous activation or inhibition functions, and then describe the differences between continuous and piecewise affine solutions in terms of the width  $\delta$  of these bands. As a case study, we will consider the negative feedback loop, a classical motif in two dimensions which results in oscillating behaviour. For this example, it is shown that the two types of models may differ only on a compact invariant set (the interior of a limit cycle), whose diameter is a function of the band width  $\delta$ . We give some generalizations to higher dimensions. This is common work with Madalena Chaves and Camille Poignard (Inria Biocore).

# EVALUATING GROWTH AND RISK OF RELAPSE OF INTRACRANIAL TUMORS WITH MATHEMATICAL MODELS AND STATISTICAL ALGORITHMS

OLIVIER SAUT

CNRS and INRIA Monc.

THIERRY COLIN

Bordeaux INP and INRIA Monc

HUGUES LOISEAU

CHU Pellegrin, Bordeaux

VIVIEN PIANET

INRIA Monc

THIBAUT KRITTER

Univ. Bordeaux, INRIA Monc

CLAIR POIGNARD

INRIA Monc

LORENZO BELLO

Humanitas Research Hospital, Milan, Italy

MARCO ROSSI

Humanitas Research Hospital, Milan, Italy

In this talk, I will present two different works : one devoted to evaluating the aggressiveness of meningioma with a mathematical model and a second one devoted to having an evaluation of the risk of relapse of low grade gliomas using machine-learning techniques. In the case of meningioma, several MR images are available for each patient, that allows us to build a spatial model based on a set of Partial Differential Equations (PDE) at the scale of medical images. This model is personalized for each patient and once its parameters are recovered from the two first exams, we let it run to obtain a prediction of the evolution of the tumor. The accuracy of the prediction is validated on a large cohort of patients selected by our collaborators at CHU Pellegrin, Bordeaux. For low grade gliomas, only one time point, at diagnostic, before surgery, is available per patient. We cannot build an evolution model as in the previous work. Our goal is to correlate radiological features computed from this exam as well as clinical information with the speed of relapse. This yields an invaluable tool for clinicians to plan patients' followup. For this matter, we applied statistical learning techniques on classical radiological, biological and clinical features as well as new ones that we have specifically developed in this context. This algorithm is validated on more than 120 patients from Humanitas Research Hospital at Milan, Italy.

# MODELLING OF KIDNEY TUMOR: FROM DIAGNOSIS TO THE RESPONSE TO ANTIANGIOGENIC DRUGS

THIERRY COLIN

Bordeaux INP and INRIA

OLIVIER SAUT

CNRS and INRIA

FRANÇOIS CORNELIS

Hôpital Tenon, APHP, Paris

AGATHE PERRETI

Bordeaux University and INRIA

CLÉMENT MARCELIN

CHU de Bordeaux

The usual treatment for metastatic kidney tumor is the use of anti-angiogenic drugs like Sunitinib. The follow-up with CT-scans or MRI of patients that are treated by Sunitinib may be challenging. Indeed, the lesions are often very heterogeneous and the precise understanding of the heterogeneity of the tumor that is observed on the medical images may be crucial in order to understand the response to the treatment in particular in order to anticipate the clinical relapse. We have developed a pde/ode model that accounts for the heterogeneity of the tumor. This model can be parametrized to a particular patient using MRIs or CT-Scans.

On the other hand, the diagnosis of kidney tumor using a dynamic sequence of MRI maybe confusing and it is sometime difficult to make the difference between Angiomyolipomas and clear cell kidney carcinomas. We have developed an algorithm to help the radiologist to distinguish between these two tumors.

# AUTOMATE HYBRIDE, ET CONTRÔLE OPTIMAL POUR LA MODÉLISATION DE LA PRODUCTION D'HÉMOGLOBINE

ALEXANDRE ROCCA

Verimag, Grenoble & TIMC-IMAG, Grenoble

MARCELO FORETS

Verimag, Grenoble

VICTOR MAGRON

Verimag/CNRS, Grenoble

ERIC FANCHON

TIMC-IMAG, Grenoble

THAO DANG

Verimag/CNRS, Grenoble

La modélisation de systèmes biologiques par des équations différentielles conduit à des systèmes d'équations contenant en général un grand nombre de paramètres (en majorité des paramètres cinétiques). Dans l'état actuel des connaissances, les valeurs numériques de ces paramètres sont rarement connues (seules quelques mesures *in vitro* existent). Dans ces conditions il est nécessaire d'utiliser les données expérimentales sur le comportement du système placé dans diverses conditions. Ce type de données fournit des connaissances indirectes en plaçant des contraintes sur le modèle et ses paramètres. L'objectif devient alors de trouver un ensemble de jeux de paramètres correspondant à des modèles qui satisfont les contraintes tirées des expériences.

Dans ce travail nous proposons une méthode pour représenter le système biologique et les procédures expérimentales auxquelles il est soumis comme un automate hybride. Dans ce cadre nous exploitons des idées récentes, basées sur le contrôle optimal global des systèmes hybrides <sup>1</sup>, pour la synthèse de paramètres. Cette méthode s'appuie sur la définition de mesures d'occupations, pour écrire une version hybride du théorème de Liouville. Un problème d'optimisation est ensuite posé dans l'espace des mesures afin d'obtenir le contrôle optimal. Ceci permet de faire une étude qualitative de certains paramètres et permet d'envisager des pistes pour la révision de modèle.

Nous appliquons ces idées à un modèle récent de production de l'hémoglobine dans les érythrocytes.

---

<sup>1</sup>Optimal Control for Nonlinear Hybrid Systems via Convex Relaxations, *Zhao, Pengcheng and Mohan, Shankar and Vasudevan, Ram*, arXiv preprint 2017

# UN MODÈLE MATHÉMATIQUE POUR COMPRENDRE LA RÉSISTANCE DU GLIOBLASTOME

TIPHAINÉ OBARA

CRAN UMR7039, Faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine, Nancy

Grâce aux progrès de la recherche, on sait aujourd'hui guérir près d'un cancer sur deux. Cependant, certaines tumeurs, telles que les glioblastomes restent parmi les plus agressives et les plus difficiles à traiter. La cause de cette résistance aux traitements pourrait provenir d'une sous-population de cellules ayant des caractéristiques communes aux cellules souches que l'on appelle cellules souches cancéreuses. De nombreux modèles mathématiques et numériques de croissance tumorale existent déjà mais peu tiennent compte de l'hétérogénéité intra-tumorale, qui est aujourd'hui un véritable challenge. On s'intéresse à la dynamique des différentes sous-populations cellulaires d'un glioblastome. Elle consiste en l'élaboration d'un modèle mathématique de croissance tumorale reposant sur un processus de branchement de Bellman-Harris, à la fois multi-type et dépendant de l'âge. Ce modèle permet d'intégrer l'hétérogénéité cellulaire. Des simulations numériques reproduisent l'évolution des différents types de cellules et permettent de tester l'action de différents schémas thérapeutiques sur le développement tumoral. Une méthode d'estimation des paramètres du modèle numérique fondée sur le pseudo-maximum de vraisemblance a été adaptée. Cette approche est une alternative au maximum de vraisemblance dans le cas où la distribution de l'échantillon est inconnue. Enfin, nous présentons les expérimentations biologiques qui ont été mises en place dans le but de valider le modèle numérique.

# MODELLING OF THE ORGANISATION OF THE CYTOSKELETON OF BLOOD PLATELETS DURING ACTIVATION

SERGIU IVANOV

Université Grenoble-Alpes

NICOLAS GLADE

Université Grenoble-Alpes

KARIN SADOUL

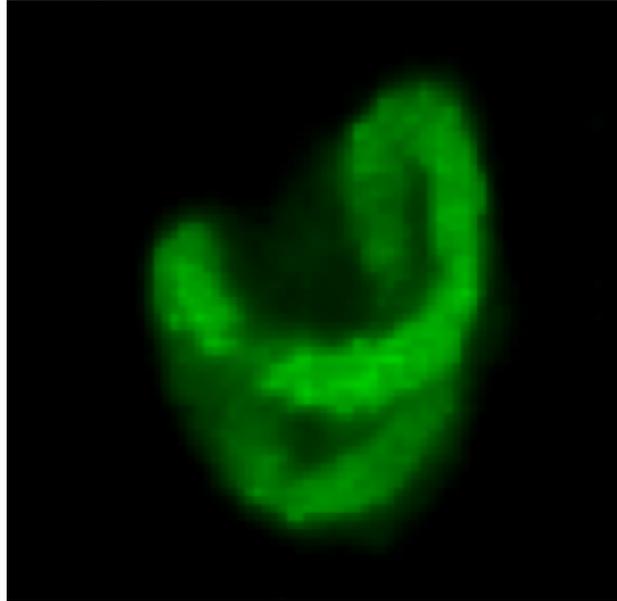
Institut Albert Bonniot, Université Grenoble-Alpes

In this work, we focus on the mechanisms behind the reorganisation undergone by the cytoskeleton of blood platelets during activation, and particularly on the crosstalks between microtubules and the molecular motors ensuring their interaction. Precise regulation of these processes ensures hemostasis and prevents thrombosis.

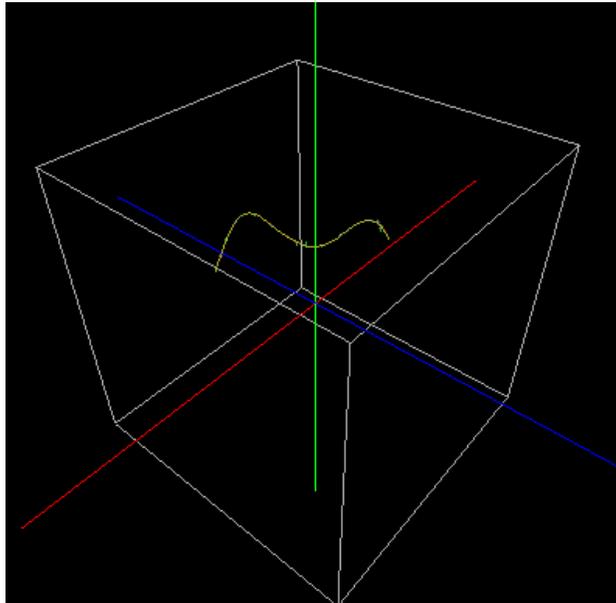
The flat discoid shape of quiescent platelets is due to the microtubules arranged in a ring-shaped marginal band. It has been shown recently that the transition toward the spherical shape during platelet activation is induced by an elongation of the marginal band and to its interaction with the actin coat of the platelet via molecular motors: the marginal band is bent and gives the activated platelet its characteristic shape. After the shape transition, a secondary ring-shaped marginal band is formed around the bent primary marginal band.

We are employing computational modelling in order to better understand the mechanisms behind this complex reorganisation of the cytoskeleton. We focus on the biomechanical aspects of the interaction between the microtubules, the associated molecular motors, and the actin coat. We employ a hybrid approach: microtubules are represented individually as spring-mass systems, while the effect of molecular motors will be modelled as “diffusion” of probability distributions of pulling directions. Our results will be validated experimentally and will be used to drive further research on blood platelet activation.

Figure 1 shows a microscopy image of the microtubular skeleton of an activated blood platelet and a preliminary output of our generic modelling tool.



(a) A microscopy image of the folded marginal band in a blood platelet.



(b) A preliminary output of our microtubule modelling tool. The coordinate axes are shown in red, green and blue, the microtubule is shown in yellow. The white wireframe cube represents the boundaries of the simulated environment.

Figure 1: A microscopy image and a preliminary output of our spring-mass model of the microtubular skeleton of a blood platelet.

# MODÈLES STOCHASTIQUES DE RÉSEAUX DE GÈNES

ULYSSE HERBACH

Université Claude Bernard Lyon 1, Institut Camille Jordan & Inria team Dracula

L'expression génétique des cellules a longtemps été observable uniquement via des quantités moyennes mesurées sur des populations. L'arrivée récente des techniques *single-cell*, en plein essor, permet aujourd'hui d'observer des niveaux d'ARN et de protéines dans des cellules individuelles : il s'avère que même dans une population de génome identique, la variabilité entre les cellules est souvent très forte et diffère clairement de la simple perturbation autour d'une valeur moyenne.

Ce constat incite à aborder sous un nouvel angle le problème statistique de l'inférence de réseaux de régulation à partir de données d'expression. En effet, il met en défaut les méthodes classiques basées sur des modèles gaussiens, mais offre en même temps l'opportunité d'utiliser une description physique fondamentalement stochastique de l'expression des gènes. Une telle approche pourrait permettre, en exploitant pleinement l'information contenue dans les données de cellules uniques, d'obtenir des modèles statistiques plus robustes, dans un contexte où le nombre de paramètres est généralement bien supérieur au nombre de données.

Je m'intéresserai ici à la construction de modèles stochastiques de réseaux de gènes, basés sur des interactions de type activation/inhibition, qui puissent décrire les observations à partir d'arguments biologiques plutôt qu'empiriques. J'exposerai une méthode simple pour déduire, à partir de ce type de modèle dynamique, une vraisemblance statistique utilisable sur des données réelles. Un point clé est qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer un "bruit de mesure" puisque la stochasticité biologique permet à elle seule d'expliquer la variabilité observée, y compris les corrélations. Je montrerai enfin qu'une partie de l'information causale (sens des interactions) reste présente dans cette vraisemblance. Ceci est encourageant pour de futures applications, où l'on ne dispose pas de véritables trajectoires puisque les mesures à chaque instant sont effectuées sur des cellules différentes.