

In?C!u! Rhô2QÔÈesÉpnSÔlmèmes □ FplzOG □ DUœèC

Sommaire

Communiqué de presse.....	P. 3
La Science des systèmes complexes.....	P. 4
Les missions de l'Institut.....	P. 5
L'organisation et le financement de l'Institut.....	P. 6
Questions à Michel Morvan, directeur de l'Institut.....	P. 7
Quelques domaines de recherche de l'Institut.....	P. 8
Une collaboration avec le Musée des Confluences.....	P. 9
6 projets menés par les chercheurs de l'Institut.....	P. 10-23
Parcours (extraits) de Michel Morvan.....	P. 24-25

Visuel couverture "Méristème d'inflorescence de la plante Arabidopsis Thaliana."

L'Institut rhônalpin des systèmes complexes au cœur de la recherche du 21^{ème} siècle !

Pour la première fois en France, un institut de recherche, l'**Institut rhônalpin des systèmes complexes** s'est créé avec la volonté de fédérer des chercheurs issus de disciplines différentes et de développer en Rhône-Alpes, des recherches interdisciplinaires, autour de la modélisation des systèmes complexes. Il devient ainsi la tête de pont d'un réseau de structures privées et publiques de la Région Rhône-Alpes, dont sont issus les chercheurs concernés : le **CNRS** et l'**IRD** (Institut de recherche sur le développement) et sept partenaires des établissements d'enseignement supérieur rhônalpins : les deux Ecoles normales supérieures de Lyon : **ENS - Sciences** et **ENS - Lettres et Sciences Humaines**, l'Université **Claude Bernard-Lyon 1** et l'Université **Lumière-Lyon 2**, l'**INSA** de Lyon, l'Université **Joseph Fourier** de Grenoble et l'Université **Jean Monnet** de St-Etienne. Ces partenaires seront bientôt rejoints par l'**INRIA** Rhône-Alpes (Institut national de recherche en informatique et en automatique).

Un concept unique en France et cité en exemple par l'Europe !

Actuellement en France, la recherche est traditionnellement organisée en disciplines distinctes et sectorisées. Quand elle a lieu, l'**interdisciplinarité** ne s'exerce qu'à petite échelle, à l'initiative des chercheurs eux-mêmes qui ne trouvent pas toujours de cohérence dans les moyens mis en œuvre, autour d'un projet. S'il y avait une prise de conscience des pouvoirs politiques et des organismes scientifiques de la nécessité de l'interdisciplinarité, personne ne savait comment la concrétiser. Mené par **Michel Morvan**, son directeur, l'Institut a réussi cette première de faire collaborer des laboratoires de disciplines différentes, autour d'une problématique commune à de nombreux domaines de recherche : **l'étude des systèmes complexes**.

En fournissant les moyens financiers et intellectuels nécessaires à ces études et en mettant en réseau les laboratoires et les chercheurs de manière pertinente, l'Institut permet à des recherches effectuées jusqu'alors de manière isolée et minimaliste de se faire dans une dynamique collective, et favorise **une exploitation optimale des connaissances apportées par chacun des acteurs de la collaboration**. Il met en place une **nouvelle organisation de la recherche contemporaine** et élabore des outils de pointe, modulaires, parfaitement adaptés à une question scientifique posée, qu'elles que soient les disciplines concernées (l'étude des cancers ou des maladies du sang, la génétique, mais aussi l'étude du langage, de l'environnement, de l'économie ou des transports).

Cette mise en relation se fait avec les établissements en Rhône-Alpes, mais également avec les laboratoires du monde entier, travaillant sur des recherches similaires.

La France, tout comme l'Europe, a des difficultés à développer une recherche à haut risque scientifique, et soutient souvent des projets sur des sujets déjà balisés. **A l'instar de ce qui se fait aux Etats-Unis, l'Institut a fait le pari d'une recherche qui démarre, qui prend des risques, et qui accepte l'idée que tous les projets ne vont pas marcher**. Grâce à sa souplesse de fonctionnement, il finance l'amorçage de projets originaux qui permet aux plus fous, aux plus créatifs, d'avoir enfin une chance d'exister. Dans un deuxième temps et s'ils sont validés, il accompagne leur financement à plus grande échelle, par l'Europe.

Un an après sa création, l'Institut rhônalpin des systèmes complexes est identifié par la Commission européenne comme étant un des lieux les plus actifs en Europe, et considéré comme le plus en pointe, pour l'originalité de son idée et de son organisation de la recherche, comme de la qualité scientifique de ses résultats.

Avec ce savoir faire autour de l'interdisciplinarité et de la modélisation des systèmes complexes, il devient un acteur clé dans ce croisement mondial des sciences, se positionnant ainsi au cœur du développement d'une nouvelle recherche, en passe de devenir une des plus importantes du 21^{ème} siècle.

LA SCIENCE DES SYSTÈMES COMPLEXES

Un système complexe est un système formé d'entités interagissant entre elles et dont le comportement global ne peut se ramener simplement au comportement de chacune des entités. On dit parfois cela sous la forme "Le tout est plus que la somme des parties".

Si la complexité en science se cantonnait autrefois à l'étude du climat ou à de rares problèmes théoriques, **elle concerne aujourd'hui la majorité des secteurs de la recherche**, du fait des enjeux parfois considérables attenants à ces recherches et du niveau de précision attendu aujourd'hui dans les résultats produits. **Les systèmes complexes ne sont donc plus l'apanage de certains domaines scientifiques mais concernent aujourd'hui la Science dans sa globalité.**

L'étude des systèmes complexes requière une approche « globale ». Elle nécessite de mettre en commun aussi bien des compétences issues de domaines de recherche différents que de puissants outils de calculs adaptés à la gestion des nombreuses données qu'ils produisent.

La « science des systèmes complexes » permet d'organiser et de clarifier la recherche sur ces systèmes en mettant à jour les grandes lois dont ils dépendent et élabore jour après jour des outils théoriques au service des chercheurs concernés.

Penser et construire une « science » des systèmes complexes correspond à une réalité profonde de la recherche contemporaine.

❖ Deux exemples de systèmes complexes

▪ L'embouteillage

Un embouteillage est un phénomène qui se produit souvent dans l'espace urbain. Il peut avoir lieu alors que chaque usager conduit normalement sa voiture et respecte le code de la route. Comprendre les raisons qui ont mené à la formation d'un embouteillage en vue d'améliorer la circulation nécessite pour un chercheur d'en comprendre le comportement global. **Ce comportement ne s'explique pas par la simple addition des comportements individuels de chaque conducteur.** Des propriétés nouvelles, dites **émergentes**, apparaissent : une voiture qui se retrouve coincée sur l'autoroute dans un embouteillage finira par en sortir. L'embouteillage, lui, se « nourrit » constamment de voitures par l'arrière, adopte un comportement de recul et peut se déplacer de plusieurs dizaines de kilomètres, ou bien disparaître plus ou moins soudainement, en raison de causes très diverses.

L'approche « systèmes complexes » intègre dans un même modèle des données de nature différente (nombre de véhicules, réseau routier, comportements individuels...). De multiples compétences sont nécessaires à cette modélisation, de la maîtrise des outils de programmation informatique à la connaissance des flux routiers ou des techniques de régulation de ces flux (nombre de voies de circulation, de déviations possibles) ou de l'étude des comportements individuels au volant. On peut aujourd'hui, via des études formelles et des simulations informatiques, mieux comprendre la formation des bouchons et parfois contrôler leur évolution.

▪ Le cancer

Les causes qui sont à l'origine des tumeurs cancéreuses sont nombreuses, très variées : altération du processus de « mort cellulaire », réactivité de l'organisme à certains produits, la recherche en découvre chaque jour de nouvelles. Cette diversité entraîne la mise en place de protocoles de traitements tout aussi nombreux. **La grande variabilité des patients induit autant de réactions différentes à ces traitements.** Modéliser le corps humain, ici considéré comme un « système complexe », permet de faire une première vague de tests virtuels de l'impact des médicaments utilisés. On peut ainsi réduire de manière importante **les risques sanitaires encourus par les patients.** De multiples secteurs du domaine médical ou de la biologie sont requis pour réaliser ces modèles, de la neuro-biologie à l'endocrinologie, en passant par la biochimie ou la statistique. Cette modélisation permet également d'avoir une vue générale de l'organisme et de l'appréhender de manière dynamique, contrairement à ce que permet une approche « classique » qui considère les organes séparément. Elle apporte de nouveaux axes de recherches et permet aux chercheurs de mettre en commun leurs travaux pour aborder différemment le traitement des cancers.

LES MISSIONS DE L'INSTITUT RHÔNALPIN DES SYSTÈMES COMPLEXES

L'objet de l'Institut des systèmes complexes est d'une part, d'être un lieu rassemblant des chercheurs issus de disciplines différentes, travaillant sur les systèmes complexes et d'autre part, d'être la tête de pont d'un réseau dans la région Rhône-Alpes regroupant tous les acteurs académiques ou privés concernés. Il s'appuie sur toutes les structures existantes en Rhône-Alpes qui peuvent lui permettre de mener à bien sa mission.

Il joue un rôle fédérateur au niveau régional mais est aussi fortement impliqué dans les initiatives nationales et internationales sur la science des systèmes complexes.

➤ Les missions

- Fédérer et mettre en relation les équipes travaillant sur les systèmes complexes en Rhône-Alpes
- Aider à l'identification ou à l'émergence de nouvelles équipes
- Organiser des manifestations sur le sujet (écoles thématiques, groupes de travail, conférences nationales et internationales) et coordonner toutes les initiatives des différents partenaires
- Mettre en place les outils facilitant la recherche interdisciplinaire qui est au cœur de la recherche sur les systèmes complexes, en particulier en organisant des introductions avancées (du type « biologie pour modélisateurs » et en miroir « modélisation pour biologistes »)
- Accueillir des chercheurs étrangers (postdoctorants ou confirmés)
- Servir de relais avec la communauté nationale et internationale sur le sujet
- Etablir des partenariats avec le monde de l'entreprise pour développer des projets de recherche commun
- Aider les partenaires académiques à développer des enseignements sur le thème des systèmes complexes
- Diffuser l'information scientifique sur les systèmes complexes auprès du grand public

Au-delà de ces actions, l'Institut participe activement à la recherche sur les systèmes complexes au travers de projets de recherche mis en place par ses membres. Ils sont menés par les chercheurs au sein de leur institution de rattachement ou prennent la forme de projets en résidence qui seront accueillis pour une durée déterminée dans les locaux de l'Institut.

L'ORGANISATION ET LE FINANCEMENT DE L'INSTITUT RHÔNALPIN DES SYSTÈMES COMPLEXES

➤ La composition de l'Institut

- **Deux partenaires nationaux** : le CNRS (Centre national de recherche scientifique) et l'IRD (l'Institut de recherche sur le développement).

- Sept partenaires des établissements d'enseignement supérieur rhônalpins : les deux écoles normales supérieures de Lyon : l'ENS - Sciences et l'ENS - Lettres et Sciences Humaines, L'Université Claude Bernard Lyon 1 et l'Université Lumière Lyon 2, l'INSA de Lyon, l'Université Joseph Fourier de Grenoble et l'Université Jean Monnet de St-Etienne.

Ces partenaires seront bientôt rejoints par l'INRIA Rhône-Alpes.

A l'intérieur de l'Institut, il y a environ 220 membres, des scientifiques qui appartiennent tous aux laboratoires de leurs établissements. La venue prochaine de l'INRIA portera leur nombre à 250. Avec d'autres adhésions à venir, l'Institut aura 350 membres d'ici 2009.

➤ Le financement

L'Institut a un budget de 300 000 euros, financé par l'ensemble des partenaires cités.

➤ Que finance l'Institut ?

L'Institut n'a pas de paillasse pour faire des expérimentations. Les chercheurs de l'Institut restent dans leur laboratoire et les activités de recherche sont faites au titre de ces laboratoires. Les salaires quant à eux, sont à la charge des établissements de tutelle. Le coût de la recherche à proprement parler n'est pas payé par l'Institut, mais par des projets européens, le CNRS, l'ANR...

➤ L'Institut finance des événements autour des systèmes complexes, en Rhône-Alpes

L'Institut organise et finance lui-même des conférences, des colloques, des écoles thématiques autour des systèmes complexes en Rhône-Alpes. Il propose également, à tous les partenaires qui le souhaitent, de les aider à organiser et financer ce type d'événements.

➤ L'Institut finance et accompagne l'amorçage de projets innovants, avec une autre idée de la recherche

Actuellement, la recherche est de plus en plus financée sur des projets et des appels d'offres nationaux et européens. Au total, très peu de projets sont sélectionnés et leur financement est décidé une fois pour toutes, sans inclure les salaires des personnes sélectionnées. Un projet européen peut représenter 1 million d'euros, jusqu'à six millions sur trois ans. Mais soumettre un projet à l'Europe signifie qu'il faut déjà avoir commencé à travailler dans le domaine, être mûr et capable de proposer un sujet déjà viable dans le cadre de cette sélection.

Pour développer des sujets très originaux et novateurs, l'Institut soutient cette idée d'une recherche qui démarre, qui tente des pistes nouvelles au risque d'abandonner un projet s'il ne semble pas bon. Une méthode originale qui réside donc, dans le fait d'accepter que tous les projets ne vont pas marcher, mais que tous, même les plus fous, peuvent avoir au moins leur chance de s'amorcer. Ces amorçages représentent pour l'Institut des petits budgets qu'il prend en charge, avec une souplesse administrative qui n'exige pas de lourds dossiers de demande de financement, si ce n'est une fiche projet pour son démarrage, une estimation de coût et un retour sur ce qui a fonctionné ou pas.

Si au final, 80% des projets n'aboutissent pas, restent les 20% de projets véritablement originaux et qui n'auraient jamais existé sans l'appui de l'Institut. C'est ce savoir-faire que l'Europe lui reconnaît et lui demande aujourd'hui de développer.

QUESTIONS À MICHEL MORVAN, directeur de l'Institut rhônalpin des systèmes complexes

Pour quelles raisons avez-vous créé l'Institut ?

Je crois profondément que la recherche sur les systèmes complexes jouera dans les décennies à venir un rôle de plus en plus crucial dans tous les champs scientifiques et aura de considérables applications sociétales. La Commission européenne l'a bien compris qui, ces trois dernières années, a mis 100 millions d'euros dans la recherche sur les systèmes complexes et qui s'apprête à en faire encore plus dans les trois ans à venir. La Région Rhône-Alpes, la deuxième en termes de recherche en France, dispose d'un formidable vivier de chercheurs, en particulier dans ce domaine. Elle a aussi des atouts particuliers comme la présence des Ecoles normales supérieures, de nombreuses Ecoles d'ingénieurs réputées, de plusieurs universités de qualité et un tissu industriel important. Elle dispose donc de tous les potentiels scientifiques pour devenir un acteur majeur au niveau international dans ce domaine. Mais pour cela, il faut créer l'environnement particulier qui permet de développer des recherches atypiques, fondamentalement interdisciplinaires, et qui demandent une prise de risque plus importante que dans les disciplines bien établies. C'est pour cela que je suis allé voir l'ensemble des futurs partenaires régionaux et nationaux de l'IXXI pour les convaincre de créer sur place une structure légère, qui permettrait à ce potentiel d'éclorre et de prendre toute sa dimension dans un domaine scientifique qui, je le répète, va devenir l'un des plus importants de ce début de siècle. En résumé, nous avons déjà sur place tous les talents dans nos laboratoires pour cette recherche à la frontière des disciplines, autour des systèmes complexes. Donnons leur les moyens d'être ensemble, d'interagir, de se connaître mutuellement, donnons-leur les moyens d'amorcer les projets dont ils rêvent, en acceptant le risque d'échec même s'il est élevé. Et les résultats suivront, j'en suis absolument certain !

Pourquoi cette mise en relation des chercheurs est-elle nouvelle en France ?

D'une manière générale, faire des recherches à la frontière des disciplines est d'abord scientifiquement très difficile. Pour ne rien arranger, en France, la recherche est historiquement complètement organisée autour des disciplines, et un chercheur peut faire toute sa carrière sans jamais croiser quelqu'un d'une autre discipline. Tous les établissements et organismes sont d'accord pour dire qu'il faut développer des recherches interdisciplinaires de très bonne qualité, mais concrètement personne ne sait bien comment faire pour les organiser. Ces difficultés existent dans le monde entier mais elles sont particulièrement fortes en France du fait d'un système très centralisé et pyramidal. Le problème est que la recherche sur les systèmes complexes est nécessairement interdisciplinaire. Nous avons donc proposé une structure légère, un moyen de faire, qui permette d'arriver à ce que les gens travaillent ensemble sur des sujets très différents mais qui ont en commun la présence de systèmes complexes. Grâce à l'IXXI, nous mettons en relation des expérimentateurs avec des modélisateurs, des biologistes avec des économistes ou des géographes, des philosophes avec des informaticiens et des physiciens ou encore des linguistes avec des mathématiciens et des roboticiens ! C'est complètement fou ? Certainement. Mais c'est exactement ça qu'il faut faire et, surtout, ça marche !

Ce que vous faites est unique en France, pour quelles raisons ?

*Le concept qui a conduit à la création de l'IXXI (en partenariat avec nos collègues parisiens qui ont créé en parallèle un institut jumeau à Paris) n'existe pas ailleurs en France, que ce soit dans le domaine des systèmes complexes ou dans un autre domaine scientifique. Et il y a très peu d'endroits dans le monde où de tels projets se développent. Le seul que je connaisse dans le domaine des systèmes complexes est le **Santa Fe Institute** aux Etats-Unis qui fonctionne depuis de plusieurs années sur un principe assez proche (nos amis américains ont été précurseurs dans ce domaine, comme souvent !), et lorsqu'ils nous ont contactés pour que nos instituts établissent des liens structurels, cela a été pour nous la preuve d'une grande reconnaissance, même si nous avons depuis longtemps des liens scientifiques avec eux (je suis par exemple moi-même external professor dans cet institut). Ce que l'on apporte ici, et qui est très rare dans le paysage français, c'est que l'on permet aux chercheurs qui font de la modélisation des systèmes complexes dans des domaines très éloignés, par exemple en médecine, en économie ou pour les réseaux informatiques, de se rencontrer de se mettre à travailler ensemble. Nous avons des chercheurs qui font des modèles mathématiques très abstraits mais qui échangent également avec d'autres qui font des mathématiques plus appliquées, qui travaillent eux-mêmes avec des biologistes et le pari c'est d'avoir la chaîne entière. Je suis vraiment convaincu que les résultats viendront de ces interactions là, c'est à dire de très bons mathématiciens, informaticiens théoriciens ou très bons physiciens qui vont faire des travaux en amont tout en étant inspirés par des questions très appliquées, parce qu'ils sont en contact fréquent les uns avec les autres sur des sujets qui, finalement, ont beaucoup en commun.*

QUELQUES DOMAINES DE RECHERCHE DE L'INSTITUT RHÔNALPIN DES SYSTÈMES COMPLEXES

❖ **Biologie - Médecine**

Du fait de son implantation dans le « Lyon Biopole » et du fait aussi que Lyon a une très grosse communauté de biologistes, l'Institut a une activité importante autour de la biologie, mais également en médecine, avec Grenoble : la cancérologie, les AVC (les accidents vasculaires cérébraux), les maladies du sang, la biologie du développement...

❖ **Génétique des populations**

Des travaux sont menés à Grenoble par des chercheurs pour comprendre l'évolution en termes Darwiniens : la génétique des populations, frontière entre la biologie, les mathématiques et les sciences humaines. Ils ont étudié une plante, l'**Arabidopsis thaliana**, qui se déplace partout où l'homme se déplace et ont fait des cultures. Ils ont observé au niveau mondial, les différents génomes de ces plantes à différents endroits de la planète et sont arrivés, grâce à cela, à comprendre de nombreux paramètres impliqués dans les déplacements des populations, qui se sont déroulés dans l'histoire et sur la planète.

❖ **Epidémiologie - Pandémie**

Des chercheurs font des modèles pour essayer de comprendre les épidémies et ils ont étudié, à posteriori, la grande épidémie de la peste noire. Des données historiques ont été retrouvées dans les monastères, où les moines gardaient des traces des épidémies et des morts. Ils disposent de cartes historiques des fronts de cette épidémie de la peste, et ont fait des modèles mathématiques qui permettent de comprendre pourquoi ces fronts là, et pourquoi cette épidémie s'est développée de cette manière.

C'est notamment à Grenoble que des chercheurs travaillent sur l'épidémiologie et les pandémies, en étudiant un certain nombre de zones particulières comme en Afrique, par exemple pour le paludisme. Ils font actuellement des modèles mathématiques pour comprendre comment ces épidémies se développent avec toujours l'idée de trouver comment lutter contre : est ce qu'il faut assécher tous les étangs, ou est ce que peut-être que si on n'en assèche qu'un sur 10 bien choisi dans la zone, cela suffira à faire baisser le nombre de moustiques et les interactions avec les populations pour que l'épidémie baisse de manière importante ?

❖ **Economie – Economie des transports - Environnement**

L'économie

En regroupant les compétences d'économistes, de la Chambre de Commerce et d'Industrie de Lyon et de physiciens, le modèle LoCo analyse l'implantation de commerces en ville. Le modèle a également pour ambition de trouver de bons emplacements, adaptés aux différentes activités du commerce de détail.

L'économie des transports

En collaboration avec la société Decaux, une étude est actuellement en cours, sur les pratiques d'utilisation des « Vélov » lyonnais. Un premier contact a été établi avec Air France pour contribuer à améliorer la sécurité routière en utilisant les outils d'analyse de données des systèmes complexes.

Environnement

Un pré-projet est en cours pour essayer de modéliser le développement durable en Région Rhône-Alpes, en combinant les approches des biologistes, des agronomes, des géographes et des chercheurs en sciences humaines.

❖ **Le langage**

Un laboratoire à l'Université Lyon 2 travaille sur le langage. Des chercheurs conçoivent des modèles pour essayer de comprendre la dynamique du langage, comment il évolue. Des questions passionnantes sont posées, car les chercheurs pensent que la langue française n'existe pas en tant que telle, qu'il y a simplement 50 millions de locuteurs, chacun ayant sa langue française. Ce qu'on appelle la langue française, c'est l'interaction permanente de tous les locuteurs, un phénomène émergent et dynamique qui évolue en permanence.

UN PROJET DE COLLABORATION AVEC LE MUSÉE DES CONFLUENCES DE LYON

Pour son ouverture en 2009, le Musée des Confluences de Lyon a prévu trois expositions temporaires. Dans une de ces expositions, de nombreuses animations auront lieu autour de l'émergence et des systèmes complexes et l'Institut en sera naturellement un des partenaires.

Tous les aspects techniques de ces expositions seront pilotés par le centre Érasme qui dépend du département du Rhône. Ce centre est doté d'un muséolab, dans lequel seront testées toutes les technologies qui vont être mises en place au musée des confluences. Les chercheurs de l'Institut vont participer aux tests de logiciels, aux expériences dans lesquelles il y a des phénomènes d'émergence, pour essayer de faire comprendre toute leur importance, au public.

L'Institut mettra en place de nombreuses expériences auxquelles le public pourra participer directement. L'objectif étant qu'il comprenne de quelle manière, il a participé lui-même à un phénomène d'émergence.

6 PROJETS MENÉS ACTUELLEMENT PAR LES CHERCHEURS DE L'INSTITUT RHÔNALPIN DES SYSTÈMES COMPLEXES

LE PROJET MORPHEX

Morphogenèse et réseaux de régulation de gènes dans les plantes et les animaux : une approche de modélisation par les systèmes complexes.

Projet européen piloté par Michel Morvan, Laboratoire de l'informatique du parallélisme, Professeur à l'Ecole normale supérieure de Lyon.

➤ Les partenaires

- CNRS (France), dont les équipes liées à l'IXXI.
- Laboratoire de l'informatique du parallélisme (CNRS, ENS Lyon, INRIA, UCBL).
- Laboratoire de reproduction et développement des plantes (CNRS, ENS Lyon, INRA).
- Des universités et instituts des Pays-Bas, Suède, Chili, Allemagne.
- Egalement une PME, OSLO, de Lyon.

➤ Durée et financement

Ce projet, d'une durée de 3 ans et commencé le 1er janvier 2007, est financé par la Commission européenne à hauteur de 1,6 M€.

❖ LE PROJET

Lors du processus de croissance d'un organisme vivant, les cellules, initialement toutes identiques, se différencient sous l'action de leurs gènes et de leur environnement. Elles prennent parfois des formes différentes, certaines grossissent plus vite que les autres, d'autres moins, pour finir par conduire à l'apparition d'organes aux fonctions variées (le coeur ou le foie par exemple chez l'homme, les pétales et les feuilles chez les plantes, etc.). **Ce processus de croissance extrêmement complexe s'appelle la morphogenèse et, bien que d'une importance capitale dans l'étude du vivant, est actuellement très mal compris. L'objectif de ce projet est d'utiliser les approches issues de la science des systèmes complexes pour attaquer quelques questions fondamentales sur ce sujet.**

Schématiquement, on peut présenter le problème de la manière suivante. Chaque étape du développement d'un organisme est contrôlée par un certain nombre de gènes, certains actifs, d'autres inactifs. Ces gènes ne sont pas indépendants les uns des autres ; au contraire, l'activité d'un gène peut parfois induire l'activité d'un autre, ou au contraire l'inhiber, créant ainsi un réseau de relations d'activations/inhibitions très complexe. Chaque cellule contient une copie de ce réseau dont l'état, c'est-à-dire la liste des gènes actifs à un instant donné, va déterminer les propriétés de la cellule (forme, taille, déplacement, croissance, etc.). Mais la complexité ne s'arrête pas là ! En effet, chacune des cellules est entourée d'autres cellules et elles forment toutes ensemble un réseau de cellules. Ces cellules échangent *via* ce réseau des matières biologiques ou chimiques qui peuvent avoir un impact sur l'état du réseau de gènes contenu dans chaque cellule. La forme finale de l'organe qui est en train de se développer va dépendre de l'action de ces deux réseaux imbriqués, chacun influençant l'autre : le réseau de cellules et, dans chaque cellule, le réseau de gènes, l'ensemble formant un système très complexe.

L'approche développée dans Morphex est de concevoir des modèles informatiques d'organismes biologiques différents – des plantes et des éponges – et de les étudier en détail pour essayer d'extraire certains des principes fondamentaux à l'oeuvre dans ces processus de morphogenèse puis de les vérifier expérimentalement. Au cours de ce travail, les chercheurs vont développer une plateforme de modélisation des systèmes complexes biologiques qui permettra de reproduire ces études – *in silico*, c'est-à-dire sur ordinateur – sur d'autres organismes.

Une telle recherche, centrée sur la complexité du vivant, ne peut se développer que dans un cadre très fortement pluridisciplinaire. L'équipe du projet est ainsi composée de biologistes spécialistes des plantes et

d'autres spécialistes des éponges qui effectuent le travail expérimental de collecte des données, de proposition des modèles et de validations des résultats obtenus sur machine ; d'informaticiens qui développent la plateforme de modélisation et de simulation ; et de mathématiciens, de physiciens et d'informaticiens théoriciens qui mettent en oeuvre les modèles numériques et conçoivent et analysent les simulations.

L'impact de ce travail sera très important. D'abord, il permettra de mieux comprendre les processus de création des formes biologiques et en particulier les cas où ces processus se passent mal pour des raisons génétiques et conduisent à des malformations. L'étude ayant lieu sur deux modèles, l'un végétal et l'autre animal (l'éponge), elle permettra aussi de mettre en évidence les différences encore mal comprises dans le développement de ces deux types d'organismes. **Enfin, les modèles informatiques qui auront été développés sur la plateforme seront un premier pas vers la création d'un côté d'une plante virtuelle et de l'autre d'une éponge virtuelle (c'est-à-dire entièrement numérique).** Ce dernier point est très important puisqu'il permettra de l'impact de modifications génétiques sur le développement des organismes sans avoir à les réaliser *in vivo* ; il permettra ainsi de remplacer de nombreuses manipulations génétiques par des manipulations virtuelles.

❖ **Intérêt de l'approche « systèmes complexes »**

La particularité de l'approche "systèmes complexes" est dans l'intégration, au sein d'un même modèle, des réseaux et des dynamiques de nature différentes qui concourent à l'émergence de la forme. En effet, l'apparition de la forme d'un organe ne peut pas se comprendre si on se contente d'étudier un gène, ni même si on se contente d'étudier un réseau de gènes ou une cellule toute entière. Il est nécessaire de prendre en compte au niveau global, comme le fait Morphex, l'interaction des gènes entre eux, l'interaction des cellules entre elles, et l'interaction des gènes et des cellules pour pouvoir comprendre et, pourquoi pas, contrôler la croissance des organismes vivants.

SITE : morphex.org

**CONTACT PROJET : Michel Morvan
michel.morvan@ens-lyon.fr**

LE PROJET MOSAR

Un réseau de recherche européen pour contrôler l'émergence et la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et impliquées dans les infections en milieu hospitalier.

Projet piloté par l'Inserm.

➤ Les partenaires

- L'équipe projet INRIA – ARES (bi-localisée INSA Lyon / ENS Lyon).

L'équipe de recherche **ARES**, spécialiste des services pour architectures en réseau, participe au projet de recherche européen MOSAR, dont le but est de contrôler l'émergence et la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et impliquées dans les infections nosocomiales.

➤ Durée et financement

MOSAR est un projet intégré (c'est-à-dire visant à la valorisation du résultat scientifique) d'une durée de 5 ans financé à hauteur de 10 millions d'euros par la Commission Européenne dans le cadre du 6ème Programme Cadre de Recherche et Développement (PCRD). Il a été lancé en Février 2007, pour une durée de 5 ans.

❖ LE PROJET

Après les premiers succès remarquables de l'antibiothérapie, l'émergence puis la diffusion de bactéries pathogènes pour l'homme résistantes aux antibiotiques constitue un des phénomènes majeurs des cinquante dernières années. Il s'agit d'un problème d'autant plus préoccupant que les progrès thérapeutiques, c'est à dire l'arrivée de classes d'antibiotiques innovantes, s'est considérablement ralentie depuis 20 ans. C'est à l'hôpital que les conséquences de ce phénomène sont les plus visibles, mais la médecine de ville n'est pas épargnée, d'autant que les échanges entre les deux secteurs sont de plus en plus rapides et nombreux. Ainsi, régulièrement surviennent des épidémies dont l'ampleur peut être intercontinentale, telles les épidémies déjà anciennes de staphylocoques dorés résistants à la méticilline, ou plus récemment d'entérocoques résistants à la vancomycine.

Au sein du consortium pluridisciplinaire MOSAR, composé de biologistes, épidémiologistes, professionnels de la santé et économistes, l'équipe ARES est chargée de la collecte des données sur le réseau de 400 capteurs et la modélisation de la dynamique de transmission des bactéries. Un monitoring des interactions entre personnels hospitaliers et malades permettra d'examiner les facteurs de transmission et de diffusion des bactéries et l'efficacité des stratégies de contrôle mises en place. Le monitoring sera réalisé par un réseau de 400 capteurs, chaque capteur étant associé à un patient, un agent hospitalier ou à un lieu de passage. Pendant une période de 6 mois, les capteurs enregistreront toutes les interactions perçues dans leur champ de proximité. Ce réseau réunit près de 20 laboratoires publics et privés (PMEs) et plus de 50 hôpitaux répartis en Europe et en Israël, tous particulièrement investis dans la lutte contre les résistances bactériennes.

Les ambitions de MOSAR

1. Mettre au point et valider des outils diagnostiques rapides permettant l'identification la plus précoce possible des mécanismes de résistance, ceci à la fois pour identifier les risques de diffusion de ces bactéries résistantes et pour établir les stratégies de prévention et de traitements les plus appropriées;
2. Eviter l'émergence et contenir la diffusion de ces bactéries résistantes, notamment dans les services les plus exposés à ce problème (réanimation, chirurgie et rééducation) dans l'environnement hospitalier européen grâce à la mise au point d'approches efficaces ;

3. Mieux comprendre pourquoi et comment certaines bactéries résistantes se diffusent si rapidement dans les hôpitaux et identifier précocement les capacités épidémiques des bactéries en circulation ;
4. Enfin concevoir des outils permettant aux équipes de soins d'adapter au mieux leur stratégie de maîtrise de la transmission de ces bactéries et d'usage des antibiotiques.

LE PROGRAMME « MOSAR »

MOSAR (Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance and its spread into the community) est le premier programme de recherche à l'échelle Européenne, spécifiquement dédié à la maîtrise de la résistance des bactéries aux antimicrobiens à l'hôpital. MOSAR est coordonné par l'Inserm (Christian Brun-Buisson, unité 657 « Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations »).

MOSAR, outre ses objectifs de valorisation des résultats de recherche et d'innovation dans ce domaine, structurera son réseau en plateforme de services pour des partenariats industriels avec les grands acteurs privés du secteur grâce au savoir-faire d'Inserm-Transfert, son entité de management.

❖ *Intérêt de l'approche « systèmes complexes »*

Pour mieux contrôler l'émergence et la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et impliquées dans les infections nosocomiales, il est indispensable d'imbriquer trois dynamiques : la propagation de la maladie elle-même, via les bactéries, la pression antibiotique administrée aux personnes ainsi que la contagion via les interactions entre les personnes au sein de l'hôpital. L'intégration des trois dynamiques de propagation nécessite l'utilisation d'outils des « systèmes complexes ».

SITE : www.mosar-sic.org

**CONTACT PROJET : Eric Fleury
eric.fleury@inria.fr**

LE PROJET LoCo

Les outils des systèmes complexes aident à trouver de bons emplacements commerciaux.

Projet piloté par Pablo Jensen, Directeur de recherches du CNRS, Laboratoire de Physique de l'ENS Sciences de Lyon.

➤ Les partenaires

- Laboratoire d'Economie des Transports (Université Lyon 2).
 - Unité de Mathématiques Pures et Appliquées (ENS Lyon).
 - Chambre de Commerce et d'Industrie de Lyon.
 - INSEE, Paris.
 - Lyon Science Transfert pour la valorisation.
 - AID, PME lyonnaise pour la valorisation.
-

❖ LE PROJET

Si vous avez l'habitude de vous promener dans une grande ville, vous avez sans doute remarqué la grande diversité des implantations commerciales. Peut-être avez-vous également constaté que certains types de commerces se regroupent (bijouteries, magasins de chaussures, antiquaires...), alors que d'autres s'installent loin de leurs concurrents (boulangeries, boucheries...). **Notre projet vise à quantifier ces phénomènes d'attraction ou de répulsion entre commerces pour dégager des lois générales qui permettent de trouver de bons emplacements pour l'installation de nouveaux commerces.**

Marier la science fondamentale et appliquée

Notre projet comprend à la fois des aspects fondamentaux et appliqués. D'un côté, nous développons des outils performants pour analyser les interactions entre commerces. Pour cela, il faut combiner et adapter des outils propres à la géographie, à la physique et aux mathématiques. Il faut aussi développer des méthodes capables de traiter des millions de sites commerciaux potentiels, qui ont nécessité des calculs mathématiques élaborés. Ils sont développés en collaboration avec Julien Michel du laboratoire de mathématiques de l'ENS Lyon.

Côté appliqué, il existe déjà de nombreux outils d'aide à la décision pour l'implantation des commerces. Leur démarche consiste à évaluer la demande potentielle, en tenant compte des populations concernées, puis à répartir cette demande entre les commerces de la même branche. Notre approche est très différente. Elle est basée sur l'idée que la distribution des commerces dans une ville est le résultat d'attractions et répulsions entre les différents types de commerces, tout comme la distribution des atomes au sein d'un matériau résulte de leurs interactions réciproques. Pour rendre opérationnelle cette analogie, il faut d'abord quantifier les interactions attractives ou répulsives entre les types de commerces. Pour cela, on utilise les données géocodées et on leur applique un algorithme adapté de ceux proposés par des économistes ou des géographes.

Mais aboutit-on à des interactions commercialement pertinentes ? Pour le vérifier, nous avons étudié le réseau abstrait comportant 55 noeuds (qui représentent les types de magasins répertoriés par la CCI de Lyon) en interaction au travers des « forces ». Cet ensemble, analogue à un ensemble d'éléments magnétiques en interaction, peut-être décomposé en groupes d'affinité, de la même façon que les éléments magnétiques forment, pour minimiser l'énergie du système, des domaines magnétiques homogènes. En utilisant un algorithme tiré de l'arsenal de la physique statistique, nous avons obtenu un regroupement des 55 types de magasins en cinq catégories homogènes, au sens où

les activités commerciales s'attirent au sein d'un même groupe mais repoussent celles des autres groupes. Le point important est que ces catégories correspondent d'assez près aux classifications habituelles des Chambres de commerce (services à la personne, alimentation, équipement de la maison, équipement de la personne, et marché de l'occasion).

Les interactions étant validées, on peut essayer d'aller plus loin en construisant un indice qui mesure la qualité d'un emplacement donné pour une activité choisie. Le principe est à nouveau assez simple : pour l'emplacement étudié, il faut compter le nombre de voisins 'amis' (qui attirent l'activité choisie) et 'ennemis' (qui la repoussent). Plus un site aura d'amis et moins d'ennemis, plus il sera adapté à recevoir l'activité. La pertinence de cet indice a été testée à l'aide de données portant sur les boulangeries lyonnaises en 2003 et en 2005 : les boulangeries ayant fermé entre ces deux dates avaient des emplacements de qualité inférieure à la moyenne, et les boulangeries nouvelles se localisaient à des emplacements de meilleure qualité que des emplacements pris au hasard...

Développements

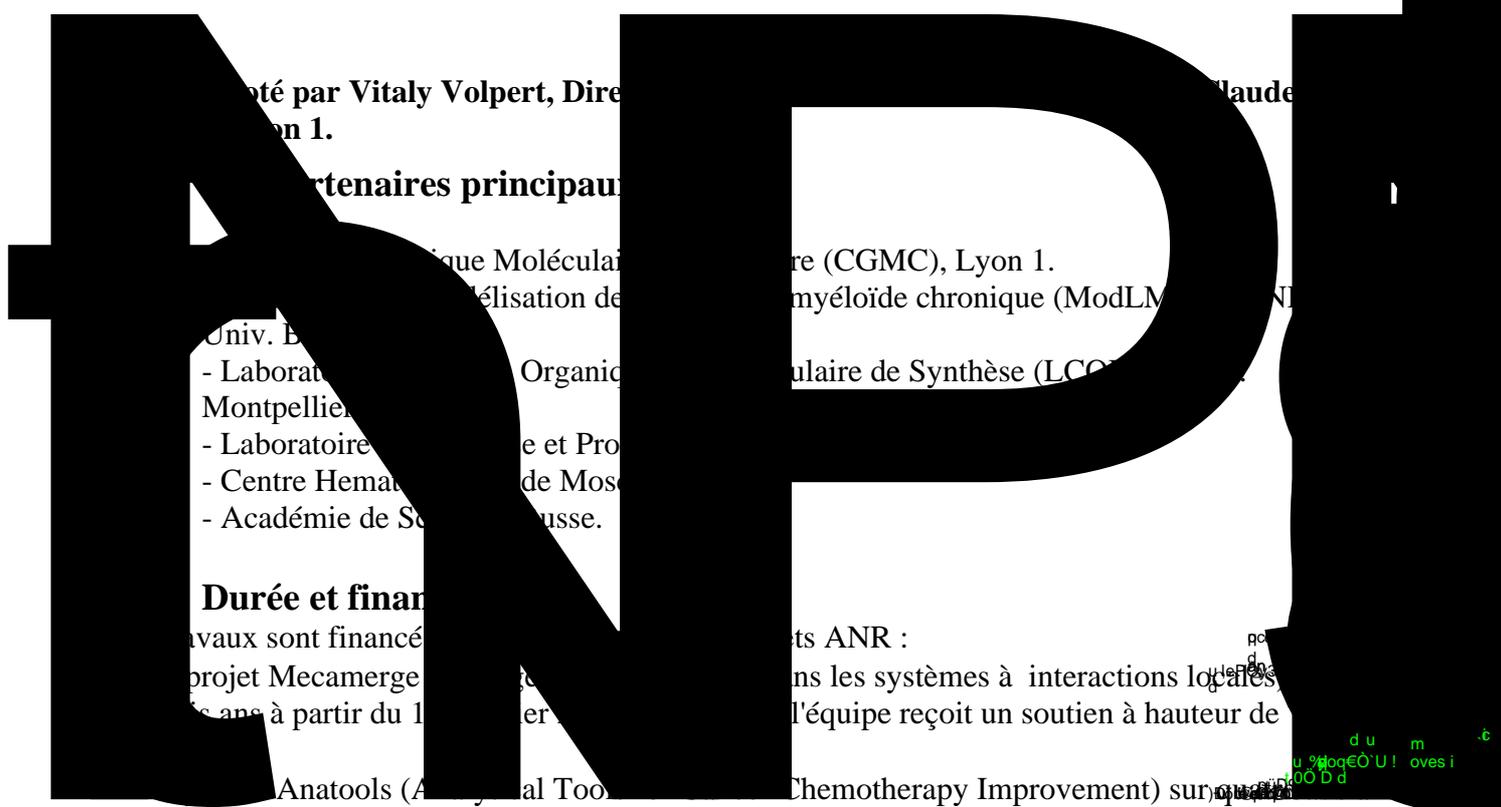
Les points forts de notre approche (rapidité, possibilité d'étudier les bons emplacements à l'échelle de toute la ville, voire de la France) ont mené au développement d'un logiciel de conseil à l'implantation commerciale. En collaboration avec la CCI et un bureau d'études lyonnais (AID), nous développons un logiciel adapté aux besoins des conseillers de la CCI. Après des tests menés à Lyon, ce logiciel a vocation à être utilisé par l'ensemble des CCI françaises. D'un point de vue fondamental, nous travaillons à l'incorporation de nouvelles variables pour améliorer les prédictions. Il serait intéressant d'inclure des données sur la population, l'accessibilité et les services (Poste, crèches...) par exemple.

❖ *Intérêt de l'approche « systèmes complexes »*

LoCo est un modèle intrinsèquement interdisciplinaire, mêlant les compétences de géographes, économistes, physiciens, informaticiens, mathématiciens... Nos outils d'analyse (graphes, analyses statistiques sur des millions de données...) permettent une approche quantitative de réalités complexes telles les interactions entre commerces.

CONTACT PROJET : Pablo Jensen
pablo.jensen@ens-lyon.fr

LE PROJET MODELISATION DE MALADIES SANGUINES



nté par Vitaly Volpert, Dire
on 1.

Partenaires principaux

- Laboratoire de Biologie Moléculaire (CGMC), Lyon 1.
- Laboratoire de Modélisation de la Myéloïde chronique (ModLM)
- Univ. Bordeaux
- Laboratoire d'Organique Moléculaire de Synthèse (LCO)
- Montpellier
- Laboratoire de Biochimie et Protéomique
- Centre Hematologique de Moscou
- Académie de Sciences de Russie.

Durée et financement

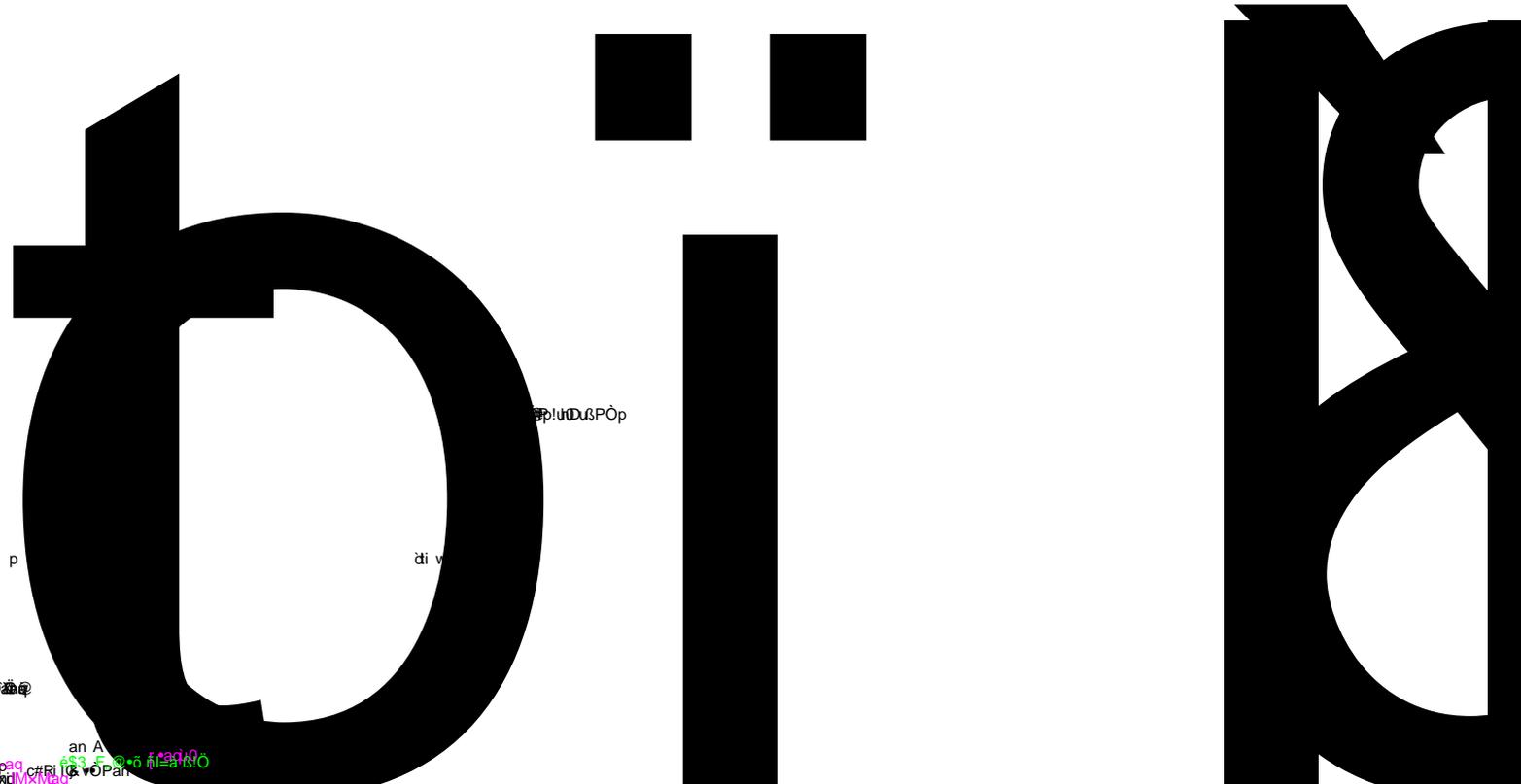
Les travaux sont financés par le projet Mecamerge sur 3 ans à partir du 1er janvier 2007.

Les travaux ANR : dans les systèmes à interactions locales, l'équipe reçoit un soutien à hauteur de

Anatools (Analytical Tools for Chemotherapy Improvement) sur lequel, à partir du 1er janvier 2007, pour lequel l'équipe reçoit un soutien à hauteur de 25 000 euros.

❖ LE PROJET

Notre corps produit une quantité énorme de cellules du sang, environ cent milliards chaque jour. Il existe plusieurs types de cellules.



cellule prolifère excessivement et peut se trouver à l'origine d'une population de cellules malignes. Ces dernières se divisent activement et commencent à remplacer des cellules normales dans la moelle osseuse. Il est important de comprendre les mécanismes de ce développement qu'on ne peut pas observer directement sur les patients.

Pour décrire ce phénomène, on développe des modèles mathématiques qui tiennent compte de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose des cellules, de leur déplacement dans la moelle, de la compétition entre les cellules normales et leucémiques. La modélisation basée sur l'étude des équations aux dérivées partielles et sur les systèmes multi-agents donne déjà quelques résultats : on obtient les conditions de développement de la leucémie en fonction du taux de prolifération des cellules malignes et de caractéristiques de leur adhésion au tissu de la moelle osseuse.

On peut voir avec les simulations numériques que les blastes remplissent la moelle comme une onde, et estimer la vitesse de sa propagation. On peut également voir comment le traitement médical diminue le cancer et comment il reprend quand le traitement est arrêté. Une autre question clef est liée à l'hématopoïèse leucémique : il est reconnu maintenant que les cellules malignes ne sont pas toutes identiques et qu'elles peuvent jouer des rôles différents mais on ne sait pas les distinguer expérimentalement. La modélisation multi-agents permet de varier la structure de l'hématopoïèse leucémique et d'estimer son rôle dans le développement de la maladie.

Diagnostic et pronostic.

La leucémie est définie, d'un point de vue clinique, en fonction du caractère de la maladie (aiguë ou chronique), et du type de cellules impliquées (lymphoblastique, myéloïde, monocytique). Pour le diagnostic de la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la classification FAB (French-American-British), principal outil des cliniciens, se base sur les observations cytomorphologiques (morphologie des cellules). Par ailleurs, la cytométrie en flux, une technologie plus récente, donne des informations plus détaillées sur les patients, mais elle peut être difficile à interpréter. La corrélation entre la classification FAB, la cytométrie en flux et le diagnostic de la LMA est parmi les questions importantes pour le traitement des patients.

Nos études des données cliniques montrent qu'on peut effectivement prédire la classification FAB à partir de la cytométrie en flux avec 80% de fiabilité. Pour cela, parmi une trentaine de paramètres fournis par cette méthode pour caractériser chaque patient, il faut savoir choisir ceux qui déterminent le diagnostic, tandis que les autres peuvent parfois le cacher. Le pronostic de la survie à partir de données de la cytométrie en flux reste en revanche plus qualitatif. On peut observer quelques corrélations : plus la déviation de certains paramètres par rapport au cas normal est importante, moins le pronostic de survie est bon. Savoir si un pronostic plus précis sur la base de la cytométrie en flux est possible n'est pas très clair – et cela reste encore une question ouverte.

Traitement et résistance.

Le traitement de la leucémie est souvent basé sur l'utilisation de substituts de nucléotides (araC). Ils remplacent des nucléotides naturels dans la formation des molécules ADN et ARN, ce qui empêche par la suite la division des cellules et, par conséquent, le développement du cancer. Le transport des molécules à travers la membrane cellulaire, leur activation par des réactions intracellulaires, la compétition entre l'araC et les nucléotides naturels représentent les principales étapes qui déterminent la réussite du traitement. De plus, une résistance au traitement peut se mettre en place à chacune de ces étapes. Nous sommes en train de développer des modèles mathématiques pour décrire l'évolution des concentrations d'araC, afin de les comparer avec les mesures expérimentales qui seront effectuées par des équipes de chimistes et biologistes.

❖ Intérêt de l'approche « systèmes complexes »

L'objet d'étude est lui-même très complexe : des centaines de milliards de cellules naissent et meurent chaque jour, par des mécanismes encore en exploration, et les cellules représentent déjà des ensembles complexes. La complexité est encore augmentée par la variabilité de chaque organisme. Pour appréhender ce type de systèmes, il est indispensable d'intégrer des approches mathématiques (équations aux dérivées partielles) et informatiques (simulations multi-agents). Ces dernières sont caractéristiques des systèmes complexes : chaque « agent » représente un individu aux règles de comportement simples, mais l'interaction de nombreux individus génère des phénomènes collectifs « émergents » difficiles à prévoir.

CONTACT PROJET : Vitaly Volpert
volpert@math.univ-lyon.fr

LE PROJET CL² : Complexité, Langages et Langues

Projet piloté par François Pellegrino, Laboratoire Dynamique du Langage (CNRS, Université Lumière Lyon 2).

➤ Les partenaires

- Laboratoire Dynamique Du Langage (CNRS, Université Lumière Lyon 2) rattaché à l'IXXI.
- University of California, Berkeley (Etats-Unis).
- University of Texas at Austin, (Etats-Unis).
- CBU Medical Research Council, Cambridge, (Royaume-Uni).

➤ Durée et financement

Le projet est financé par l'ANR (Agence Nationale de Recherche), pour trois ans à hauteur de 185 000 euros. Il a débuté en décembre 2005.

Entretien avec François Pellegrino.

Vous dites que le langage est un système dynamique complexe à lui tout seul ?

Le langage est un objet scientifique à deux facettes : l'une étudie le langage comme capacité humaine à communiquer, capacité cognitive, et l'autre réside dans toute la diversité des milliers de langues parlées dans le monde. Certaines caractéristiques leur sont communes, et à l'inverse, on observe une très grande variation sur d'autres phénomènes, comme la manière dont les phrases sont construites ou les sons choisis et la manière de les combiner. Le langage est un objet complexe en soi, en particulier parce qu'on ne peut pas dire, je vais regarder le langage, je vais regarder le français. On peut étudier comment les gens l'utilisent, avoir une idée de comment ça fonctionne dans leur cerveau pour comprendre, pour produire une phrase en français, mais on ne peut pas dire, je regarde tout le langage. Le langage existe dans le cerveau des gens et dans l'utilisation qu'ils en font. Par ailleurs, le langage est quelque chose de structuré, où à partir d'un ensemble de sons, on les combine pour faire des mots et on combine ces mots pour faire des phrases. Ces différents niveaux interagissent d'une manière qui n'est pas du tout évidente, qui est même très mal comprise aujourd'hui. Toutes les langues ne vont pas utiliser les mêmes sons ni les combiner de la même manière. Enfin, ces interactions sont dynamiques parce que les langues évoluent en permanence. C'est donc un système dynamique complexe en lui-même.

Vous abordez également la complexité en étudiant l'acquisition du langage !

Oui, il y a un autre domaine très intéressant à la fois pour étudier la complexité et où la complexité peut nous permettre de mieux comprendre comment ça fonctionne, c'est l'acquisition du langage : comment un enfant acquiert sa langue maternelle ou un adulte une seconde langue. Il est probable qu'en mesurant la complexité de certains éléments du langage - ça peut être des sons plus complexes que d'autres ou des enchaînements de sons - on se rende compte que cette complexité intervienne dans les processus d'acquisition. Inversement, étudier l'acquisition du langage peut nous aider à identifier les éléments du langage qui sont plus ou moins complexes et être utile pour faire progresser les théories linguistiques. La complexité nous aide donc aussi dans la description des langues du monde, à mieux comprendre les liens entre la manière dont une langue, par exemple, construit ses mots à partir des sons et le choix des sons. Il y a donc des aspects liés à la cognition et à ce qu'on appelle la typologie linguistique, c'est-à-dire le travail de décrire des langues et de les classer, de regarder ce qui est commun, ce qui est différent d'une langue à l'autre.

Dans votre recherche, qu'avez-vous choisi de modéliser ?

*On peut s'intéresser à plusieurs choses en termes de complexité du langage, à l'interaction entre le choix des sons, la manière dont les sons sont combinés pour faire des mots et la manière dont ces mots sont combinés pour faire des phrases. On définit là, trois sous-disciplines de la linguistique que sont **la phonologie**, la science des sons ; **la morphologie**, comment on combine ces sons pour faire des mots et **la syntaxe**, comment on combine ces mots pour faire des phrases. **Dans ce projet**, on s'intéresse surtout à la syntaxe et la phonologie, et moi personnellement, je travaille surtout sur les sons. On a choisi d'étudier avec des modèles et des approches de systèmes dynamiques complexes, la manière dont les sons des langues sont choisis et interagissent. Dans la base de données que nous utilisons, il y a la description des systèmes de sons de centaines de langues, allant de 11 sons pour une langue de Papouasie jusqu'à 141 sons pour une langue d'Afrique australe. Cela amène au double constat que l'on peut efficacement communiquer dans les deux cas et qu'il y a beaucoup de degrés de liberté pour communiquer. Ce qui nous intéresse, c'est de comprendre comment ces sons vont être choisis et quelles sont les règles d'organisation des systèmes car on constate que les sons qu'utilise une langue ne sont pas pris au hasard. Par exemple, on distingue des voyelles orales (pour lesquelles l'air est expiré par la bouche) et des voyelles nasales (l'air est alors expiré à la fois par la bouche et le nez). En français, comme dans environ une langue du monde sur cinq, on trouve les deux types de voyelles par exemple dans 'sec' et 'cinq'.*

*En étudiant les systèmes où il y a beaucoup de voyelles, on se rend compte qu'on a par exemple une dizaine de voyelles orales, et autant de voyelles nasales qui correspondent aux voyelles orales, mais où en plus l'air sort par le nez. Il y a là une régularité qui n'est pas le fait du hasard et qu'on essaie de comprendre, avec des modèles qui modélisent cette structure et les interactions qu'il peut y avoir entre les sons. L'objectif est de voir si on arrive à identifier des principes d'organisation et d'évolution des systèmes de sons des langues du monde. Pour illustrer les interactions possibles au sein d'un système, j'ai un exemple tout simple en anglais. L'anglais utilise deux sons proches que nous, francophones, avons du mal à distinguer : le 'f', comme dans **fire** (feu) est le même qu'en français, mais le 'th' comme dans **to think** (penser) est différent. Ces sons sont assez difficiles à distinguer à l'oreille et peu de langues les utilisent ensemble car dès qu'il y a du bruit, on n'arrive pas facilement à les distinguer. Une des conséquences, c'est que ces sons ont tendance à ne pas coexister ensemble dans le système de sons d'une même langue. A terme, en anglais, il est probable qu'ils fusionnent et des mots comme par exemple, **fin** (la nageoire) et **thin** (mince) se prononceraient de la même manière.*

De quelle manière travaillez-vous dans le cadre de l'Institut ?

L'intérêt de travailler avec l'Institut est clair : dans les derniers travaux qu'on a entrepris, on a mis en œuvre des méthodologies de modélisation pour les interactions entre les sons, qui ont été développées par les physiciens et qui ont été utilisées, par exemple, pour des problématiques en économie. Ces modèles de recherche demandent à être améliorés, adaptés aux besoins de chacun. Et c'est par ce dialogue entre des chercheurs ayant plutôt une culture de physique, ou de modélisation ou de science humaine pour ce qui est de l'objet qui nous intéresse, qu'on arrive aussi à développer et faire progresser ces modèles, pour qu'ils prennent en compte des phénomènes qui sont adaptés à la problématique du langage. Par exemple, un logiciel du commerce ne serait pas suffisant comme modèle et on mène donc des recherches en conception de modèles et le dialogue avec les physiciens et les modélisateurs est fondamental. Un autre point de contact avec l'Institut des systèmes complexes porte sur des aspects plus biologiques. Lorsque par exemple, on travaille sur la compréhension de la parole bruitée, on collabore avec des praticiens hospitaliers, des spécialistes de neurosciences qui s'intéressent au système d'audition, donc vraiment à l'oreille, à son fonctionnement neuronal. Là, on touche vraiment au fonctionnement du cerveau et du système sensoriel qui est également le cadre de processus de système dynamique, dans le sens où, si le traitement du son va de l'oreille vers le cerveau, en retour, le langage influence aussi la manière dont on perçoit le son. Cela donne lieu à des interactions généralement non linéaires, mal connues, et qui demandent à mettre ensemble, des gens qui travaillent en neurosciences, d'autres qui s'intéressent au langage, des modélisateurs et des biologistes qui comprennent le fonctionnement biochimique du nerf auditif, donc là aussi, dans une approche interdisciplinaire.

Quelles sont les répercussions concrètes de vos recherches, dans la vie au quotidien ?

Une retombée principale est de mieux maîtriser ce qui pose problème dans la compréhension de la parole dégradée, par du bruit ou pour des raisons de vieillissement, ce qui est très important parce que ces difficultés de communication ont un impact majeur puisque les gens qui en souffrent se retrouvent isolés. Mais on constate aussi que des gens qui n'ont pas de problèmes graves détectés ont malgré tout des

problèmes de compréhension dès lors qu'il y a du bruit autour. C'est donc essentiel de comprendre ces problèmes liés à la perception du langage, car aujourd'hui, si on est capable de diagnostiquer des problèmes d'audition de certaines fréquences ou certains niveaux d'intensité, on est beaucoup moins avancé pour ce qui est de la perception de la parole et de la compréhension du langage lui-même. Certains sons du langage seront-ils moins bien perçus que d'autres, comment la compréhension dans le bruit sera-t-elle affectée, etc. ? Il y a en fait beaucoup de choses à faire et la complexité donne un nouvel éclairage là-dessus !

Détecter plus tôt aussi les problèmes de l'acquisition du langage ?

Effectivement, le deuxième élément à plus court terme porte sur l'acquisition du langage. En regardant comment beaucoup d'enfants acquièrent le langage, on peut espérer détecter de manière précoce ceux qui vont avoir des problèmes dans cette acquisition. Aujourd'hui, on n'est pas réellement capable de le faire, parce qu'il y a énormément de variabilité entre les individus, pour l'acquisition du langage comme pour tout le reste. Et comme on ne sait pas bien ce qu'est la variabilité normale pour l'acquisition, on a du mal à décider si un enfant relève de cette variabilité normale ou pas. On sait que tous les enfants ne passent pas par les mêmes phases, au même moment ou dans le même ordre, au niveau du développement cognitif langagier. En fait, cette variabilité perdure chez les adultes ; on s'est rendu compte par exemple, en faisant des études sur des adultes sans problèmes d'audition, que si on dégrade des mots qu'on leur fait entendre, certains n'auront aucun problème tandis que d'autres de comprendront plus, alors qu'ils ont tous une audition dite normale ! Tant qu'on ne sait pas ce qu'est la variabilité normale, c'est très difficile de voir où est la frontière entre ce qui est normal et ce qui est problématique. L'acquisition du langage est quelque chose de très fin, de très complexe, et lorsqu'un enfant a de légers problèmes à un certain niveau, d'audition par exemple, il va compenser, il va peut-être plus regarder le visage des gens pour voir ce qu'ils prononcent, son système cognitif va peut-être travailler différemment et lui permettre d'acquérir le langage normalement. Par contre, si les difficultés s'accumulent et qu'il n'arrive pas à faire cette compensation, c'est sans doute là qu'on bascule dans une situation problématique. Dans ce contexte et si on est capable de graduer des éléments de l'acquisition du simple au complexe, cela peut nous aider à estimer si l'acquisition de l'enfant se passe bien ou pas.

SITE : www.ddl.ish-lyon.cnrs.fr

**CONTACT PROJET : François Pellegrino
francois.pellegrino@univ-lyon2.fr**

LE PROJET MODELISATION DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

Projet européen piloté par Emmanuel Grenier, Professeur à l'ENS Sciences.

➤ Les partenaires

CHU Grenoble, CHU La Pitié Salpêtrière, Université Paris 6, ...

➤ Durée et financement

Le financement est de 270 000 euros (ANR « AVC in silico », ANR Biosys). Sa durée est de trois ans, de 2007 à 2010.

❖ LE PROJET

Les AVC (accidents vasculaires cérébraux) sont une des premières causes de mortalité dans les pays occidentaux. Un AVC est provoqué par une obstruction partielle ou totale, temporaire ou définitive d'une artère cérébrale. Le flot sanguin décroît alors fortement dans certaines zones du cerveau, provoquant des dégâts qui peuvent conduire à la mort des cellules nerveuses. Le patient perd alors les fonctions correspondantes, et peut devenir aphasique (perte de la parole), hémiparétique (perte de l'usage d'un bras, d'une jambe), voir en décéder.

La fenêtre thérapeutique pour les AVC est très étroite: quelques heures seulement. Après une dizaine d'heure la mort des cellules nerveuses a déjà massivement eu lieu et l'attaque irréversible. Le patient doit être transporté très rapidement dans un service d'urgence... mais hélas les neurologues sont quelque peu démunis face à cette pathologie. La thrombolyse (réouverture du vaisseau) peut être tentée dans une petite fraction des cas, les complications pouvant être plus sévères que l'AVC lui même.

Au tournant des années 2000 un grand nombre de molécules potentiellement neuroprotectrices ont été testées sur l'Homme, mais avec hélas très peu de succès. Ces molécules s'étaient pourtant révélées être très efficaces chez le Rat, un modèle animal classique. Autrement dit les Rats ont moins de séquelles d'AVC en prenant ces molécules qu'en ne les prenant pas. Chez l'Homme, aucun résultat positif, et même des résultats négatifs (surmortalité chez les patients ayant pris ces molécules !).

L'idée du travail effectué au sein de l'IXXI a été la suivante: pouvait on prévoir ces échecs ? Autrement dit, si un travail de modélisation avait été fait en 1990 avant les tests cliniques, et avec les connaissances d'alors, aurait on pu prévoir ces échecs chez l'Homme ?

Pour cela il faut mettre en équation les phénomènes physiopathologiques présents dans les phases précoces des AVC, et en particulier les échanges ioniques entre neurones, astrocytes et milieu extracellulaire dans les premières heures des AVC. Ces échanges sont fort complexes, mais aussi fort étudiés depuis les années 50. Les principaux ions (sodium, potassium, calcium, glutamate, chlore) peuvent traverser les membranes cellulaires par des échangeurs, des canaux dépendant du potentiel, des pompes. Au total, une bonne trentaine de canaux, une vingtaine de concentrations différentes, et sous jacentes des questions de thermodynamique (potentiels ioniques, loi de Nernst). Tout ceci a été documenté et mis en modèle par M.-A. Dronne pendant sa thèse (Lyon I).

Que donne ce modèle ?

Le modèle indique que les molécules neuroprotectrices chez le Rat ont un effet bien moindre chez l'Homme ... autrement dit le modèle prévoit les difficultés et indique un échec possible. Mais il fait aussi mieux. Il indique une explication possible.

Chez le Rat il y a environ deux fois plus d'astrocytes (des cellules de support) que de neurones, alors que chez l'Homme il y a en a dix fois plus. Or les astrocytes ne réagissent pas tout à fait de la même façon que les neurones aux molécules. De ce fait l'effet chez l'Homme est beaucoup plus faible que chez le Rat.

A noter que cette proposition d'explication est quantitative et non pas qualitative. Autrement dit elle ne peut être étayée que par une analyse quantitative des phénomènes, analyse qui nécessite leur mise en équation et l'estimation de tous les flux ioniques présents. Une analyse purement qualitative et descriptive est insuffisante.

Bien sûr le vivant est tellement complexe que beaucoup d'autres facteurs peuvent être responsables de l'échec des tests cliniques, mais le modèle fournit un argument qui a lui seul indique un probable échec, argument qui doit alors être discuté plus finement par la communauté biomédicale.

Est il possible d'aller plus loin ?

Un modèle biologique n'est jamais fini, il y a toujours des phénomènes à ajouter ici: inflammation, radicaux libres, reperfusion, suppléances ... autant de travaux en cours.

❖ Intérêt de l'approche « systèmes complexes »

Les accidents vasculaires cérébraux, comme la plupart des pathologies, font intervenir de grands nombres d'agents différents en interaction (cellules, ions, radicaux libres, agents pharmacologiques, ...) ainsi que différentes échelles de temps (de quelques millisecondes pour les échanges ioniques à quelques heures pour les dommages) et différentes échelles d'espace (depuis les neurones au cerveau entier), autant de caractéristiques des systèmes complexes. Les méthodes d'études des systèmes complexes peuvent ainsi fournir de nouvelles méthodes d'investigation de ces pathologies complexes.

CONTACT PROJET : Emmanuel Grenier
emmanuel.grenier@umpa.ens-lyon.fr

Michel Morvan

Directeur de l'Institut Rhône-Alpin des systèmes complexes

Professeur d'informatique à l'École normale supérieure de Lyon

Directeur d'études à l'École des hautes études en sciences sociales

"External faculty" au Santa Fe Institute

Parcours professionnel (extraits)

– Né le 17 janvier 1966 (41 ans). Professeur à l'École normale supérieure de Lyon depuis le 1er février 2002 et chercheur au LIP (Laboratoire de l'informatique du parallélisme), après avoir été professeur à l'Université Paris 7, depuis septembre 1994 (première classe depuis septembre 2000) et chercheur au LIAFA (Laboratoire d'informatique algorithmique : fondements et applications, CNRS).

- Directeur d'études à l'École des hautes études en sciences sociales (élu en novembre 2004), chaire "Modélisation des systèmes complexes".

- Créateur et directeur de l'Institut rhône-alpin des systèmes complexes (réseau de 240 chercheurs, dont 40 en résidence à l'Institut) et directeur adjoint du Réseau national des systèmes complexes.

- Ancien membre junior de l'Institut universitaire de France, promotion 1998.

- Membre extérieur ("External faculty") du Santa Fe Institute (Santa Fe, Nouveau Mexique, USA), institut de recherche consacré à l'étude des systèmes complexes.

- Maître de conférences à l'École normale supérieure de Lyon de septembre 1992 à août 1994.

- Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches depuis 1994 et docteur en informatique depuis 1991.

- Auditeur de la première promotion (2000-01) de l'Institut des hautes études de l'entreprise (IHEE).

Thèmes de recherche, projets et publications

Mes thèmes de recherche initiaux se situent dans le domaine de l'algorithmique discrète et vont d'aspects purement théoriques (mathématiques discrètes, combinatoire) jusqu'à l'implantation et l'expérimentation, en passant par la modélisation. Depuis ces dernières années, mes recherches sont focalisées sur la modélisation et l'étude des systèmes complexes (systèmes composés d'entités interagissant suivant des règles locales et dont le comportement global ne peut se réduire simplement à la somme des comportements locaux). En particulier, je développe des projets de recherche dans le contexte de la modélisation des systèmes complexes en biologie. Je travaille aussi sur les aspects fondamentaux liés aux systèmes complexes, et en particulier sur la sensibilité aux perturbations de différentes natures.

- Coordinateur du projet européen IST-NEST-2005-Path-COM MORPHEX

(7 institutions partenaires) sur le thème "Morphogenesis and gene regulatory networks in plants and animals : a complex systems modelling approach". Ce projet réunit des biologistes, des informaticiens, des mathématiciens et des physiciens ainsi qu'une PME technologique qui travaillent ensemble sur la modélisation du développement de deux organismes vivants issus du monde végétal et animal. Un des enjeux principaux est d'être capable d'intégrer dans un même modèle les réseaux de régulation de gènes et les interactions entre cellules lors de la croissance des organismes, en allant du point de vue fondamental jusqu'au développement d'une plateforme de modélisation et de simulation. Ce projet regroupe une quarantaine de chercheurs répartis en Europe et est financé en 2007-09 pour un montant de 1,6 M€ pour un coût total de 2,2 M€.

- Partenaire du projet ANR Carpvirtuel sur le thème "Le carpelle virtuel : construction d'un modèle prédictif du développement de l'organe reproducteur femelle de la fleur".

Ce projet, moins ambitieux que le précédent, tente de modéliser la croissance du carpelle chez la plante *Arabidopsis thaliana*, en mêlant des aspects intra et intercellulaires. Ce projet est financé en 2006-08 à hauteur de 510 K€ pour un coût total de 1,8 M€.

– Je suis partenaire du projet ACI "Knowledge authentication ambient" dont le thème est l'étude des protocoles de diffusion de la confiance dans les réseaux ad hoc. Ce projet rassemble des chercheurs en informatique, mathématiques, économie, sociologie et droit et est financé de 2005 à 2007 à hauteur de 60 K€.

Publications

- Publications dans mon domaine de recherche : 3 volumes de la série Lectures Notes in Computer Science ; 4 numéros spéciaux de revues internationales ; 1 chapitre d'ouvrage ; 26 articles publiés dans des revues internationales ; 17 articles publiés dans des actes de conférences internationales avec comité de lecture.
- Publications interdisciplinaires : 7 numéros de la revue interdisciplinaire de l'Institut universitaire de France Le Temps des savoirs, éditions Odile Jacob, dont je suis le rédacteur en chef adjoint ; cette revue est maintenant publiée aux PUF sous le nom Actes de savoirs et deux numéros de cette nouvelle revue ont été publiés.
- Publications liées à l'enseignement supérieur : création et direction d'une collection d'ouvrages d'informatique chez International Thomson Publishing France (de 1996 à 1999).
- Publications à destination des enfants : co-auteur d'ouvrages destinés aux enseignants d'école maternelle primaire et de manuels scolaires sur les sciences, chez Odile Jacob Multimédia et Belin ; co-auteur d'un livre d'aventures scientifiques à destination des 8-12 ans, chez Larousse.

Organisation de la recherche et activités éditoriales

- Création en 2002 de l'Institut des systèmes complexes à l'ENS Lyon, Institut qui avait vocation à participer au développement des recherches interdisciplinaires autour de la modélisation et l'étude des systèmes complexes. Cet institut s'est transformé en Institut rhône-alpin des systèmes complexes (IXXI) en 2006, date où il a été créé sous forme de Groupement d'intérêt scientifique (GIS) avec pour partenaires le CNRS, l'IRD et huit établissements d'enseignement supérieurs rhône-alpins. Cet Institut comporte actuellement 220 membres dont 40 en résidence dans ses propres locaux. J'ai aussi participé à la création, à l'initiative du CNRS, de l'INSERM et de l'INRA, du Réseau national des systèmes complexes, aussi sous la forme d'un GIS. Je suis directeur adjoint de ce réseau. Outre ces organismes fondateurs, les partenaires de ce réseau sont l'INRIA, l'IRD, le CEMAGREF, la Conférence des grandes écoles et la Conférence des présidents d'université.
- Co-responsable avec Alain Viari du projet de la région Rhône-Alpes "Modèles formels et complexité en biologie", qui a pour rôle d'animer la communauté scientifique rhône-alpine sur le sujet. Ce projet regroupe une centaine de chercheurs et est financé en 2006-09 à hauteur de 200 K€ pour des actions d'animation.
- Président en 2005 et 2006 du comité de pilotage de la conférence European Conference on Complex Systems (ECCS) dont j'ai participé à la création en 2005. La première édition de cette conférence a réuni 500 participants à Paris en novembre 2005 et 400 à Oxford en septembre 2006. Membre du comité de programme de cette conférence en 2005 etç9 □

LES PARTENAIRES DE L'INSTITUT DES SYSTEMES COMPLEXES

