

OPTIMISER UN PLAN D'EXPERIENCE À PARTIR DE MODÈLES QUALITATIFS ?

ANNE SIEGEL, CARITO VARGAS, PHILIPPE VEBER, OVIDIU RADULESCU, AND MICHEL LE BORGNE

ABSTRACT. Considérons la situation où un biologiste agit sur un système de plusieurs composants qui interagissent entre eux. Initialement, le système est supposé stable. Le biologiste modifie la concentration d'une ou plusieurs entrées, et attend que le système se stabilise à nouveau. On observe ainsi un déplacement d'équilibre du système sous l'effet d'une perturbation. Les techniques développées ces dernières années en biologie (puces à ADN, puces à cellules, interactions protéine-protéine) permettent de produire en masse des données qui renseignent sur ces déplacements d'équilibre. Cependant, certaines observations se révèlent plus utiles que d'autres. Nous discutons et évaluons l'intérêt que présente l'observation d'un composant par rapport à un autre.

Le domaine de la "biologie systémique" cherche à développer des méthodes pour interpréter et exploiter les données (souvent massives) produites par l'observation d'une cellule, via une approche globale et analytique de son fonctionnement. La démarche usuelle consiste à construire un modèle des interactions au sein d'une cellule puis de comprendre le comportement du système comme résultat de l'action de chacun de ses composants, à l'aide de simulations et de prédictions. On confronte ensuite les prédictions des modèles aux données disponibles, ce qui permet de valider le modèle, ou de le corriger via un processus d'inférence. Dans ce cadre, il existe un large spectre de formalismes, à la fois pour construire des réseaux (méthodes statistiques, model checking, programmation par contraintes) et étudier leur comportement (modèles dynamiques différentiels, stochastiques, discrets). On distingue en particulier les méthodes quantitatives, dont les prédictions sont numériques, des méthodes qualitatives, dont les prédictions expriment les propriétés globales du système (comparaison entre les concentrations des variables, existence d'attracteurs, etc.). Le choix d'un formalisme est lié à la nature des connaissances sur le système (coefficients cinétiques, paramètres de seuils), à la variété des données expérimentales disponibles et aux types de comportements que l'on souhaite étudier. En pratique, sur des modèles très bien référencés, on peut traiter numériquement des réseaux contenant quelques milliers de produits. Pour des raisons d'explosion combinatoire, les méthodes de prédiction qualitative s'appliquent de leur côté à des réseaux de quelques dizaines de produits (De Jong et al, 2005; De Jong, 2002; Covert et al, 2004).

Cependant, toutes les données expérimentales ne peuvent pas être exploitées dans ces différents cadres. Par exemple, des données transcriptômes différentielles comparent les variations de produits dans une cellule par rapport à un état de base: elles sont statiques plutôt que dynamiques (décrivant l'évolution d'un système dans le temps). Elles sont aussi soumises à des fortes erreurs expérimentales et leur valeur numérique a peu de sens: l'information significative est le signe des variations des niveaux d'expression de gènes, c'est-à-dire un point de vue qualitatif. Enfin, ces données concernent généralement peu de jeux expérimentaux, ce qui rend difficile des analyses statistiques.

Dans ce cadre, nous proposons ici une démarche qui se concentre sur l'étude qualitative des déplacements d'équilibre des modèles différentiels, plutôt que sur leur dynamique. On utilise un formalisme introduit dans divers domaines de l'informatique (intelligence artificielle, robotique, diagnostic) qui traduit en équations qualitatives (Kuipers, 1994) des relations quantitatives entre variables (relations fonctionnelles ou équations différentielles). Nous illustrons pourquoi une telle démarche qualitative ne consiste pas à faire du "mauvais quantitatif", comme l'exprimait Rutherford, mais s'adapte aux connaissances disponibles sur un système. Pour cela, nous nous concentrons sur l'identification des sommets dont l'observation permet de prédire une partie importante d'un réseau, et qui sont donc potentiellement d'intérêt pour l'expérimentateur.

1. MODÉLISATION D'UNE EXPÉRIMENTATION PAR DES ÉQUATIONS QUALITATIVES

Les modèles qualitatifs peuvent être vus comme une simplification “bien structurée” des modèles quantitatifs. On considère ainsi en premier lieu une modélisation différentielle d’un système biologique. Les concentrations de constituants cellulaires (gènes, ARN transcrits, protéines, métabolites, etc.) y sont désignées par les quantités $\mathbf{X}(i)$, $i = 1, \dots, n$. L’ensemble de ces concentrations forment un vecteur \mathbf{X} . On note $\frac{d\mathbf{X}(i)}{dt} = F_i$ le taux de production de la molécule i . L’évolution dans le temps de ce vecteur est décrite par une équation différentielle $\frac{d\mathbf{X}}{dt} = F(\mathbf{X}, P)$, où F est une fonction différentiable et P désigne un ensemble de paramètres modélisant les influences extérieures.

Pour exploiter ce modèle, il est nécessaire de connaître le plus précisément possible la forme et les coefficients de la fonction F . La simulation et l’étude des réseaux métaboliques ont ainsi été portées par les connaissances cinétiques et biochimiques accumulées chez différents organismes. De même, à partir de nombreux jeux expérimentaux chez des mutants, un modèle différentiel très précis et prédictif a pu être construit pour le réseau contrôlant la division cellulaire chez les eucaryotes (Tyson et al, 2001). En général, on dispose cependant de peu d’informations sur la fonction F . Les connaissances les plus élémentaires (littérature, banques de données) décrivent l’action d’un produit sur la production d’un autre: facteur de transcription régulant l’expression d’un gène, protéine impliquée dans une phosphorylation, enzyme catalysant la production d’un métabolite, etc...

On exploite ces informations dans une description *qualitative* du réseau, en représentant les interactions sous la forme d’un graphe orienté signé appelé *graphe d’interaction*. Dans ce graphe, chaque noeud représente un constituant. Il y a un arc de j vers i si le constituant j a une influence quelconque sur la production du constituant i . Puisque F_i représente la vitesse de production de i , cette connaissance signifie que F_i dépend effectivement de X_j , ou que la dérivée partielle $\frac{\partial F_i}{\partial X_j}$ est non-nulle. Plus généralement, la matrice des dérivées partielles $\frac{\partial F_i}{\partial X(j)}$ est appelée jacobien de F . Le signe de la dérivée partielle $\frac{\partial F_i}{\partial X_j}$ représente le signe de l’interaction qui est une étiquette associée à l’arc de i à j .

Il faut noter que nous avons fait ici une hypothèse importante: à priori, le signe des interactions dépend de l’état du système: une molécule peut activer la production d’une autre sous certaines conditions et l’inhiber sous d’autres conditions. On travaillera donc avec des systèmes dont le graphe d’interaction est stable pendant l’expérimentation.

En exemple, une modélisation de la production du glucose à partir du lactose chez E. Coli (opéron-lactose) est donnée Fig. 1.

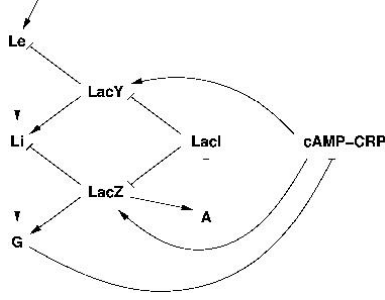
Dans une expérimentation, on ne mesure pratiquement jamais les valeurs absolues des concentrations X_i . Les données représentent plutôt leurs rapports ou leurs variations entre deux états d’équilibre. A un état d’équilibre, les concentrations des variables (partiellement observées à travers les mesures) ne varient plus dans le temps: elles vérifient le système d’équations (non linéaires) $F(\mathbf{X}, P) = 0$. Lorsqu’on modifie un ou plusieurs paramètres, on suppose qu’on observe un déplacement de l’état d’équilibre: le début et la fin d’une expérimentation se représentent ainsi par deux paires (\mathbf{X}_{eq}^1, P_1) et (\mathbf{X}_{eq}^2, P_2) solutions de l’équation $F(\mathbf{X}, P) = 0$. En particulier, du fait de cette hypothèse, on exclut le cas où le système présente des oscillations plutôt que se stabiliser.

Les graphes d’interactions construits à partir des connaissances sont par nature incomplets. Pour diminuer les difficultés posées par les manques d’information, on distingue des sommets externes dans le réseau: il s’agit des molécules sur lesquelles le modélisateur estime que les conditions expérimentales agissent via des actions non décrites dans le réseau. On acquiert ainsi une souplesse qui palie à la fois au manque de connaissances sur les interactions et permet de fixer les limites des réseaux étudiés.

Nous nous posons la question suivante: existe-t-il des relations (contraintes) entre les variations des différents constituants induites par les variations des paramètres? Et si oui, comment décrire ces contraintes en termes qualitatifs, notamment en utilisant les signes des variations?

2. CONTRAINTES QUALITATIVES VÉRIFIÉES PAR LE SYSTÈME

Nous montrons ici que, sous certaines conditions peu restrictives, la réponse à cette question conforte l’intuition du biologiste: le signe de la variation dans un noeud donné est une somme des signes des variations dans des noeuds qui influent celui-ci multipliés par les signes des interactions correspondantes.



Sur les flèches se terminant par “>” (respectivement “-”), le produit de départ augmente (resp. diminue) la production du produit d’arrivée. Les boucles de rétro-régulations négatives ont été omises.

$$\begin{cases} LacI \approx -A & (1) \\ A \approx LacZ & (2) \\ LacZ \approx cAMP - LacI & (3) \\ Li \approx Le + LacY - LacZ & (4) \\ G \approx Li + LacZ & (5) \\ cAMP \approx -G & (6) \\ LacY \approx cAMP - LacI & (7) \end{cases}$$

Chaque terme V désigne le signe de la quantité $signe(\mathbf{X}_{eq}^1(V) - \mathbf{X}_{eq}^2(V))$. Par exemple, l’équation (1) signifie que, selon le graphe, la variation de $LacI$ lors d’un déplacement d’équilibre est de signe opposé à celle de A .

Il n’y a pas l’équation associé à Le dans la mesure où Le n’est pas une variable interne du réseau.

FIGURE 1. Graphe d’interaction et contraintes qualitatives d’un modèle de l’opéron lactose. En présence de lactose à l’extérieur de la cellule (Le), la perméase $LacY$ transporte le lactose à l’intérieur du milieu cellulaire (Li). Le lactose y est alors métabolisé, sous l’action de $LacZ$ pour produire du glucose (G) et de l’allolactose (A). Les protéines $LacY$ et $LacZ$ sont sous contrôle direct d’un inhibiteur appelé $LacI$. Ce dernier est lui-même régulé par la concentration de glucose, *via* l’action de l’AMP cyclique ($cAMP$ -CRP). Cette régulation est utilisée pour inhiber la production des enzymes $LacY$ et $LacZ$ lorsque le glucose peut être acquis directement dans le milieu. Le lactose Le peut recevoir des influences extérieures non indiquées dans le réseau (noeud externe).

Concentrons nous sur un seul produit $\mathbf{X}(i)$ interne au réseau. Selon le point de vue statique, on cherche à comprendre l’effet d’une perturbation des paramètres sur la variation de $\mathbf{X}(i)$, c’est-à-dire à déterminer la variation $\mathbf{X}_{eq}^1(i) - \mathbf{X}_{eq}^2(i)$ entre deux états d’équilibre. Pour cela, on différencie l’équation $F(\mathbf{X}, P) = 0$, ce qui permet d’exprimer $\mathbf{X}_{eq}^1(i) - \mathbf{X}_{eq}^2(i)$ en fonction des variations des composants qui influent sur i dans le graphe d’interaction ($pred(i)$ désigne l’ensemble des prédécesseurs de i distincts de lui-même). Dans l’hypothèse où on ne connaît que le signe de la matrice jacobienne, on retient une relation entre les signes des variations des produits (Siegel et al, 2006; Radulescu et al., 2006).

$$(1) \quad signe(\mathbf{X}_{eq}^1(i) - \mathbf{X}_{eq}^2(i)) \approx \sum_{k \in pred(i)} signe\left(\frac{\partial F_i}{\partial \mathbf{X}(k)}\right) signe(\mathbf{X}_{eq}^1(k) - \mathbf{X}_{eq}^2(k))$$

L’utilisation de la relation \approx plutôt que de l’égalité a le sens suivant: on manipule des signes, c’est à dire $+$, $-$ ou $?$, où $?$ représente le signe indéterminé (à la fois $+$ ou $-$). On doit inclure la valeur $?$, puisque certains noeuds, quoique nécessaires dans le modèle, peuvent ne pas être observés ou leur observation n’est pas suffisamment fiable. On peut opérer des sommes et des additions sur cet ensemble, et la notion d’égalité se traduit dans une simple table (voir Table 1). En particulier, la relation \approx est moins naturelle que l’égalité entre nombres: si un des cotés d’une équation est indéterminé, il y aura égalité quelle que soit la valeur de l’autre côté de l’égalité.

$++-=?$	$+++ = +$	$-+- = -$	$+ \times - = -$	$+ \times + = +$	$- \times - = +$	\approx	$+$	$-$	$?$
$?+-=?$	$?++ = ?$	$?+? = ?$	$? \times - = ?$	$? \times + = ?$	$? \times ? = ?$	$+$	<i>vrai</i>	<i>faux</i>	<i>vrai</i>
						$-$	<i>faux</i>	<i>vrai</i>	<i>vrai</i>
						$?$	<i>vrai</i>	<i>vrai</i>	<i>vrai</i>

TABLE 1. Opération sur l’ensemble des signes $\{+, -, ?\}$ et table de la relation égalité \approx .

L'équation (1) signifie que toutes les influences sur un noeud donné arrivent à travers ses premiers voisins. On peut écrire d'autres équations qualitatives, décrivant la propagation des influences sur des chemins du graphe, mais celle relatives aux premiers voisins sont à la fois simples et fondamentales.

On peut ainsi associer à tout graphe d'interaction, modélisant les connaissances biologiques sur un système, un système d'équations qualitatives dont les variables appartiennent à l'ensemble $\{+, -, ?\}$. Ce système décrit les contraintes imposées par le système sur les variations entre deux états d'équilibre.

Trouver une solution à ce système correspond à donner la valeur $+$ ou $-$ à chaque variable et à obtenir des équations compatibles. Ainsi, pour l'opéron lactose, le jeu de variations ($Le, LacI, A, LacZ, Li, G, cAMP, LacY$) peut prendre 256 (soit 2^8) valeurs dans $\{+, -\}$. Parmi tous ces jeux de valeurs, seuls 18 sont effectivement solution du système qualitatif, détaillés Table 2.

<i>Le</i>	<i>LacI</i>	<i>A</i>	<i>LacZ</i>	<i>Li</i>	<i>G</i>	<i>cAMP</i>	<i>LacY</i>
-	-	+	+	+	+	-	+
-	-	+	+	-	+	-	+
-	-	+	+	-	+	-	-
-	-	+	+	-	-	+	+
-	+	-	-	+	-	+	-
-	+	-	-	+	-	+	+
-	+	-	-	-	-	+	-
-	+	-	-	-	-	+	+
-	+	-	-	+	+	-	-
+	-	+	+	-	-	+	+
+	-	+	+	+	+	-	+
+	-	+	+	-	+	-	-
+	-	+	+	+	+	-	-
+	-	+	+	-	+	-	+
+	+	-	-	+	-	+	-
+	+	-	-	+	-	+	+
+	+	-	-	-	-	+	-
+	+	-	-	+	+	-	-

TABLE 2. Liste des 18 jeux expérimentaux (parmi les 256 possibles) compatibles avec le réseau modélisant l'opéron lactose.

La résolution de ces systèmes d'équation est un problème difficile: dans le langage informatique, on parle de problème NP-complet, ce qui signifie qu'il existe des cas pour lesquels les calculs mettront un temps déraisonnable. Une approche pragmatique face à ce problème consiste à accélérer la résolution des équations en deux étapes. En premier lieu, on réduit le système par une étude de la topologie du graphe (en le décomposant en parties disjointes, puis en supprimant les sommets qui se trouvent aux "extrémités" du système et ne créent pas de contraintes). Si on applique cette démarche au réseau modélisant les régulations transcriptionnelles chez la bactérie *E. Coli* extrait de la base de données RegulonDB (Salgado et al, 2006), les 2375 interactions concernant 1116 molécules se réduisent à une liste de 200 contraintes. Ensuite, on code les équations comme des équations polynomiales sur des corps finis et on représente leurs solutions par des arbres de décision ternaire. On diminue ainsi le temps de résolution des systèmes qualitatifs, pouvant traiter en quelques minutes des réseaux comportant initialement plusieurs milliers de produits (Veber et al, 2006).

3. PRÉDICTIONS D'UN MODÈLE À PARTIR DE DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Nous avons vu comment à partir d'information sur des mécanismes de régulation, on peut construire un système d'équations qualitatives qui transcrivent le déplacement d'équilibre du système sous l'effet d'une perturbation. Concentrons nous sur les applications concrètes de cette modélisation.

3.1. Validation d'un modèle. La première application consiste à tester la validité d'un modèle à partir d'un jeu de données expérimentales. Par exemple, si, pendant une expérimentation, on observe que *LacI* et *A* augmentent tous les deux, l'équation (1) n'est pas vérifiée, et le système n'aura pas de solution. De manière un peu moins évidente, si *G* et *LacI* augmentent tandis que *Li* diminue, alors les équations (3), (6) et (7) ne peuvent pas être vérifiées simultanément. Ces contradictions peuvent aussi se lire dans la Table 2: il n'y a aucun jeu de donné pour lesquels $LacI = A = +$; de même pour $G = LacI = +$ et $Li = -$. Dans ce cas, soit le modèle est faux, soit les observations sont erronées.

Cette démarche s'applique à des réseaux de grande taille avec un seul jeu expérimental. Par exemple, le réseau décrivant les régulations transcriptionnelles chez la bactérie *E. Coli* n'est pas compatible avec les données de stress nutritionnel induisant un passage en phase stationnaire, fournies par la base RegulonDB (40 observations issues de différentes expérimentations lues dans la littérature). Pour corriger le modèle,

on rajoute les régulations associés aux facteurs sigma qui influencent E. Coli dans les conditions de stress nutritionnel. Le réseau de 1370 variables et 3658 interactions est alors compatible avec les observations expérimentales.

3.2. Pouvoir de validation d'un jeu de données. Il y a cependant un biais dans cette validation: certains jeux de données ont un pouvoir de validation nul, dans la mesure où toute variation de leurs composants peut s'étendre en une solution globale du système qualitatif. Par exemple, en étudiant la Table 2, on constate que pour chaque valeur du triplet (Le, G, A) , il existe une valuation de $(Li, LacY, LacZ, LacI, cAMP)$ qui est solution du système associé à l'opéron lactose. Une observation du système limitée aux nœuds (Le, G, A) ne peut donc pas mettre en défaut le modèle proposé. Notons par ailleurs qu'il ne s'agit pas d'un cas isolé : il y a 56 possibilités d'observer 3 nœuds dans le graphe, et 22 d'entre elles ont un pouvoir de validation nul.

Inversement, parmi les huit valeurs possibles du triplet $(LacI, A, LacZ)$, seuls les jeux $(+, -, -)$ et $(-, +, +)$ s'étendent en une solution du système. Ainsi, ce jeu de données s'avère très contraignant pour la validité du modèle. Parmi les groupes de trois composants, il s'agit du jeu qui est le plus astreignant.

Plus généralement, on attribue à un ensemble de composants (X_1, \dots, X_p) son *pouvoir de validation* $\tau(X_1, \dots, X_p) = 1 - \frac{\text{val}(X_1, \dots, X_p)}{2^p}$, où $\text{val}(X_1, \dots, X_p)$ désigne le nombre de valeurs de (X_1, \dots, X_p) dans $\{+, -\}^p$ qui s'étendent en une solution globale du système qualitatif. Un ensemble de sommets est d'autant plus à même de valider un modèle que $\tau(X_1, \dots, X_p)$ est proche de un. On utilise ce taux de deux manières différentes:

- si on dispose d'observations sur des composants X_1, \dots, X_p qui sont compatibles avec le modèle, $\tau(X_1, \dots, X_p)$ permet de mesurer la pertinence de la validation.
- Si on vient de construire un modèle que l'on doit valider par des expérimentations, on peut rechercher, pour des petites valeurs de p (entre 10 et 20), quelles sont les p variables les plus contraignantes et pertinentes pour cette validation. L'explosion combinatoire des calculs empêche de choisir des jeux expérimentaux de plus grande taille.

Observation	Pouvoir de validation	Observation	Pouvoir de validation
$(LacZ, LacI, G, A)$	0.75	$(Li, Le, LacY, G)$	0
$(cAMP_{CRP}, LacI, G, A)$	0.75	$(cAMP_{CRP}, Li, Le, LacY)$	0
$(cAMP_{CRP}, LacZ, G, A)$	0.75	$(Li, Le, LacY, A)$	0.125
$(LacZ, LacY, LacI, A)$	0.75	$(Li, Le, LacY, LacI)$	0.125
$(Le, LacZ, LacI, A)$	0.75	$(Li, Le, LacZ, LacY)$	0.125
$(cAMP_{CRP}, LacZ, LacI, G)$	0.75	$(cAMP_{CRP}, Le, LacY, A)$	0.25

TABLE 3. Pouvoir de validation en fonction du groupe de sommets observés, sur le réseau de l'opéron lactose. Le pouvoir de validation a été calculé pour tous les groupes de 4 sommets; dans le tableau ne figurent que les lignes dont le score est minimal ou maximal. Si le taux d'un groupe est proche de 1, une observation des molécules compatible avec les équations qualitatives du réseau valide fortement le réseau. Notons qu'il ne semble pas y avoir de règle simple pour deviner, à partir du graphe d'interaction, quels groupes de sommets sont les plus importants à observer. Nos méthodes permettent précisément d'explorer la combinatoire des interactions, et d'appréhender les relations complexes entre sommets du réseau.

3.3. Prédictions qualitatives des déplacements. Revenons à l'exemple de l'opéron lactose et supposons qu'une expérimentation a montré que Le décroît et $LacI$ augmente. L'étude de la Table 2 montre qu'alors, pour toutes les solutions compatibles, $A = LacZ = -$. Autrement dit, le modèle prédit que A et $LacZ$ diminuent pendant l'expérimentation. Plus généralement, on appelle *prédiction du modèle en rapport avec une expérimentation* l'ensemble des composants dont la variation est identique dans toutes les solutions du système qualitatif compatible avec le jeu expérimental. Ceci revient à propager dans le graphe d'interaction l'information fournie par les expérimentations.

Sur le réseau d'interaction d'E. Coli incluant les facteurs sigma, les données concernant le stress nutritionnel portent sur 40 produits. Elles permettent de prédire la variation de 371 molécules supplémentaires

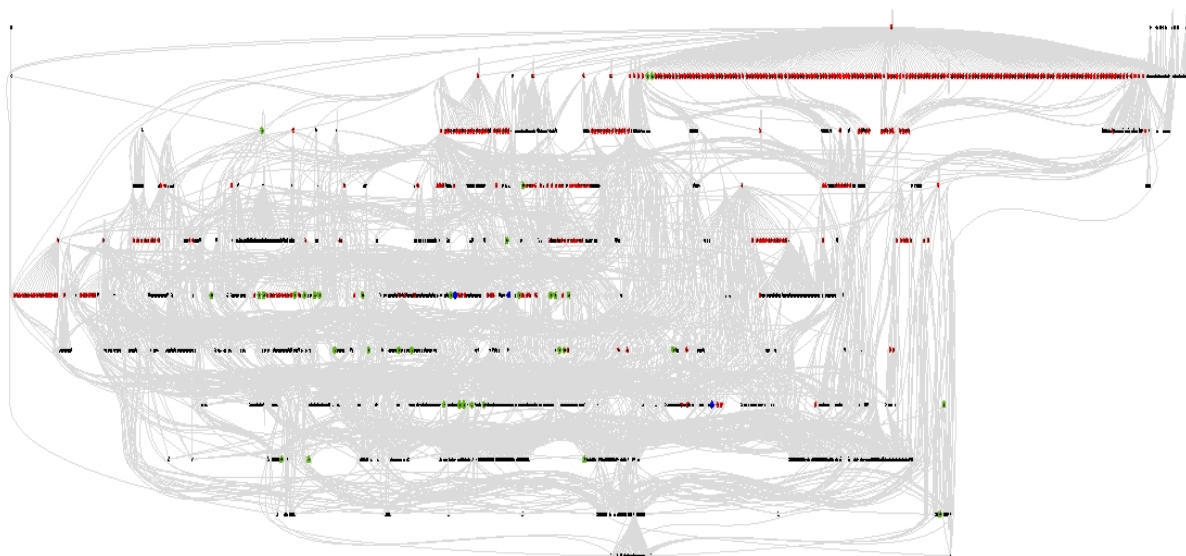


FIGURE 2. Prédiction sur le comportement du réseau décrivant les régulations transcriptionnelles et celles des facteurs sigma chez E. Coli (1370 variables, 3658 interactions). Les variations de 40 molécules sous l'effet d'un stress nutritionnel sont validées par la littérature (carrés bleus/baisse et verts/augmentation). Elles permettent de prédire le comportement de 371 molécules supplémentaires (carrés rouges), c'est-à-dire l'augmentation ou la baisse de leur concentration sous l'effet d'un stress nutritionnel

(voir Fig. 2). Ceci permet d'identifier les éléments sur lesquels de nouvelles expérimentations n'apporteront aucune information supplémentaire concernant le comportement du système.

3.4. Une mesure alternative de l'importance des composants d'un réseau ? Dans la théorie statistique des réseaux biologiques (Barabasi et al, 1999), l'importance d'un sommet est en rapport avec sa valence (nombre total de connexions). Les réseaux transcriptionnels des prokaryotes suggerent ainsi que les noeuds de grande valence (hubs en anglais) sont les plus conservés au cours de l'évolution.

La démarche illustrée ici permet d'envisager un autre critère pour l'importance d'un noeud ou d'un groupe de noeuds, basé sur le pouvoir prédictif de leur observation: en généralisant la notion de pouvoir de validation, on pourrait prendre en compte le pourcentage du réseau qui est contraint par l'observation d'un jeu de variables. Il sera intéressant de voir comment un tel taux permet de quantifier l'importance fonctionnelle d'un noeud ou d'un groupe de noeuds.

- AL Barabasi, R Albert (1999), *Science* 286, 509-512
- MW Covert *et al.* (2004), *Nature* 429, 92-6
- H. De Jong (2002) *J. Comput. Biol* 9, 67-103
- H. De Jong *et al* (2005) *Biofutur* 252, 36-40
- B Kuipers (1994), Qualitative reasoning. *MIT Press*
- O Radulescu *et al.* (2006) *J. Roy. Soc. Interface* 3(6), 185 - 196
- H Salgado *et al.* (2006) *Nucleic Acids Res.* 34, D394-7.
- A Siegel *et al.* (2006), *Biosystems*, *in press*
- JJ Tyson *et al.* (2001) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2, 908-13
- P Veber *et al.* (2006), *Complex Us*, *in press*

IRISA (CNRS, INRIA, UNIVERSITÉ DE RENNES 1), CAMPUS DE BEAULIEU, 35042 RENNES CEDEX
E-mail address: nom.prénom@irisa.fr