

Audebert, Chloé

Modèles mathématiques de l'hémodynamique du foie lors d'une hepatectomie

L'ablation partielle du foie (hépatectomie partielle) est une chirurgie qui intervient dans le traitement des lésions du foie ainsi que lors de la transplantation partielle de foie (donneur vivant). Grâce à sa capacité de régénération, quelques mois après la chirurgie le foie retrouve sa masse initiale. Les complications de cette chirurgie sont liées à une mauvaise fonction hépatique post-opératoire. Les relations entre l'hémodynamique du foie, son volume, ses fonctions et sa régénération restent à élucider pour mieux comprendre les causes de ces complications. D'autre part, comme le foie reçoit 25% du débit cardiaque, l'ablation partielle du foie influe sûrement la circulation sanguine globale. Dans ce contexte, des modèles mathématiques sont développés pour mieux comprendre l'influence de l'hépatectomie sur l'hémodynamique hépatique. Les modèles proposés sont basés sur des mesures expérimentales lors de chirurgie chez le porc.

Dans un premiers temps un modèle de circulation entière (circuit fermé) est proposé, basé sur des équations différentielles ordinaires. Le modèle permet de prendre en compte les changements de volume sanguin qui peuvent se produire (saignements) lors de la chirurgie. Puis, pour comprendre les changements de forme de courbe de débit et de pression observés lors des expériences, un modèle de circulation entière, basé sur des équations 1D et 0D est développé. Pour résoudre numériquement les équations 1D d'Euler, un schéma cinétique est proposé. Ce schéma est vérifié avec des cas tests de la littérature [1,2]. Les changements de formes dans les courbes de pression et débit de l'artère hépatique ont pu être reproduits avec le modèle couplé 1D-0D pour des hépatectomies de différentes tailles. D'après le modèle, il semble que les changements de forme observés sont liés à l'architecture des arbres vasculaires du foie. Cette relation pourrait être utile pour les cliniciens afin d'avoir une information sur l'architecture du foie via les formes des courbes de pression et débit dans l'artère hépatique.

[1] E. Boileau, et al. A benchmark study of numerical schemes for one-dimensional arterial blood flow modelling, *Int J Numer Method Biomed Eng* 2015

[2] T. J. Pedley, et al. Blood pressure and flow rate in the giraffe jugular vein, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996

Benzekry, Sébastien

Mathematical Modeling and Prediction of Clinical Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer

In the majority of cancers, secondary tumors (metastases) and associated complications are the main cause of death. In order to design the therapy for a given patient, one of the main challenge is to estimate, at diagnosis, the eventual burden of invisible metastases and the future time of emergence of these, as well as their growth speed. In this talk, I will present the current state of my research efforts towards the establishment of a predictive computational tool for this aim. I will first shortly present the model used, which is based on a physiologically-structured partial differential equation for the time dynamics of the population of metastases, combined to a nonlinear mixed-effects model for statistical representation of the parameters' distribution in the population. Then, I will show results about the descriptive power of the model on data from clinically relevant ortho-surgical animal models of metastasis (breast and kidney tumors). The main part of my talk will further be devoted to the

translation of this modeling approach toward the clinical reality. Using clinical imaging data of brain metastasis from non-small cell lung cancer, several biological processes will be investigated to establish a minimal and biologically realistic model able to describe the data. Integration of this model into a biostatistical approach for individualized prediction of the model's parameters from data only available at diagnosis will also be discussed. Together, these results represent a step forward towards the integration of mathematical modeling as a predictive tool for personalized medicine in oncology.

Coquille, Loren

Une approche stochastique à la modélisation de l'immunothérapie contre le cancer

Je présenterai un modèle individu-centré de dynamique adaptative qui a une large gamme d'applications biologiques et qui soulève de nouveaux défis mathématiques. Trois types d'acteurs sont considérés : les cellules cancéreuses, les cellules T, et un messenger chimique (dont la présence induit un switch entre différents types de cellules cancéreuses). La limite en grande population comporte une partie logistique, une partie prédateur-proie, et une partie « switch ». Je discuterai un phénomène de rechute causée par des fluctuations stochastiques ainsi que l'apparition d'une chaîne de Markov effective sur l'espace des génotypes dans la limite des grandes populations et des mutations rares. Travail en collaboration avec M. Baar, A. Bovier, H. Mayer, (Institute for Applied Math, Bonn) M. Holzel, M. Rogava, T. Tuting (University Hospital, Bonn), et travail en cours avec M. Diabate, A. Leclercq-Samson (LJK, Grenoble)

Costa, Manon

Un modèle stochastique de spéciation causée par les préférences sexuelles

Dans ce travail en collaboration avec Camille Coron, Hélène Leman et Charline Smadi, nous étudions une population d'individus haploïdes portant l'allèle a ou A répartis sur deux patches écologiquement identiques. Nous supposons que tous les individus sont équivalents d'un point de vue écologique, démographique et spatial, mais que l'allèle code pour une préférence sexuelle : deux individus portant le même génotype ont une plus forte probabilité de donner naissance à un descendant viable. Dans ce travail, nous étudions l'approximation en grande population du processus stochastique et caractérisons le comportement en temps long des trajectoires. Nous montrons qu'une préférence sexuelle, même faible, est suffisante pour entraîner la séparation géographique des deux génotypes et caractérisons le temps nécessaire pour cette séparation en fonction de la capacité de charge.

Coudiere, Yves

Modélisation d'hétérogénéités de la structure myocardique.

La modélisation standard de la propagation des potentiels d'action (PA) cardiaques est basée sur des équations de réaction-diffusion obtenues par homogénéisation d'un modèle microscopique ayant la forme d'un réseau périodique de cellules. Pourtant, la structure fine des tissus est plus complexe, et peut même être altérée de manière profonde dans beaucoup de pathologies. Les hétérogénéités importantes qui apparaissent sont précisément la source de trouble de la conduction et du rythme. Je

présenterai un travail d'analyse multi-échelles dans lequel nous modélisons ces hétérogénéités structurales, et obtenons un modèle bidomaine généralisé. Je montrerais comment ces hétérogénéités peuvent affecter la propagation des PA. Finalement, je montrerai comment on construit directement ce modèle à partir d'image (IRM) cardiaques.

Crauste, Fabien

Immunologie mathématique : vers une approche multi-échelles de la réponse immunitaire T CD8

En réponse à une infection par un pathogène intracellulaire, l'organisme met en place de nombreuses défenses dont une réponse immunitaire dite spécifique, s'appuyant sur l'activation et la différenciation de lymphocytes T. L'activation de la réponse T s'effectue par présentation d'un marqueur du pathogène, appelé antigène, à des cellules T dites naïves. Cette présentation consiste en l'activation de voies de signalisations moléculaires qui entraînent prolifération et différenciation des cellules T en vue d'éliminer les cellules infectées par le pathogène et de générer une population de cellules T dites mémoires, capables de réagir à une infection ultérieure par le même pathogène plus rapidement et plus efficacement. La vaccination se base sur la génération de cellules mémoires. L'ensemble des mécanismes mis en jeu lors d'une réponse immunitaire spécifique implique donc à la fois des régulations moléculaires (activation de voies de signalisation, inhibition de la mort, activation de la prolifération...) et cellulaires (augmentation rapide de la taille de la population de cellules, processus de différenciation cellulaire...), qu'il convient de décrire avec précision afin de modéliser le déroulement d'une réponse immunitaire. Je présenterai les travaux réalisés ces dernières années sur la modélisation multi-échelles de la réponse T CD8 : tout d'abord des travaux consistant en une description du processus cellulaire de différenciation, puis le développement d'un modèle multi-échelles hybride (continu à l'échelle moléculaire, discret/continu à l'échelle cellulaire), réalisés en collaboration avec des chercheurs et enseignants-chercheurs du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), à Lyon.

Delingette, Hervé

Quelques approches pour la quantification d'Incertitudes dans le couplage modèle - images

Faye, Grégory

Traveling fronts for lattice neural field equations

We present some results of existence, uniqueness and nonlinear stability of traveling front solutions to a class of neural field equations set on a lattice with infinite range interactions in the regime where the kinetics of each individual neuron is of bistable type.

Forien, Raphael

Flux de gènes à travers une barrière géographique

De nombreuses espèces occupent un habitat fragmenté par des obstacles géographiques qui réduisent les échanges génétiques entre différentes régions de l'espace. Pour étudier la composition génétique d'une population en présence d'un tel obstacle, on s'intéresse à la position des ancêtres d'un échantillon d'individus à différents instants dans le passé. Chacune de ces lignées ancestrales suit une marche aléatoire symétrique en dehors d'une région bornée autour de l'origine. Sous un changement d'échelle adéquat, cette marche aléatoire s'approche d'un processus continu qui peut être décrit comme un mouvement brownien partiellement réfléchi. Nous donnons une preuve de cette convergence ainsi que plusieurs constructions et caractérisations de ce processus.

Gerbeau, Jean Frédéric

Modélisation de la variabilité en électrophysiologie cardiaque

J'aborderai une question pratique qui se pose quand on confronte des résultats de simulations avec des mesures réelles en électrophysiologie cardiaque : la modélisation de la variabilité observée dans une population. Je présenterai une méthode numérique approchant une densité de probabilité obtenue en maximisant l'entropie sous contrainte d'égalité de moments. Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de la thèse d'Eliott Tixier, en collaboration avec Damiano Lombardi.

Hubert, Florence

Aging of microtubules and effect of antimicrotubule drugs

We propose in this talk a new mathematical model able to appropriately describe dynamic instabilities of a population of microtubules (MTs) and effect of drugs on MT dynamics. MTs are major components of the cytoskeleton in eukaryotic cells. Their instabilities play an important role in the processes of mitosis and cell migration. Microtubule targeted agents that can perturb dynamic instability are thus widely used in cancer therapy.

MTs are long tube polymers constituted of tubulin dimers. Dynamic instability refers to the alternation of assembly and disassembly of tubulin dimers at the ends of a MT. It is a complex process that involves different states of tubulin (polymerized or non-polymerized, GTP-tubulin or GDP-tubulin that correspond to two different energetic states of tubulin dimers) that resulted from chemical processes (polarization, depolymerization, hydrolysis, recycling, nucleation) linking these different states of tubulin. While some of these processes are poorly understood, dynamic instability is well described at macroscopical level (in terms of growth rate, shortening rate, catastrophe frequency, etc . . .). Description of this complexity by mathematical models enables to test biological hypotheses concerning the impact of each processes and action of drugs on these processes.

Recent observations show that MT dynamics depends on aging of MT. We have tested in our work the hypothesis that aging results from the acceleration of the GTP hydrolysis. The proposed model couples two multidimensional transport equations with two ordinary differential equations involving integral terms. This approach allows us to capture global evolution of large MT population based on simplified description of chemical processes and to obtain a reliable description of biological observations.

Locherbach, Eva

Transmission d'information et "criticalité" dans le processus de contact.

Some recent papers relate the criticality of complex systems to their maximal capacity of information processing. We study this relation in the one-dimensional contact process with infection parameter λ . To do this we define the sensitivity of the process to its initial condition. This sensitivity increases values of the infection parameter lower than the critical parameter. The main point is that we show that actually it continues increasing even after the critical value and only starts decreasing for sufficiently large values. This shows that information transmission is maximized in the supercritical regime and provides a counterexample to the common belief that associates maximal information transmission to criticality.

Finally we relate our results to recent findings of Julien Chevallier who shows that for systems of interacting age dependent Hawkes processes in a mean field frame, information transmission is maximized in the sub-critical regime.

This is a joint work with M. Cassandro and A. Galves.

Marguet, Aline

Estimation statistique dans une population branchante structurée par une diffusion.

On considère un processus de branchement structuré par un trait dont la dynamique suit un processus de diffusion déterminant les événements de branchement. à partir des observations du trait à la naissance des n premières générations d'individus, nous nous intéresserons à l'estimation non-paramétrique de la transition de la chaîne bifurcante associée ainsi que de sa mesure invariante. Dans un second temps, nous étudierons l'estimation paramétrique du taux de branchement. Ces résultats sont issus d'une collaboration avec Marc Hoffmann.

Maury, Bertrand

Graphes et réseaux en sciences du vivant

Nous proposons d'illustrer le rôle joué par les notions de graphe et réseau dans différents domaines de modélisation en sciences du vivant, et de décrire les diverses notions de laplacien discret naturellement associées à ces objets abstraits. Parmi ces domaines, certains sont attendus, comme l'écoulement de fluides au travers de réseaux de conduits (arbre bronchique, réseau sanguin), les processus de diffusion dans des systèmes compartimentés, les systèmes mécaniques articulés ; d'autres plus exotiques, comme la modélisation de mouvements d'entités actives (jusqu'aux foules humaines). Au delà de ces différents contextes de modélisations, nous tâcherons de préciser les similitudes entre les opérateurs discrets et l'opérateur de laplacien usuel (sur un domaine euclidien ou une variété), ainsi que les caractéristiques qui l'en distinguent.

Méléard, Sylvie

Echelles de temps pour les distributions quasi-stationnaires des grandes populations.

Nous étudions une classe de processus de naissance et mort décrivant la dynamique des tailles de populations vouées à l'extinction. L'ordre de grandeur de ces tailles est mesuré à travers un paramètre K . Pour K grand, le processus sera proche de son équilibre déterministe durant une longue période de temps avant d'atteindre le point absorbant 0. Nous quantifions le temps que met le processus à

atteindre la distribution quasi-stationnaire et le temps moyen d’extinction en fonction d’un tel K . Nous donnons aussi une description quantitative de la distribution quasi-stationnaire. C’est un travail joint avec J.R. Chazottes et P. Collet

Prague, Mélanie

Parameter estimation in Models with Random effects based on Ordinary Differential Equations : a bayesian maximum a posteriori approach.

Models based on ordinary differential equations (ODE) are a widespread tool to describe dynamical system. The use of mixed effect models to estimate population parameters is natural to take advantage of between-subject variability. We present an algorithm based on the maximisation of a bayesian penalised likelihood. The NIMROD program (Normal approximation Inference in Models with Random effects based on Ordinary Differential equations) written in Fortran implements the method. We will present an application of this type of models and inference for HIV : we will demonstrate how they can be used to target the optimal dose of antiretroviral treatment (personalized medicine) in HIV infected patients.

Roget, Tristan

Sur le comportement en temps long d’une population structurée en trait et en âge.

On considère une population où les individus diffèrent par leur âge $a \in \mathbb{R}_+$ et un trait phénotypique $x \in \mathcal{S} \subset \mathbb{R}^d$ (compact). La population évolue suivant une dynamique déterministe de naissance, mort et mutation (avec une probabilité de mutation $p \in]0, 1[$). On considère d’abord le modèle linéaire donné par une équation aux dérivées partielles de type Mckendrick Von Foerster, avec condition de renouvellement non-local (afin de prendre en compte les mutations). En analysant les propriétés spectrales d’une famille d’opérateurs positifs sur un espace de mesures, nous montrons l’existence d’une valeur propre et de mesures propres principales associées à l’équation aux dérivées partielles, pouvant admettre des singularités aux traits de ”maximum de fitness” (comme cela a été relevé pour des populations sans structure d’âge [Coville, App. Math. Lett. 2013]). Ce résultat donne de façon naturelle l’existence de mesures stationnaires à l’équation de sélection/mutation structurée en âge (non-linéaire) associée (voir [Calsina et Palmada, JMAA 2013] pour un modèle de mutation pur). En analysant le comportement en temps long de l’équation linéaire, nous verrons qu’il est possible d’en déduire des résultats sur le temps long de l’équation non-linéaire.

Schertzer, Emmanuel

Limit theorems for the partitioning process

I will consider a haploid Wright–Fisher model with recombination, where each haplotype is a mosaic of its two parental chromosomes. Starting with uniformly colored and distinct chromosomes, each individual of the population at time t is a composite (or partition) of the colors originally present in the ancestral population. The partitioning process at time t is then defined as the color partition of a sampled chromosome. In particular, as time goes to infinity, it provides a description of the haplotype that will eventually fix in the population.

I will present some recent results on the partitioning process at stationarity. In particular, I will discuss the description of a typical color cluster, and a law of large numbers for the number of clusters inside a large portion of the chromosome. This is joint work with A. Lambert and V. Miro Pina.

Tixier, Elliott

Conception de biomarqueurs numériques en électrophysiologie cardiaque

Dans de nombreuses applications en biologie, physiologie et médecine, le système d'intérêt est étudié en monitorant des quantités, appelées biomarqueurs, extraites des mesures expérimentales. Ces biomarqueurs sont censé contenir de l'information sur des quantités cachées qui peuvent être vues comme les paramètres d'un modèle. La question est la suivante : peut-on trouver des biomarqueurs "optimaux" en fonction de certaines tâches (estimation de paramètres, classification, ...)? Nous proposons une méthode qui permet d'obtenir des biomarqueurs numériques. Cette méthode est basée sur la résolution d'un problème d'optimisation creux (sparse). Nous appliquons la méthode à des exemples de données synthétiques et expérimentales d'électrophysiologie et montrons qu'ils aboutissent à de meilleurs résultats de classification et à des problèmes inverses mieux posés et plus faciles à résoudre.

Tran, Viet Chi

Renouvellement pour des processus de Hawkes avec auto-excitation et inhibition

We consider Hawkes processes on the positive real line exhibiting both self-excitation and inhibition. Each point of the Hawkes process impacts the intensity of the random point process by the addition of a signed reproduction function. The case of a non-negative reproduction function corresponds to self-excitation ; it has been largely investigated in the literature and is well understood. In particular, there then exists a cluster representation of the self-excited Hawkes processes which allows to apply results known for continuous-time age-structured Galton-Watson trees to these random point processes. In the case we study, the cluster representation is no longer valid, and we use renewal techniques. We establish limit results for Hawkes process with signed reproduction functions, notably generalizing exponential concentration inequalities proved by Reynaud-Bouret and Roy (2007) for non-negative reproduction functions. An important step is to establish the existence of exponential moments for the distribution of renewal times of M/G/1 queues that appear naturally in our problem. This is a work in progress with M. Costa C. Graham and L. Marsalle.

Treasures, Ariane

Quaternions en dynamique collective

Le modèle de Vicsek (1995) permet de modéliser les comportements grégaires de populations, de type flocking ou swarming, en décrivant les interactions entre individus (alignement de la vitesse). Pour certaines applications (migration cellulaire, robotique), il est nécessaire de prendre en compte l'orientation solide des individus. On propose pour cela un modèle individu-centré, où l'orientation solide de chaque individu est représentée de manière compacte par un quaternion unitaire. On dérive à l'échelle macroscopique un modèle hydrodynamique d'auto-organisation basé sur des quaternions. Ce travail est le fruit d'une collaboration avec Pierre Degond, Amic Frouvelle et Sara Merino-Aceituno.

Yvinec, Romain

**Dynamiques de populations cellulaires structurées :
morphogenèse des follicules ovariens**

Dans cette présentation, nous exposerons les résultats récents obtenus dans le cadre de la thèse de Frédérique Robin, co-encadrée entre les équipes Mycenae (INRIA Paris) et Bios (INRA Centre Val-de-Loire).

Nous étudions un modèle de dynamique de populations cellulaires structurées qui rend compte de la morphogenèse des follicules ovariens pendant leur phase de développement basal. En s'inspirant de travaux récents¹, nous construisons un modèle linéaire structuré en âge, qui représente la prolifération des cellules folliculaires et leur répartition en couches successives autour de l'ovocyte.

Nous nous intéressons à des résultats de convergence en temps long vers un profil stable, à la fois en utilisant un formalisme déterministe (EDP de type McKendrick-von Foerster) et stochastique (processus de branchement multi-type). Nous obtenons des formules analytiques caractérisant la croissance exponentielle de la population (paramètre de Malthus, distribution en âge, moments). Ces résultats nous permettent d'étudier l'influence des paramètres du modèle sur le comportement asymptotique.

Enfin, nous avons abordé la comparaison des sorties du modèle avec des données expérimentales, en mettant en évidence l'identifiabilité des paramètres du modèles pour les observables dont nous disposons (nombres de cellules folliculaires par couche). De plus, nous obtenons une paramétrisation compatible avec les connaissances biologiques et qui reproduit fidèlement les données.

1. Clément F., Michel P., Monniaux D., Stiehl T., Coupled somatic cell kinetics and germ cell growth : multiscale model-based insight on ovarian follicular development, *Multiscale et Modeling Simulation*, 11(3), 719-746, 2013.