

Jean CLAIRAMBAULT:

Curriculum Vitæ



### **ADRESSE PROFESSIONNELLE**

- Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (INRIA) équipe MAMBA  
CRI Paris, 2 rue Simone Iff, 75589 Paris cedex 12 et
  - Laboratoire Jacques-Louis Lions (LJLL), Sorbonne Université  
Boîte courrier 187, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05
- Tél. : +33 1 44 27 91 70, Email : jean.clairambault@inria.fr  
Page web : <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault>  
ORCID 0000-0002-8336-9641

### **ÉTAT-CIVIL**

Né le 18 Mars 1950, à Dakar (Sénégal). Nationalité française. 3 enfants.

### **SITUATION ADMINISTRATIVE**

Directeur de recherche INRIA, équipe Mamba, CRI Paris  
Membre du Laboratoire Jacques-Louis Lions (UMR CNRS 7598, Sorbonne Université)

### **FORMATION**

- 2007 Habilitation à diriger des recherches (39<sup>e</sup> section : Sciences et technologies pharmaceutiques) soutenue en décembre 2007 à la faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre (Université Paris XI). Sujet du mémoire : Modèles mathématiques des rythmes physiologiques : I. Analyse de données cardio-vasculaires et modélisation pour l'étude du système nerveux autonome ; II. Chronopharmacologie et optimisation de la chronothérapie circadienne en cancérologie
- 1989 Doctorat en médecine à Paris VI sous la direction de Cl. Gaultier et L. Curzi-Dascalova (mention très honorable) ; sujet de la thèse :  
“Étude de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil de nouveau-nés”.
- 1978-86 Études médicales au CHU Broussais-Hôtel-Dieu (Paris VI).
- 1978 Doctorat de 3<sup>e</sup> cycle de mathématiques à Paris VII sous la direction de F. Norguet et D. Barlet (mention très honorable) ; sujet de la thèse :  
“Intersections de familles analytiques de cycles”.
- 1977 Agrégation de mathématiques (91<sup>e</sup> sur 198).
- 1969-78 Études de mathématiques à Paris (Paris VI et Paris VII).
- 1967 Baccalauréat ME à Angers (Maine-et-Loire).

## **EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE : RECHERCHE ET ENSEIGNEMENT**

2016 Directeur de recherche (DR1) à l'INRIA Paris (équipe MAMBA)

2009 Directeur de recherche (DR2) à l'INRIA-Rocquencourt (équipe BANG, devenue MAMBA au 01/01/2014)

2007 Intégré comme chercheur (CR1) à l'INRIA-Rocquencourt (équipe BANG)

2004-07 Détaché (CR1) à l'INRIA-Rocquencourt (équipe BANG)

Sujets de recherche :

Modélisation du cycle cellulaire et de ses interactions avec les rythmes circadiens.

Pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK-PD) moléculaire des anticancéreux.

Optimisation de la chronothérapie en cancérologie.

2007-11 Chargé d'un cours en 2<sup>e</sup> année à l'École Centrale de Paris : "Modélisation en biomédical (introduction à la biologie mathématique)".

2006-07 Chargé d'un cours à option en 3<sup>e</sup> année à l'École Centrale de Paris : "Modélisation de la croissance cellulaire et tissulaire".

2006-11 Intervenant dans les masters M2 de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry (Université Paris XI) et à l'Université de Rennes I : "Modélisation chronothérapeutique du schéma d'administration des médicaments".

2001-11 Chercheur dans l'équipe INSERM "Chronothérapeutique des cancers" (E 0118, puis 0354) devenue U 776 "Rythmes biologiques et cancers", directeur F. Lévi, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif. Modélisation pour l'optimisation thérapeutique en cancérologie.

1996-2001 (puis à nouveau 2003-2004) Professeur agrégé de mathématiques à l'Université Paris VIII (St. Denis). Enseignement des mathématiques en 1<sup>er</sup> cycle ("Fondements", Intégration, Séries, Calcul différentiel, Algèbre linéaire) et en licence de sciences économiques (Algèbre linéaire, Systèmes dynamiques) et en licence et maîtrise de mathématiques (Topologie et calcul différentiel, Systèmes dynamiques).

1996-2001 Collaborateur extérieur à l'INRIA (projet SOSSO).

1995-97 Maître de conférences (vacataire) en mathématiques à l'ENSTA ; petites classes de :

- Analyse (MA 103, professeur : M. Bezard) ;
- Algorithmique numérique (AO 101, professeur : F. Delebecque).

1991-95 Interrogateur en mathématiques au lycée Hoche (Versailles) en classes de:

- XM1 (M. Ries, puis M. Aubonnet) ;
- XP (Mme Deréthé).

1989-96 (puis à nouveau 2001-2003) Détaché sur un poste de chargé de recherche (CR1) à l'INRIA-Rocquencourt (projet SOSSO) : modélisation et traitement de signaux biomédicaux ; application à la physiologie du système nerveux autonome ; modélisation en électrophysiologie cardiaque.

1981-89 Professeur de mathématiques dans le secondaire au lycée privé Ste. Marie, à Antony (1981-88, classes de la 3<sup>e</sup> à la Terminale), puis au collège (public) G.-Pompidou à Villeneuve-la-Garenne (1988-89, classes de la 6<sup>e</sup> à la 3<sup>e</sup>).

1978-79 Assistant vacataire à l'IUT de Saint-Denis (Seine-Saint-Denis), dans le département de "Mesures Physiques", en mathématiques et statistiques.

1977-84 Interrogateur en mathématiques au lycée Louis-le-Grand en classes de:

- HX4 (M. Delezoide) ;
- XP'1-2 (MM. Benmerah, Besançon, Randé).

1975-81 Assistant vacataire à l'Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale (12, rue Cassette, 75006 Paris), en mathématiques.

### PARCOURS MATHÉMATIQUE DÉTAILLÉ

1969-71 1<sup>er</sup> cycle de mathématiques à Paris, puis Paris VI.  
(1970 : DUES 1. Mention Bien. 1971 : DUES 2. Mention Assez Bien.)

1971 Reçu au concours de l'IPES (22<sup>e</sup> sur 141) à Paris VI en mathématiques.

1973 Maîtrise de mathématiques à Paris VII :

- Topologie générale (A. Revuz). Mention Bien.
- Fonctions analytiques (R. Godement). Mention Très Bien.
- Algèbre (G. Ruget). Mention Assez Bien.
- Calcul différentiel (M. Berger).
- Intégration (J.-L. Verdier). Mention Assez Bien.
- Distributions (F. Norguet).
- Analyse et probabilités (J. Neveu).
- Variétés différentiables (P. Libermann). Mention Très Bien.

1974 CAPES théorique (oral).

1975 CAPES pratique. Mise en sursis d'intégration pour études.

1976 DEA de mathématiques à Paris VII, sous la direction de D. Barlet. Mention Bien :

- 1/2 AEA "Géométrie algébrique élémentaire" (D. Barlet). Mention Bien.
- 1/2 AEA "Variétés analytiques compactes" (J.-L. Stehlé). Mention Assez Bien.

- Mémoire de DEA (directeur : D. Barlet) : “Algèbres de Banach commutatives. Transformation de Gel’fand. Frontière de Shilov.”. Mention Très Bien.

1976-78 Boursier DGRST en thèse de 3<sup>e</sup> cycle de mathématiques à Paris VII.

1977 Reçu à l’agrégation de mathématiques (91<sup>e</sup> sur 198). Option “probabilités et statistiques”.

1978 Doctorat de 3<sup>e</sup> cycle de mathématiques à Paris VII, sous la direction de D. Barlet et F. Norguet. Mention Très Honorable. Sujet : “Intersections de familles analytiques de cycles”.

1977-84 puis à nouveau 1991-95 : Interrogateur en classes préparatoires, au lycée Louis-le-Grand (HX et XP’, pendant 7 ans), puis au lycée Hoche, à Versailles (XM et XP), en mathématiques ; en **1995-96** : petites classes à l’ENSTA (MA 103 : analyse, IA 101 : méthodes numériques).

1989-93 Détachement à l’INRIA, et à la suite du doctorat en médecine (sujet de la thèse : “Étude de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil de nouveau-nés prématurés et à terme”) : Applications de l’analyse de Fourier et de méthodes statistiques multidimensionnelles (analyse en composantes principales, analyse discriminante) au traitement des signaux biomédicaux.

1992-93 Étude par des chaînes de Markov cachées du rythme cardiaque des nouveau-nés (pour y déceler l’état du système nerveux autonome, variable cachée).

1993-94 Étude par des modèles markoviens (chaînes de Markov non cachées) de la reconnaissance de séquences codantes dans des séquences de génome.

1993-95 Étude par des modèles électrophysiologiques de type Hodgkin-Huxley de la dynamique des cellules pace-maker du nœud sinoatrial et de sa régulation par le système nerveux autonome.

1994-96 Étude d’algorithmes évaluant des paramètres déterministes (de type “chaotique”), et application à l’étude de séries de rythme cardiaque selon l’état du système nerveux autonome.

1995- Étude d’un modèle en boucle fermée de la régulation du système cardio-vasculaire (rythme cardiaque, pression artérielle) par le système nerveux autonome.

1998- Contrôle de la période d’un modèle d’oscillateur biologique (protéine PER de la drosophile, modèle d’A. Goldbeter) par stimulation intermittente.

2000- Construction d’un modèle d’efficacité antitumorale et de toxicité d’un médicament anticancéreux administré par perfusion chronomodulée.

2003- Modélisation du cycle cellulaire par EDP physiologiquement structurées et applications de méthodes de contrôle optimal à la thérapeutique anticancéreuse.

2005- Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique moléculaire pour des médicaments anticancéreux : oxaliplatine, 5-fluoro-uracile, irinotécan.

- 2008- Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique moléculaire et contrôle de la myélopoïèse dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).
- 2012- Modélisation de la résistance aux traitements du cancer induite dans les populations de cellules cancéreuses par les traitements eux-mêmes, par des équations de dynamique adaptative structurées en phnotype, et méthodes de contrôle optimal thérapeutique (combinaison optimisées de pharmacothérapies) appliquées à ces modèles : collaboration avec Benoît Perthame, Alexander Lorz et Emmanuel Trélat (LJLL).

## PARCOURS MÉDICAL DÉTAILLÉ

1978 Inscription en 1<sup>e</sup> année de médecine (PCEM1) au CHU Broussais-Hôtel-Dieu (Paris VI).

1979 Reçu au concours de fin de PCEM1 au CHU Broussais-Hôtel-Dieu.

1979-80 PCEM2, et, en parallèle, dans le cadre de la maîtrise de biologie humaine:

Certificat de biochimie générale (Pr. J. Polonovski, CHU St. Antoine), et 1/2 certificat de méthodes statistiques (Pr. Lellouch, CHU Kremlin-Bicêtre).

1980-84 Deuxième cycle des études médicales (DCEM) au CHU Broussais-Hôtel-Dieu. Externat :

- **DCEM2 (1981-82):**

- Consultation de gynéco-endocrinologie (Dr. Canu), hôpital Saint-Michel, Paris.
- Service de cardiologie (Dr. Droniou), hôpital du Val-de-Grâce, Paris.
- Laboratoire de biochimie “hormones et protéines” (Pr. Englert), UER biomédicale des Saints-Pères, Paris.

- **DCEM3 (1982-83):**

- Service et consultation de médecine (Pr. Rullière), hôpital Broussais, Paris
- Service et consultation d’hématologie (Pr. Zittoun), Hôtel-Dieu de Paris.
- Service et consultation de chirurgie (Pr. Carbonnet), Hôtel-Dieu de Paris.

- **DCEM4 (1983-84):**

- Service de psychiatrie adolescents (Pr. Flavigny), HIUP, Paris.
- Service de neurologie (Pr. Laplane), hôpital de la Salpêtrière, Paris.
- Service de médecine (Pr. Guy-Grand), Hôtel-Dieu de Paris.

1984-86 Troisième cycle des études médicales (TCEM) au CHU Broussais-Hôtel-Dieu. Internat en médecine générale (IMG) :

- Service de psychiatrie-urgences (Dr. Grivois), Hôtel-Dieu de Paris.
- Service de médecine interne (Dr. Krainik), hôpital Léopold-Bellan, Paris (2 semestres).
- Service de psychiatrie-adultes (Pr. Widlöcher), hôpital de la Salpêtrière, Paris.

1987-88 Collaborateur bénévole au laboratoire de biologie du vieillissement (Dr. Sebban), hôpital Charles-Foix, Ivry. Thème d’étude : cartographie électroencéphalographique.

1988-89 Collaborateur bénévole à l’INRIA, dans le cadre du projet SOSSO. Thème d’étude : variabilité du rythme cardiaque.

1989 Détachement de l’Education Nationale à l’INRIA, sur un poste de chargé de recherche (CR1) dans le cadre du projet SOSSO. **Décembre 1989** : Doctorat en médecine au CHU Broussais-Hôtel-Dieu. Sujet de la thèse: “ Étude de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil de nouveau-nés prématurés et à terme”.

## ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Après une thèse de **doctorat de 3<sup>e</sup> cycle en géométrie analytique** (Réf. T1), soutenue en 1978 (c'est-à-dire dans une situation de pénurie de postes à l'Université), j'ai ressenti le besoin d'explorer un domaine plus proche pour moi des réalités humaines que les idéalités mathématiques qui m'avaient mobilisé jusqu'alors.

Dans cette perspective, la médecine présentait l'intérêt de me rendre rapidement utile en me donnant une activité de terrain dont j'éprouvais la nécessité. Mais aussi j'avais eu connaissance des travaux géométriques de René Thom et de certains de ses élèves, en embryologie et en radiologie notamment, et je pensais qu'il y avait en médecine matière à une réflexion géométrique.

J'ai donc mené, de 1978 à 1986 des **études médicales**, tout en enseignant les mathématiques dans le secondaire. Au cours de ces études, et en préparant pour mes élèves de lycée des cours d'histoire des mathématiques, je me suis aperçu de nombreuses convergences historiques entre médecine et mathématiques, et j'ai envisagé alors de faire une thèse de médecine sur le thème : "Mathématiciens et médecins, convergences et bifurcations", qui aurait fait le point sur le développement parallèle des mathématiques et de la médecine, depuis l'Antiquité jusqu'aux travaux de R. Thom, en passant par Cardan, Copernic, D. Bernoulli, et quelques autres mathématiciens-médecins. Mais les circonstances m'ont orienté dans une autre direction.

En 1988, en effet, j'ai été amené à m'intéresser au **traitement des signaux biomédicaux**, étant entré en contact avec F. Kauffmann, chercheur à l'INRIA, qui, avec une formation et des intérêts en mathématiques semblables aux miens, étudiait le **rythme cardiaque des nouveau-nés**. Je me suis alors fait détacher de l'Education Nationale à l'INRIA en septembre 1989 et j'ai soutenu en décembre de la même année une **thèse de doctorat en médecine** sur ce sujet et sous la direction de Mme L. Curzi-Dascalova, chercheur INSERM (CJF 8909, Pr. Cl. Gaultier) à l'hôpital Antoine-Béclère, à Clamart.

A la suite de ma thèse de doctorat en médecine (Réf. T2) sont venues des publications et communications à des congrès, insistant soit sur l'aspect **traitement du signal** (transformation de Fourier à court terme, Réf. B1, RR1, RR2, O1), soit sur les aspects de **méthodologie statistique** (analyses factorielles, analyses discriminantes, Réf. B2, B3, RR1, O1), soit sur les **aspects physiologiques** (étude de la maturation du système nerveux autonome, Réf. R1, R2, R3, O4, A1) de la méthode et des résultats. Ces travaux, tous menés en collaboration avec Mme L. Curzi-Dascalova, ont montré la possibilité de discriminer selon l'âge les enregistrements du rythme cardiaque de nouveau-nés prématurés et à terme, et l'importance des états de vigilance (stades du sommeil) dans cette discrimination ; ils ont amélioré la compréhension de la **maturation du système nerveux autonome**, montrant qu'elle est différente suivant la branche étudiée, puisqu'elle présente une importante augmentation du tonus parasympathique autour de la 38<sup>e</sup> semaine d'âge conceptionnel, suivie d'une relative stabilité jusqu'à la naissance, alors que le tonus sympathique connaît une croissance plus régulière de la 31<sup>e</sup> semaine jusqu'au terme normal. Le but ultime de ces études était de comprendre les causes de la **mort subite inexplicquée du nourrisson**.

Les méthodes mathématiques utilisées dans ces travaux étaient tout d’abord du domaine de l’**analyse de Fourier**, pour la décomposition du signal rythme cardiaque en 3 bandes de fréquence ayant chacune une origine physiologique, et de l’**analyse statistique des données multidimensionnelles**, pour l’interprétation des résultats, mais aussi de la modélisation par **chaînes de Markov cachées** (Réf. A2), les états cachés du processus rythme cardiaque (RR, série des intervalles temporels entre battements cardiaques) étant ceux du système nerveux autonome (sympathique ou parasympathique).

La modélisation par chaînes de Markov (non cachées) a également été appliquée dans un autre domaine : le **génom**, dans une coopération entre l’INRIA, le Georgia Institute of Technology (Atlanta, USA) et l’Université de Washington (Seattle, USA). Il s’agissait d’adapter et d’intégrer des algorithmes déjà existants (GenMark de M. Borodovsky, MTD de A. Raftery et S. Tavaré) pour obtenir un outil d’identification des séquences génomiques qui codent pour des protéines. Ce travail a été effectué dans le cadre d’un stage de DESS “informatique et biologie” (Université de Versailles) que j’ai encadré.

Mes recherches se sont ensuite orientées vers une approche plus géométrique de l’étude du rythme cardiaque, considéré comme sortie d’un **système dynamique non linéaire**. Ce système, qui fournit un modèle de l’événement “battement cardiaque”, repose lui-même sur le modèle de Noma-Irisawa (modèle de type Hodgkin-Huxley) du potentiel d’action de la cellule pace-maker cardiaque, et de son contrôle par le système nerveux autonome. Une étude numérique des orbites périodiques du modèle de Noma-Irisawa, et de sa perturbation (paramétrique) par une entrée représentant le système nerveux autonome, a été réalisée, permettant de simuler le rythme cardiaque et sa modulation en boucle ouverte par le système nerveux autonome (Réf. O6).

Parallèlement à cette approche modélisatrice, des algorithmes de quantification de paramètres, de type “chaotique” (dimension de corrélation intégrale, algorithme de Grassberger et Procaccia, **exposants de Lyapounov**, algorithmes de Wolf et d’Eckmann-Ruelle), ont été évalués sur des séries réelles de rythme cardiaque (Réf. O7, R4, R6). On conjecturait que les séries observées (séries des pseudopériodes du système perturbé par le contrôle nerveux autonome dans le cadre du modèle précédent) étaient en sortie d’un **système dynamique déterministe dissipatif** dont on explorait les propriétés statistiques. Une collaboration active a été menée entre 1994 et 1997 sur ce sujet avec l’Unité 127 de l’INSERM (biologie et physiopathologie du système cardio-vasculaire, B. Swynghedauw, Réf. R4, R6, O7). On y étudiait le rythme cardiaque de souris soumises à des épreuves pharmacologiques du système nerveux autonome.

C’est à la suite de ces travaux qu’une modélisation du système cardio-vasculaire et de la régulation de la pression artérielle par le système nerveux autonome (Réf. SE2, SE3), a été entreprise dans le projet SOSSO. Étant parti à l’université à cette époque et n’étant plus que collaborateur extérieur du projet, je n’ai pu dans ce cadre participer qu’à temps partiel à une ACI “Technologies de la santé” (SCARAMOCO) et deux ARC INRIA (ICEMA 1 et 2).

Ma rencontre, en 1996, avec D. Claude, professeur à l’Université Paris-Sud, a initié une collaboration qui m’a amené, partant de la modélisation du système cardio-vasculaire, à changer



de thématique de recherche pour m’investir dans des thèmes plus en rapport avec la thérapeutique, s’agissant de la **commande pharmacologique de systèmes biologiques**.

C’est en effet en collaboration avec D. Claude que je me suis intéressé à la **chronobiologie**, étudiant d’abord un modèle d’oscillateur représentant l’**horloge circadienne moléculaire**, pour en modifier la période par un stimulus périodique externe (Réf. R7, O8, A3, A4), puis, toujours en collaboration avec D. Claude, mais aussi avec F. Lévi, directeur de l’équipe INSERM E 0354 “Chronothérapeutique des cancers” (à partir de 2006 INSERM U 776 “Rythmes Biologiques et Cancers”, hôpital Paul-Brousse, Villejuif), développant un premier modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de **chronothérapie en cancérologie** (Réf. SE4, RR5, R8). Ce modèle, grâce à une collaboration active avec C. Basdevant (Université Paris XIII et École Polytechnique) a été à l’origine de la proposition d’une méthode d’optimisation chronothérapeutique sous contrainte de la limitation de la toxicité pour les cellules saines en cancérologie (Réf. R9, R11).

À partir de 2003, ma rencontre avec B. Perthame, professeur à Paris VI et responsable scientifique du projet BANG de l’INRIA, m’a amené, en m’intégrant au projet BANG, à proposer avec B. Perthame et S. Mischler un premier **modèle du cycle de division cellulaire** dans des populations de cellules à l’aide d’EDP physiologiquement structurées, avec cibles de contrôle physiologique et pharmacologique, dans le but de représenter l’influence des horloges circadiennes, mais aussi l’effet des médicaments cytotoxiques sur le cycle cellulaire. Le développement et l’enrichissement de ce modèle de dynamique des populations pour la prolifération cellulaire, fondé sur des équations aux dérivées partielles structurées physiologiquement, (Réf. R10, R12, R13, R14, R15, O8, O9) est en cours, grâce notamment au recrutement de stagiaires, postdocs, et d’étudiants en thèse. Ce modèle bénéficie de la collaboration active de S. Gaubert, du projet MAXPLUS.

Ces travaux ont d’abord donné lieu pour moi à la participation à une ACI (2003-2006) : “Nouvelles Interfaces des Mathématiques” (“Apoptose-Nécrose”, coordonnateur E. Grenier, UMPA, ENS Lyon, et dont j’étais le responsable scientifique dans l’équipe INSERM E 0354) et à un réseau européen (RTN) “Marie-Curie” (2004-2008) du 6<sup>e</sup> PCRD : modélisation de la croissance et de la thérapeutique des cancers, coordonné par N. Bellomo, Turin, et pour sa partie “France-Nord” par B. Perthame, ENS Paris.

J’ai participé aussi au réseau d’excellence (NoE) du 6<sup>e</sup> PCRD Biosim (2004-2009) : “Biosimulation, a new tool in drug development”, réseau coordonné par E. Mosekilde, Lyngby, Danemark, dont j’ai corédigé avec A. Goldbeter (Bruxelles) le “workpackage” 13 : “Modelling circadian drug effects for cancer therapeutics”, et j’ai été responsable du “workpackage” 2 : “Integration and modelling” du réseau du 6<sup>e</sup> PCRD “Tempo” (2006-2009) : “Temporal pharmacogenomics for tailored chronotherapeutics”, STREP coordonné par F. Lévi. Enfin j’étais responsable du “workpackage” 2 : “Multiscale modelling” du réseau du 7<sup>e</sup> PCRD “C5Sys” (2010-2013) : “Circadian clocks and cell cycle systems in cancer”, réseau ERASYSBIO+ coordonné par F. Lévi et D. Rand (Warwick).

Dans ces trois directions de recherche : **modélisation du cycle cellulaire pour la**

**représentation de la prolifération cellulaire** normale et pathologique, **modélisation PK-PD de l'action des cytotoxiques**, de l'échelle moléculaire à celle de l'organisme entier, et **optimisation de la thérapeutique en cancérologie**, le but que je poursuis est la mise en place d'un modèle, réaliste et identifiable sur données cliniques, de la pharmacologie des anticancéreux, pour lui appliquer des méthodes d'optimisation d'un débit de perfusion de plusieurs médicaments agissant en synergie par voie générale. L'optimisation consiste ici à adapter le débit d'un injecteur programmable au profil enzymatique du patient et à ses rythmes circadiens d'une part, aux interactions entre cycles cellulaires (suivant les différents tissus cibles) et métabolisme (diffusion, activation, dégradation) des médicaments concernés d'autre part, ceci de façon à minimiser le nombre de cellules tumorales en fin de traitement sous contrainte de tolérabilité clinique, i.e., en imposant une toxicité maximale admissible pour les tissus sains, cibles non désirées des médicaments. Ces travaux ont donné lieu à des publications dans des revues internationales ([R15-R27, R30-R34, R37-R41, O12]).

Un aspect moléculaire du contrôle intracellulaire du cycle de prolifération est tout ce qui est dû à la protéine p53, "gardienne du génome", et j'ai encadré sur ce thème les thèses de Luna Dimitrio (avec Roberto Natalini) et de Ján Eliaš (avec Benoît Perthame) ([R36, R42, R44, R46]).

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM), d'abord en collaboration avec Jean-Pierre Marie, puis avec François Delhommeau et Pierre Hirsch (hôpital St Antoine, Paris) pour les aspects biologiques, et avec Catherine Bonnet et Hitay Özbay pour les aspects de modélisation et d'analyse mathématique, a donné lieu à d'autres publications et actes de conférences ([R30, R48, R56, O10, O11, O14-O16, O20-22]).

Depuis 2012, j'ai entrepris, en particulier avec Benoît Perthame et Alexander Lorz, puis ensuite avec nos postdocs Tommaso Lorenzi et Rebecca Chisholm (plus récemment aussi avec Emmanuel Trélat pour les aspects d'optimisation), et en collaboration avec Alexandre Escargueil et Michèle Sabbah, du laboratoire "Biologie et Thérapeutique des Cancers" (dir. Annette Larsen, INSERM, Centre de Recherche St Antoine, Paris) de modéliser - avec ou sans prise en compte des populations cellulaires stromales environnantes - l'émergence de clones cellulaires tumoraux résistants à la thérapeutique, ce qui est un problème majeur des traitements en cancérologie. En effet, beaucoup plus que de toxicité pour les tissus sains, c'est de résistance, surtout *acquise* (i.e., secondaire aux traitements), des populations de cellules cancéreuses aux médicaments du cancer que meurent les patients.

Ces travaux, dans la ligne "évolution et cancer", ont suscité ma participation au réseau national "Darwinian evolution of cancer" (GDR CNRS 3530, 2012-2015, direction Michael Hochberg, Montpellier), et, en collaboration avec Benoît Perthame, Alexander Lorz, Tommaso Lorenzi, Rebecca Chisholm, Luis Almeida, Alexandre Escargueil, Camille Pouchol, Emmanuel Trélat, la publication d'articles sur ces thèmes, traitant de modèles intégro-différentiels pour étudier l'évolution de populations de cellules structurées suivant un phénotype de résistance à un ou des médicaments du cancer ([R35, R38, R44, R45, R47, R48, R49, O13, B4, B5]) et, dernièrement, des stratégies de contrôle optimal combinant traitements cytotoxique et cytostatique pour éradiquer ou stabiliser (chroniciser) une tumeur ([R52, R53, R54, O23]). Ils ont aussi été à la base de la partie modélisation des projets ITMO Cancer HTE (hétérogénéité des tumeurs dans leur écosystème) financés MoGIImaging et EcoAML.

## LISTE DES PUBLICATIONS

### Thèses :

- [T3] Clairambault, J. (2007) : “Modèles mathématiques des rythmes physiologiques : I. Analyse de données cardio-vasculaires et modélisation pour l’étude du système nerveux autonome. II. Chronopharmacologie et optimisation de la chronothérapie circadienne en cancérologie”. Mémoire d’habilitation à diriger des recherches soutenu en 39<sup>e</sup> section : Sciences et technologies pharmaceutiques à la Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre (Université Paris-Sud).
- [T2] Clairambault, J. (1989) : “Etude de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil de nouveau-nés prématurés et à terme”. Thèse pour le doctorat en médecine soutenue à Paris VI sous la direction de Cl. Gaultier et L. Curzi-Dascalova.
- [T1] Clairambault, J. (1978) : “Intersections de familles analytiques de cycles”. Thèse de doctorat de 3<sup>e</sup> cycle de mathématiques (géométrie analytique) soutenue à Paris VII sous la direction de F. Norguet et D. Barlet.

### Articles parus dans des revues internationales :

- [R56] Djema, W., Bonnet, C., Mazenc, F., Clairambault, J., Fridman, E., Hirsch, P., Delhommeau, F. (2018). Control in Dormancy or Eradication of Cancer Stem Cells: Mathematical Modeling and Stability Issues. *Journal of Theoretical Biology*, accepté (mars 2018), à paraître.
- [R55] Clairambault, J., Perthame, B., Quillas Maran, A. (2018). Analysis of a System Describing Proliferative-Quiescent Cell Dynamics. *Chinese Annals of Mathematics, Series B*, 39(2):345-356, <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-1674142>.
- [R53-R54] Goldman, A., Kohandel, M., Clairambault, J. (2017). Integrating Biological and Mathematical Models to Explain and Overcome Drug Resistance in Cancer, Part 1: Biological Facts and Studies in Drug Resistance, *Current Stem Cell Reports*, 3:253-259 (notice: <https://hal.inria.fr/hal-01558477>, DOI: 10.1007/s40778-017-0097-1); Part 2: From Theoretical Biology to Mathematical Models, *Current Stem Cell Reports*, 3:260-268 (notice: <https://hal.inria.fr/hal-01558479>, DOI: 10.1007/s40778-017-0098-0).
- [R52] Pouchol, C., Clairambault, J., Lorz, A., Trélat, E. Asymptotic study and optimal control of integrodifferential systems modelling healthy and cancer cells exposed to chemotherapy. À paraître au *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées*, 2017. Preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01416594> et sur *arXiv* <https://arxiv.org/abs/1612.04698> (décembre 2016).
- [R51] Bocharov, G., Bouchnita, A., Clairambault, J., Volpert, V. (2016). Mathematics of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Diversity of Topics, Models and Methods. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 11(6):1-8, Special issue on pharmacokinetics-pharmacodynamics.

- [R50] Clairambault, J., Fercoq, O. (2016). Physiologically structured cell population dynamic models with applications to therapeutic optimisation in oncology. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 11(6):45-70, Special issue on pharmacokinetics-pharmacodynamics. *Version révisée et mise à jour d'un preprint de 2012 [R40]*. Preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01321536>.
- [R49] Chisholm, R.H., Lorenzi, T., Clairambault, J. (2016). Cell population heterogeneity and evolution towards drug resistance in cancer: biological and mathematical assessment, theoretical treatment optimisation. *BBA General Subjects, special issue on system genetics*, 1860:2627-2645, 2016. Disponible en ligne : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416516302148>.
- [R48] Lorenzi, T., Chisholm, R.H., Clairambault, J. (2016). Tracking the evolution of cancer cell populations through the mathematical lens of phenotype-structured equations. *Biology Direct*, December 2016, 11:4. Disponible en ligne : <https://link.springer.com/article/10.1186/s13062-016-0143-4>.
- [R47] Chisholm, R.H., Lorenzi, T., Lorz, A., Larsen, A.K., Almeida, L., Escargueil, A., Clairambault, J. (2015). Emergence of reversible drug tolerance in cancer cell populations: an evolutionary outcome of selection, non-genetic instability and stress-induced adaptation. *Cancer Research*, 75(6):930-939 (doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-2103). Preprint disponible sur <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/ChisholmetalCancRes2015.pdf>
- [R46] Eliaš, J., Clairambault, J. (2014). Reaction-diffusion systems for spatio-temporal intracellular protein networks: a beginner's guide with two examples. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 10:14-22, disponible en accès libre sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037014000087>.
- [R45] Lorz, A., Lorenzi, T., Clairambault, J., Escargueil, A., Perthame, B. (2015). Effects of space structure and combination therapies on phenotypic heterogeneity and drug resistance in solid tumors. *Bulletin of Mathematical Biology*, 77(1):1-22, preprint disponible sur <http://hal.upmc.fr/docs/00/92/12/66/PDF/AABJT1812.pdf>.
- [R44] Eliaš, J., Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. (2014). Modelling p53 dynamics in single cells: physiologically based ODE and reaction-diffusion PDE models. *IOP Physical Biology*, vol. 11, number 4, 045001 <http://iopscience.iop.org/1478-3975/11/4/045001/article>, preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00859412>.
- [R42] Eliaš, J., Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. (2013). The p53 protein and its molecular network: modelling a missing link between DNA damage and cell fate. *BBA-Proteins and Proteomics*, disponible en ligne octobre 2013, DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.09.019, preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00822308>.
- [R41] Ballesta, A., Clairambault, J. (2013). Physiologically based mathematical models to optimize therapies against metastatic colorectal cancer: a mini-review. *Current Pharmaceutical Design*, accepté, PubMed abstract disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530495>.

- [R39] Billy, F., Clairambault, J., Delaunay, F., Feillet, C., Robert, N. (2013). Age-structured cell population model to study the influence of growth factors on cell cycle dynamics. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 10(1):1-17, preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00730457>.
- [R38] Billy, F., Clairambault, J. (2013). Designing proliferating cell population models with functional targets for control by drugs. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, 18(4):865-889 (Special issue on cancer modeling), preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00726195>.
- [R37] Thomas, F., Fisher, D., Fort, P., Marie, J.-P., Daoust, S., Roche, B., Grunau, C., Cosseau, C., Mitta, G., Baghdiguian, S., Rousset, F., Lassus, P., Assenat, E., Grégoire, D., Missé, D., Lorz, A., Billy, F., Vainchenker, W., Delhommeau, F., Koscielny, S., Itzykson, R., Tang, RP, Fava, F., Ballesta, A., Lepoutre, T., Krasinska, L., Dulic, V., Raynaud, P., Blache, P., Quittau-Prevostel, C., Vignal, E., Trauchessec, H., Perthame, B., Clairambault, J., Volpert, V., Solary, E., Hibner, U. and Hochberg, M.E. (2012). Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evolutionary Applications*, pub. on line 16 Nov. 2012, DOI: 10.1111/eva.1202 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/ThomasEvolappl2012.pdf>.
- [R36] Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. (2013). A spatial physiological model for p53 intracellular dynamics. *J. Theor. Biol.*, 316:9-24, disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00726014>.
- [R35] Lorz, A., Lorenzi, T., Hochberg, M.E., Clairambault, J., Perthame, B. (2012). Populational adaptive evolution, chemotherapeutic resistance and multiple anti-cancer therapies. *Math. Modelling Num. Anal.*, 47:377-399, preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00714274>.
- [R33] Clairambault, J. (2012) Can theorems help treat cancer? *J. Math. Biol.* 66(7):1555-1558, 2013. doi:10.1007/s00285-012-0518-9 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JC4JMBCantheorems2012.pdf>
- [R32] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Gaubert, S., Lepoutre, T., Ouillon, T., Saito, S. (2014). Synchronisation and control of proliferation in cycling cell population models with age structure. *Mathematics and Computers in Simulation*, 96:66-94, doi: 10.1016/j.matcom.2012.03.005, aussi disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00662885>.
- [R30] Özbay, H., Bonnet, C., Benjelloun, H., Clairambault, J. (2012). Stability analysis of cell dynamics in leukemia. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 7(1):203-234, 2012 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/OBEC4MMNP2012.pdf>.
- [R29] Clairambault, J. (2011). Commitment of mathematicians in medicine. A personal experience, and generalisations. *Acta Biotheoretica*, 59(3):201-211. DOI:10.1007/s10441-011-9140-2 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/ACBI373=JCCcommitment.pdf>.
- [R28] Artzrouni, M., Begg, C., Chabiniok, R., Clairambault, J., Foss, A.J.E., Hargrove, J., Lee, E.K., Siggers, J.H., Tindall, M. (2011). The first international workshop

- on the role and impact of mathematics in medicine: A collective account. *Am. J. Transl. Res.*, 3(5): 492-497. <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/ArtzrouniAmJTranslRes2011.pdf>.
- [R27] Ballesta, A., Dulong, S., Abbara, C., Cohen, B., Okyar, A., Clairambault, J., Levi, F. (2011). A combined experimental and mathematical approach for molecular-based optimization of Irinotecan circadian delivery. *PLoS Computational Biology*, 7(9): e1002143. DOI:10.1371/journal.pcbi.1002143. Preprint disponible sur <http://www.ploscompbiol.org/article/info:doi/10.1371/journal.pcbi.1002143>.
- [R26] Clairambault, J. (2011). Optimising cancer pharmacotherapeutics using mathematical modelling and a systems biology approach. *Personalized Medicine*, 8(3), 271-286 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JC4PersMed2011.pdf>.
- [R25] Ballesta, A., Clairambault, J., Dulong, S., Lévi, F. (2011). Theoretical Optimization of Irinotecan-based Anticancer Strategies in case of Drug-induced Efflux. *Applied Mathematics Letters*, 24(7):1251-56 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/BallestaApplMathLett2011.pdf>.
- [R23] Clairambault, J., Gaubert, S., Lepoutre, T. (2011). Circadian rhythm and cell population growth. *Mathematics and Computer Modelling*, 53:1558-1567 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/CGL4MCM2010.pdf>.
- [R22] Steimer, J.-L., Dahl, S.G., De Alwis, D., Gundert-Remy, U., Karlsson, M., Martinkova, J., Aarons, L., Ahr, H.-J., Clairambault, J., Freyer, G., Friberg, L., Ludwig, W.-D., De Nicolao, G., Rocchetti, M., Troconiz, I.F. (2010). Modelling the genesis and treatment of cancer: the potential role of physiologically-based pharmacodynamics. *European Journal of Cancer*, 46(1):21-32 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/SteimerEurJCanc2010.pdf>.
- [R21] Lévi, F., Okyar, A., Dulong, S., Innominato, P.F., Clairambault, J. (2010). Circadian Timing in Cancer Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 50: 377-421 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/LeviAnnuRevPharmacolToxi>
- [R20] Clairambault, J. (2009). Modelling Physiological and Pharmacological Control on Cell Proliferation to Optimise Cancer Treatments. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 4(3):12-67 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JC4MMNP2009.pdf>.
- [R19] Clairambault, J., Gaubert, S., Lepoutre, T. (2009). Comparison of Perron and Floquet eigenvalues in age structured cell division cycle models. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 4(3):183-209 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/CGL4MMNP2009.pdf>.
- [R18] Lévi, F., Altinok, A., Clairambault, J., Goldbeter, A. (2008). Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/LeviPhilTransRoySocA2008.pdf>. *Phil. Trans. Roy. Soc. A*, 366(1880):3575-3598.
- [R15] Bekkal Brikci, F., Clairambault, J., Perthame, B. (2008). Analysis of a molecular structured population model with polynomial growth for the cell cycle. *Mathemat-*

*ical and Computer Modelling*, 47(7-8):699-713 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/BekkalBrikciMathCompModelling2007.pdf>.

- [R14] Bekkal Brikci, F., Clairembault, J., Ribba, B., Perthame, B. (2008). An age-and-cyclin-structured cell population model for healthy and tumoral tissues. *Journal of Mathematical Biology*, 57(1):91-110 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/BekkalBrikciJMB2007.pdf>.
- [R13] Clairembault, J. (2008). A step toward optimization of cancer therapeutics. Physiologically based modelling of circadian control on cell proliferation. *IEEE-EMB Magazine*, 27(1):20-24, 2008 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/JCEMBMag2008.pdf>.
- [R12] Clairembault, J., Gaubert, S., Perthame, B. (2007). An inequality for the Perron and Floquet eigenvalues of monotone differential systems and age structured equations. *C. R. Acad. Sci. (Paris) Ser. I Mathématique*, 345(10):549-554 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/ClaiGaubPerthCRAS2007.pdf>.
- [R11] Clairembault, J. (2007): Modelling oxaliplatin drug delivery to circadian rhythm in drug metabolism and host tolerance. *Advanced Drug Delivery Reviews (ADDR)*, 59(9-10):1054-1068 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/JCADDR2007.pdf>.
- [R10] Clairembault, J., Michel, Ph., Perthame, B. (2006): Circadian rhythm and tumour growth. *C. R. Acad. Sci. (Paris) Mathématique (Équations aux dérivées partielles)*, 342(1):17-22 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/ClaiMichPerthCRAS2006.pdf>.
- [R9] Basdevant, C., Clairembault, J., Lévi, F. (2005): Optimisation of time-scheduled regimen for anti-cancer drug infusion. *Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, Vol. 39(6):1069-1086 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault//BasdClairLeviM2A.pdf>.
- [R7] Claude, D., Clairembault, J. (2000): Period shift induction by intermittent stimulation in a Drosophila model of PER protein oscillations. *Chronobiology International*, 17(1):1-14 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/ClaudeClairembaultChronobiolI.pdf>.
- [R6] Swynghedauw, B., Jasson, S., Clairembault, J., Chevalier, B., Heymes, C., Médigue, C., Carré, F., Mansier, P. (1997): Myocardial determinants in regulation of the heart rate. *Journal of Molecular Medicine*, 75:860-866 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/SwynghedauwJMolMed1997.pdf>.
- [R5] Mansier, P., Médigue, C., Charlotte, N., Vermeiren, C., Corabœuf, E., Deroubai, E., Ratner, E., Chevalier, B., Clairembault, J., Carré, F., Dahkli, T., Bertin, B., Briand, P., Strosberg, D., Swynghedauw, B. (1996): Decreased heart rate variability in transgenic mice overexpressing atrial  $\beta_1$ -adrenoceptors. *American Journal of Physiology*, 271:H1465-H1472 PubMed abstract <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8897941>.
- [R4] Mansier, P., Clairembault, J., Charlotte, N., Médigue, C., Vermeiren, C., LePape, G., Carré, F., Gounaropoulou, A., Swynghedauw, B. (1996): Linear and non-linear

analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovascular Research*, 31, 371-379  
<http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/MansierClairambaultCardiovascRes1996.pdf>.

- [R3] Spassov, L., Curzi-Dascalova, L., Clairambault, J., Kauffmann, F., Médigue, C., Peirano, P. (1994): Heart rate and heart rate variability in small-for-gestational-age newborns. *Pediatric Research*, 35, 500-505 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/SpassovPedRes1994.pdf>.
- [R2] Eiselt, M., Curzi-Dascalova, L., Clairambault, J., Médigue, C., Peirano, P. (1993): Heart-rate variability in low-risk prematurely born infants reaching normal term: a comparison with full-term newborns. *Early Human Development*, 32, 183-195 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/EiseltEarlyHumanDev1993.pdf>.
- [R1] Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L., Kauffmann, F., Médigue, C., Leffler, C. (1992): Heart Rate Variability in normal sleeping full-term and preterm neonates. *Early Human Development*, 28, 169-183 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JCEarlyHumanDev1992.pdf>.

### Articles parus dans des revues nationales :

- [R24] Clairambault, J. (2010): Vers une médecine personnalisée. *La Recherche n° 447*, Les cahiers de l'INRIA, 3 pages <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JCLaRechercheINRIAdec2010.pdf>.
- [R17] Clairambault, J., Perthame, B. (2008): Modélisation en mathématique, en biologie et en médecine : le projet Bang. *MATAPLI 85* (<http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/matapli85.pdf>) :61-65.
- [R16] Adimy, M., Bernard, S., Clairambault, J., Crauste, F., Génieys, S., Pujo-Menjouet, L. (2008): Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique. *Hématologie*, 14(5):339-350, 2008 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/modmathhemato2008.pdf>.
- [R8] Clairambault, J., Claude, D., Filipinski, E., Granda, T., Lévi, F. (2003): Toxicité et efficacité antitumorale de l'oxaliplatine sur l'ostéosarcome de Glasgow induit chez la souris : un modèle mathématique. *Pathologie-Biologie*, 51:212-215 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/CPathBio12003.pdf>.

### Chapitres de livres :

- [R48] Avila Alonso, J.L., Bonnet, C., Clairambault, J., Özbay, H., Niculescu, S.-I., Merhi, F., Ballesta, A., Tang, R.P., Marie, J.-P. (2014). Analysis of a New Model of Cell Population Dynamics in Acute Myeloid Leukemia. In "Delay Systems : From Theory to Numerics and Applications", T. Vyhldal, J.-F. Lafay, R. Sipahi eds, pp. 315-328, Advances in Delays and Dynamics series, Springer, New York, preprint disponible sur <http://hal.inria.fr/hal-00932779>.



- [R43] Clairambault, J. (2014). Deterministic mathematical modelling for cancer chronotherapeutics: cell population dynamics and treatment optimisation. In “Mathematical oncology 2013”, Part III, pp. 265-294, A. d’Onofrio et A. Gandolfi eds., Birkhäuser, New York, preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00858032>.
- [R40] Clairambault, J., Fercoq, O. (2012). Physiologically structured cell population dynamic models with applications to therapeutic optimisation in oncology. Une version révisée comme article de journal en est parue en 2016, voir [R50]. Preprint de 2012 disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00750633>.
- [R34] Ballesta, A., Clairambault, J., Dulong, S., Lévi, F. (2012). A systems biomedicine approach for chronotherapeutics optimization: focus on the anticancer drug irinotecan, in: *New Challenges for Cancer Systems Biomedicine*, Alberto d’Onofrio, Paola Cerrai, Alberto Gandolfi eds., Part V, pp. 301-328, SIMAI Lecture Notes, Springer, New York <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/BallestaSpringerSIMAI2012.pdf>.
- [R31] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O. (2013). Optimisation of cancer drug treatments using cell population dynamics. pp. 257-299 in "Mathematical Models and Methods in Biomedicine", A. Friedman, E. Kashdan, U. Ledzewicz and H. Schättler eds., Part 4, pp. 265-309, Springer, New-York. Preprint disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00770366>.
- [O8] Clairambault, J., Michel, P., Perthame, B. (2006): A model of the cell cycle and its circadian control. *Actes de la 6<sup>e</sup> conférence internationale de l’European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Dresde, juillet 2005. Publié dans *Mathematical Modeling of Regulatory Networks, Development, Biomedicine, and Data Analysis*, pp. 239-251, Deutsch, A., Bruschi, L., Byrne, H., de Vries, G., Herzog, H. (Eds.), Birkhäuser, Boston, 2007 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/ClaiMichPerthECMTB05RevFinal.pdf>.

### Articles parus dans des actes de congrès internationaux :

- [O23] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Lorenzi, T., Lorz, A., Pouchol, C., Trélat, E. Why is evolution important in cancer and what mathematics should be used to treat cancer? Focus on drug resistance. In: *Proceedings of the 17th International Symposium on Mathematical and Computational Biology*, Moscow, October-November 2017, <https://hal.inria.fr/hal-01618357>.
- [O22] Djema, W., Özbay, H., Bonnet, C., Friedman, E., Mazenc, F., Clairambault, J. Analysis of Blood Cell Production under Growth Factors Switching. In: *Proceedings of the 20th IFAC world congress*, Toulouse, July 2017 (accepted as regular paper, 8 pages).
- [O21] Djema, W., Mazenc, F., Bonnet, C., Clairambault, J., Hirsch, P., Delhommeau, F. Analysis of a Model of Dormancy in Cancer as a State of Coexistence Between Tumor and Healthy Stem Cells. In: *Proceedings of the 2017 American Conference on Control (ACC)*, Seattle, May 2017, pp. 5135-5140.

- [O20] Djema, W., Mazenc, F., Bonnet, C., Clairambault, J., Hirsch, P., Delhommeau, F. Stability of a Delay System Coupled to a Delay Differential-Difference System Describing the Coexistence of Ordinary and Mutated Hematopoietic Stem Cells. In: *Proceedings of the 55th IEEE Conference on Decision and Control*, Las Vegas, December 2016, <http://hal.inria.fr/hal-01389870>.
- [O19] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Trélat, E. Phenotype heterogeneity in cancer cell populations. In *Proceedings of ICNAAM 2015*, Rhodes (Greece), September 2015, Session 70, AIP Conference Proceedings 1738, 320003 (2016); doi: 10.1063/1.4952107, [http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/JC\\_ICNAAM2015Rhodes.pdf](http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JC_ICNAAM2015Rhodes.pdf).
- [O18] Clairambault, J., Eliaš, J. Diverse spatio-temporal dynamical patterns of p53 and cell fate decisions. In *Proceedings of ICNAAM 2015*, Rhodes (Grèce), Septembre 2015, AIP Conference Proceedings 1738, 320005 (2016); doi: 10.1063/1.4952109, [http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/JE\\_ICNAAM2015Rhodes.pdf](http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/JE_ICNAAM2015Rhodes.pdf).
- [O17] Lorenzi, T., Chisholm, R.H., Lorz, A., Larsen, A.K., Almeida, L., Escargueil, A., Clairambault, J. Emergence of cytotoxic resistance in cancer cell populations: single-cell mechanisms and population-level consequences. In *Proceedings of ICNAAM 2015*, AIP Conference Proceedings 1738, 320008 (2016); doi: 10.1063/1.4952112, [http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/TL\\_ICNAAM2015Rhodes.pdf](http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/TL_ICNAAM2015Rhodes.pdf).
- [O16] Avila Alonso, J. L., Bonnet, C., Clairambault, J., Özbay, H., Niculescu, S.-I. A coupled model for healthy and cancer cells dynamics in Acute Myeloid Leukemia. In: *Actes du 19<sup>e</sup> IFAC World Congress*, Le Cap, août 2014, preprint disponible sur <http://hal.inria.fr/hal-00940245>.
- [O15] Avila Alonso, J. L., Bonnet, C., Clairambault, J., Özbay, H., Niculescu, S.-I. A discrete-maturity Interconnected Model of Healthy and Cancer Cell Dynamics in Acute Myeloid Leukemia. In: *Actes du 21<sup>e</sup> International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS 2014)*, Groningue, juillet 2014, preprint disponible sur <http://hal.inria.fr/hal-00940305>.
- [O14] Avila Alonso, J. L., Bonnet, C., Clairambault, J., Özbay, H., Niculescu, S.-I., Merhi, F., Tang, R.P., Marie, J.-P. A new model of cell dynamics in Acute Myeloid Leukemia involving distributed delays. In: *Proceedings of the 10th IFAC Workshop on Time Delay Systems*, Boston, June 2012, pp. 55-60 <http://hal.inria.fr/hal-00766709>.
- [O13] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B. Modelling targets for anticancer drug control optimisation in physiologically structured cell population models. In: *Proceedings of ICNAAM 2012*, Kos (Grèce), septembre 2012, AIP Conf. Proc. 1479, pp. 1323-1326 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/BiCFerLoLoPerthKos2012.pdf>.
- [O12] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Gaubert, S., Lepoutre, T., Ouillon, T. Proliferation in cell population models with age structure. In: *Proceedings of ICNAAM 2011*, Kallithea Chalkidikis (Grèce), septembre 2011, AIP Conf. Proc. 1389, pp. 1212-1215 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Cclairambault/JCKallitheaChalkidikisSep2011.pdf>.

- [O11] Özbay, H., Bonnet, C., Benjelloun, H., Clairambault, J. Stability Conditions for a System Modeling Cell Dynamics in Leukemia. *Actes de la conférence "Time Delay Systems 2010"*, Prague, juin 2010 <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00783325>.
- [O10] Özbay, H., Bonnet, C., Clairambault, J. Stability analysis of systems with distributed delays and application to hematopoietic cell maturation dynamics. *Actes de la 47<sup>e</sup> IEEE Conference on Decision and Control (CDC)*, 2050-2055, Cancun, décembre 2008 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/OBCIEEE-CDCProceedings2008.pdf>.
- [O9] Clairambault, J. (2006) Physiologically based modelling of the circadian control on cell proliferation. *Actes de la 28<sup>e</sup> conférence IEEE-EMBS*, New York, août 2006 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JCIEEE-EMBCProceedings2006.pdf>.
- [O7] Clairambault, J., Mansier, P., Swynghedauw, B. (1995): Effects of parasympathetic blockade on nonlinear dynamics of heart rate in mice. In: *Actes de la 17<sup>e</sup> conférence internationale IEEE-EMBS*, 31-32, Montréal, septembre 1995 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/montrealchaos.pdf>.
- [O6] Clairambault, J. (1995): A model of the autonomic control of heart rate at the pacemaker cell level through G-proteins. In: *Actes de la 17<sup>e</sup> conférence internationale IEEE-EMBS*, 1379-1380, Montréal, septembre 1995 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/montrealmodel.pdf>.
- [O5] Vermeiren, C., Médigue C., Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L. (1994): Beat-to-beat cardio-respiratory demodulation. In: *Actes de l'IFAC Symposium on modelling and control in biomedical systems*, 142-143, Galveston (TX), mars 1994 .
- [O4] Curzi-Dascalova, L., Eiselt, M., Spassov, L., Kauffmann, F., Clairambault, J., Médigue, C., Peirano, P. (1992): Heart rate variability in normal and at risk newborns. In: *Actes de la 14<sup>e</sup> conférence internationale annuelle de l'IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2638-2639, Paris, octobre 1992.
- [O3] Médigue, C., Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L. (1992): A real time heart rate variability analysis system using a synchronous language: Signal. In: *Actes de la 14<sup>e</sup> conférence annuelle internationale de l'IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 766-767, Paris, octobre 1992.
- [O2] Médigue, C., Dupont, F., Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L., Spassov, L. (1992): A Synchronous Language, SIGNAL: application to Heart Rate Variability and Body Movements Analysis in Sleeping Newborns. In: *Computers in Cardiology 1992*, 471-474. Congrès annuel de *Computers in Cardiology*, Durham (NC), octobre 1992.
- [O1] Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L., Kauffmann, F., Médigue, C., Leffler, C. (1991): Assessment of Heart Rate Variability by Short-Time Fourier Transform and Data Analysis. In: *Computers in Cardiology 1991*, 421-424. Congrès annuel *Computers in Cardiology*, Venise, septembre 1991 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairambault/JCCinVenice1991.pdf>.

## Rapports de recherche :

- [RR7 ] Clairambault, J., Flores, V., Perthame, B., Rapacioli, M., Rofman, E., Verdes, R. (2010): Modelling the spatial organization of cell proliferation in the developing central nervous system. [*arXiv:1005.0207v1*].
- [RR6 ] Bekkal Brikci, F., Clairambault, J., Ribba, B., Perthame, B. (2006): A cell population model with proliferation and quiescence for healthy and tumoral tissues. *Rapport de recherche INRIA* n° 5941.
- [RR5] Basdevant, C., Clairambault, J., Lévi, F. (2004): Optimal drug infusion strategies for cancer chronotherapy. *Rapport de recherche INRIA* n° 5407.
- [RR4] Clairambault, J., Laroche, B, Mischler, S, Perthame, B. (2003): A mathematical model of the cell cycle and its control. Présentation à “CANUM 2003”, Montpellier. *Rapport de recherche INRIA* n° 4892 <http://hal.inria.fr/inria-00071690/>.
- [RR3] Médigue, C., Bestel, J., Renard, S., Clairambault, J., Garrido, M., Pizarro, F., Peirano, P. (1997): An application of LARY\_C: discrete wavelet transform applied to heart rate variability analysis. Assessment of the autonomic nervous system behaviour in control and iron-deficient anemic infants. *Rapport de Recherche INRIA* n° 3203 <http://hal.inria.fr/inria-00073486>.
- [RR2] Médigue, C., Clairambault, J., Kauffmann, F., Sorine, M., Curzi-Dascalova, L. (1992): Utilisation du langage SIGNAL pour l'étude d'algorithmes de traitement du signal électro-cardiographique. *Rapport de Recherche INRIA* n° 1717 <http://hal.inria.fr/inria-00076954>.
- [RR1] Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L., Kauffmann, F., Médigue, C., Leffler, C., Celeux, G., Guégan, D. (1991): Heart rate variability in sleeping neonates. *Rapport de Recherche INRIA* n° 1472 <http://hal.inria.fr/inria-00075090>.

## Articles parus dans des bulletins, des actes de colloques ou de séminaires :

- [B6 ] Clairambault, J. (2015). My Personal Journey In Mathematical Biology & Medicine. Society for Mathematical Biology Newsletter 28(1):11-12, janvier 2015 <http://www.smb.org/publications/newsletter/vol28no1.pdf>.
- [B5] Clairambault, J. (2014). Perspectives on “new and less new opportunities for mathematical biology as applied to biological and clinical medicine”. Society for Mathematical Biology Newsletter 27(2):14-15, mai 2014 <http://www.smb.org/publications/newsletter/vol27no2.pdf>.
- [B4] Clairambault, J., Magal, P., Volpert, V. (2013). Cancer as evolutionary process. *European Communications on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB)*, 16:17-20, décembre 2013 <http://www.esmtb.org/downloads/ecmtb/ecmtb16.pdf>.
- [AC4] Claude, D. Clairambault, J., Desmézières, A. (1999) : Travaux pratiques sur les systèmes non linéaires : étude d'un modèle de régulation de la synthèse de la protéine

PER chez la Drosophile. *Colloque sur l'Enseignement des Technologies et des Sciences de l'Information et des Systèmes (CETSIIS-EEA '99)*, Montpellier, novembre 1999.

- [A3] Claude, D., Clairambault, J. (1999) : Déplacement de rythme par stimulation intermittente du modèle des oscillations de la protéine PER chez la Drosophile. Numéro spécial de la revue *Traitement du Signal*, 15(6):637-642 : Colloque en l'honneur de B. Picinbono, Paris, mai 1999.
- [SE4] Claude, D., Clairambault, J., Lévi, F. (1999) : Rythmes biologiques et chronothérapeutique : comparaison entre des schémas d'administration théoriques et des thérapeutiques appliquées en cancérologie. *Colloque du Groupe d'Étude sur les Rythmes Biologiques*, Bordeaux, mai 1999.
- [SE3] Bestel, J., Clairambault, J., Médigue, C., Monti, A., Sorine, M. (1999) Le système cardio-vasculaire et sa régulation par le système nerveux autonome : modélisation et mesures. In : *Journée d'étude du programme de recherche Automatique, Biologie et Santé : Modélisation et commande de régulations biologiques* (organisateur : Daniel Claude). Paris, mai 1999.
- [SE2] Clairambault, J., Médigue, C., Bestel, J. (1997) : Le système cardio-vasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome. In : *Journées d'Étude "Automatique et Santé" du club EEA* (organisateur : E. Dombre et A. Fournier). ISIM, Montpellier, juin 1997.
- [SE1] Clairambault, J., Claude, D. (1996) : Systèmes dynamiques et biologie : quelques exemples. In : *Séminaire T I P E sur les systèmes dynamiques*. Journée de formation (ENSTA-UPS) pour les professeurs de Mathématiques Spéciales (organisateur : Max Bezard). Paris, mai 1996 [http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/SD+BI096\\_1.pdf](http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/SD+BI096_1.pdf).
- [AC2] Celeux, G., Clairambault, J. (1992): Estimation de chaînes de Markov cachées : méthodes et problèmes. In: *Approches markoviennes en signal et images*, pp. 5-19. Ed.: GDR Traitement du signal et images. Colloque au CNRS, Paris, septembre 1992 <http://who.rocq.inria.fr/Jean.Clairembault/CeleuxClairambaultCNRS1992.pdf>.
- [AC1] Curzi-Dascalova, L., Clairambault, J., Kauffmann, F., Médigue, C., Peirano, P. (1991): Cardiorespiratory variability and development of sleep state organization. In: *Sleep and Cardiorespiratory Control*, colloque INSERM, vol. 217:155-163. Ed : C. Gaultier, P. Escourrou, L. Curzi-Dascalova, Paris, septembre 1991.
- [B3] Celeux, G., Clairambault, J. (1991): Analyse discriminante appliquée à l'étude du rythme cardiaque: développements méthodologiques. *La Revue de Modulad*, 8:73-80.
- [B2] Clairambault, J., Celeux, G. (1991): Analyse discriminante appliquée à l'étude du rythme cardiaque. *La Revue de Modulad*, 8:61-72.
- [B1] Kauffmann, F., Médigue, C., Clairambault, J., (1991): Un système d'analyse des signaux biomédicaux. *Bulletin de liaison de la recherche en informatique et automatique*, 130:38-41.

- [A2] Curzi-Dascalova, L., Spassov, L., Eiselt, M., Peirano, P., Kauffmann, F., Clairambault, J., Médigue, C. (1994): Development of cardio-respiratory adaptation during the perinatal period. In: *Current progress in Perinatal Medicine*, A.V. Cosmi, G.C. Renzo Eds, pp. 303-308 (The Parthenon Publishing Group Ltd, London). Actes du 2<sup>e</sup> congrès mondial de médecine périnatale, Rome, septembre 1993.
- [A1] Médigue, C., Clairambault, J., Vermeiren, C., Peirano, P., Curzi-Dascalova, L. (1994) Heart rate response to body movements according to sleep states in normal human neonates. XII<sup>e</sup> congrès de l'*European Sleep Research Society*, Florence, mai 1994.

**Présentations orales à des colloques, des séminaires, etc. :**

- [C161] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Pouchol, C., Trélat, E. Tumour growth and drug resistance: an evolutionary view with perspectives in therapeutics. *Workshop “Modelling Biological Phenomena from Nano to Macro Scales”*, The Fields Institute, Toronto, May 2018.
- [C157-158-159-160] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Lorenzi, T., Lorz, A., Pouchol, C., Trélat, E. Tumour growth and drug resistance: an evolutionary view with perspectives in therapeutics. ‘*CEDYA+CMA*’ XXV Congreso de ecuaciones diferenciales y aplicaciones, XV Congreso de matemática aplicada, Carthagène (Espagne), juin 2017, *Workshop “Mathematical Methods and Modeling of Biophysical Phenomena”*, IMPA, Rio de Janeiro, novembre-décembre 2017, *Workshop “Computational Systems Biology for Cancer”*, Paris, janvier 2018, et un cours de 4 heures à l’école de printemps “Mathematical Modelling of Tumour Growth and Therapy”, CRM, Bellaterra (UAB, Barcelone), avril 2018.
- [C156] Clairambault, J. Des EDP physiologiquement structurées pour représenter la résistance aux traitements du cancer et optimiser les stratégies thérapeutiques anticancéreuses. *Séminaire de l’équipe EDP, Institut Élie Cartan de Lorraine*, Nancy, mai 2017.
- [C151-152-153-154-155] Clairambault, J. Why is evolution important in cancer and what mathematics should be used to treat cancer? Focus on drug resistance. *Shanghai Jiaotong University Workshop on Mathematical Biology*, Shanghai, décembre 2016, *Seminario de oncología matemática, Universidad de Castilla-La Mancha*, Ciudad Real, mars 2017, *International conference at the University of Leicester “Modelling biological evolution: developing novel approaches”*, Leicester (Angleterre), avril 2017 et *Systems biology workshop, Instituto Gulbenkian de Ciências*, Oeiras (Lisbonne), mai 2017 et *17th BIOMAT Conference*, Moscou, octobre-novembre 2017.
- [C149-150] Clairambault, J. From single-cell molecular to cell-population phenotypically structured models to optimise cancer therapeutics. 4 cours d’une heure, *Winter school on mathematical models of tumour and disease, Université Jiaotong*, Shanghai, décembre 2016 et un cours de 3 heures, *Systems biology training week, Instituto Gulbenkian de Ciências*, Oeiras (Lisbonne), mai 2017.
- [C147-148] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Pouchol, C., Trélat, E. An evolutionary perspective on cancer, with

applications to anticancer drug resistance modelling and perspectives in therapeutic control. *Conference “Mathematical models and numerical methods in biology and medicine*, Moscou, novembre 2016 et *Seventh International Conference on Multiscale Modelling and Methods: Upscaling in Engineering and Medicine*, Santiago du Chili, janvier 2017.

- [C145-146] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Pouchol, C., Trélat, E. Tumour growth and drug resistance: an evolutionary view with perspectives in therapeutics. Poster à la *Xe Conférence ECMTB*, Nottingham, juillet 2016 et communications orales, *Tsinghua Sanya International Mathematics Forum*, Sanya, décembre 2016.
- [C144] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Pouchol, C., Trélat, E. Heterogeneity and drug resistance in cancer cell populations: an evolutionary point of view with possible therapeutic consequences. *Workshop “Models in cancer therapy”*, Vienne, juillet 2016.
- [C143] Clairambault, J. Cell population dynamics, cancer biology and anticancer therapeutic optimisation. 3 cours d’une heure et demie, *École d’été CIMPA Biomat*, Santiago de Cuba, juin 2016.
- [C142] Clairambault, J. From single-cell molecular to cell-population phenotypically structured models to optimise cancer therapeutics. 3 cours d’une heure, *École d’été BIOMAT*, Grenade, juin 2016.
- [C141] Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat. Modèles de dynamique des populations cellulaires et optimisation thérapeutique. *Workshop “Le cancer en équations”*, Rabat, mai 2016.
- [C139-140] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat. Drug resistance in cancer cell populations: An evolutionary perspective on cancer, with applications to drug resistance modelling. *Journées OncoNantes*, Nantes, *Joint Sorbonne Universités-Waterloo University seminar*, Waterloo (Ontario), mai 2016.
- [C138] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat. Tumour growth and drug resistance: evolutionary point of view with perspectives in therapeutics. *Novi Sad oncology Congress*, Novi Sad, Serbie, mars 2016.
- [C137] Clairambault, J. Drug resistance in cancer: An evolutionary perspective on cancer, with applications to drug resistance modelling. 2 cours d’une heure, *Workshop “Nonlocal aspects in mathematical biology”*, Będlewo (Pologne), janvier 2016.
- [C136] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Pouchol, C., Trélat, E. Résistances, réversibles ou non, aux médicaments du cancer : évaluation biologique et mathématique. *1<sup>er</sup> symposium “Réseau Cancer des Points Cardinaux”*, J.-P. Lotz et Laboratoires Pierre Fabre organisateurs, Paris, novembre 2015.
- [C135] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer: biological and medical is-

- sues, and continuous models of structured population dynamics. *Seminar, Dept. of Mathematics, Duke University, Durham (NC)*, octobre 2015.
- [C133-134] Clairambault, J. Décrire et optimiser l'action des médicaments contre le cancer. *Conférences Sciences et Société de l'Université de Lorraine, IUT Nancy et IUT Epinal*, octobre 2015.
- [C130-131-132] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer cell populations: Genetic or epigenetic phenomenon? Mathematical and biological assessment. *Workshop on Micro and macro systems in life sciences*, Będlewo (Pologne), juin 2015, *Fifth International Conference on Multiscale Modelling and Methods: Upscaling in Engineering and Medicine*, Moscou, Université Bauman, juin 2015, et *Workshop on Models in cancer therapy*, WPI, Vienne (Autriche), juillet 2015.
- [C128-C129] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Résistance aux traitements médicamenteux dans les populations cellulaires cancéreuses : une évaluation biologique et mathématique. *15<sup>e</sup> journée "Calcul scientifique et modélisation mathématique"*, Amiens, juin 2015, et *Colloque  $\{MB\}^2$* , Métabief (France), juillet 2015.
- [C124-125-126-127] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer cell populations: Mathematical and biological assessment. *BIRS workshop "Partial differential equations and cancer"*, Banff, ; *Mathematical Biology Seminar, Université de l'Alberta*, Edmonton, Canada, février 2015 ; *INCA, séminaire "Ciência extramuros"*, Rio de Janeiro, février 2015 ; et *Workshop "Mathematical Methods and Modeling of Biophysical Phenomena"*, Cabo Frio, Brésil, mars 2015.
- [C123] Almeida, L., Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer: biological and medical issues, continuous modelling using structured population dynamics and theoretical therapeutic optimisation. *4<sup>th</sup> International workshop on multiscale modelling and methods in biology and medicine*, Moscou, octobre 2014.
- [C122] Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Résistances acquises aux médicaments du cancer et évolution des populations de cellules perspectives de contrôle. *Journée interne du Laboratoire Jacques-Louis Lions*, Paris, octobre 2014.
- [C121] Clairambault, J. Evolution in phenotype in cancer cell populations: mathematical modelling including genome data? *Journée de l'Institut Universitaire de Cancérologie Pierre & Marie Curie : Génomique du Cancer & Bioinformatique / Biostatistiques / Biomathématiques*, Paris, septembre 2014.
- [C120] Clairambault, J. Modelos matemáticos continuos de dinámica de poblaciones tisulares y optimización terapéutica aplicada al cáncer. 3 cours d'une heure donnés à l'*Ecole d'hiver BIOMAT*, La Falda (Córdoba), Argentine, août 2014.
- [C119] Billy, F., Clairambault, J., Delaunay, F., Feillet, C., Fercoq, O., Gaubert, S., Lepoutre, T., Ouillon, T., Robert, N., Saito, S. Phase synchronisation and control



by cell environmental variables in a cell division cycle model. *10th AIMS Conference*, Madrid, juillet 2014.

- [C116-117-118] Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer cell populations: Mathematical and biological assessment. *10th AIMS Conference*, Madrid, juillet 2014, *7<sup>e</sup> Conférence “Biologie prospective”*, Santorin (Grèce), septembre 2014, et *Colloque International du GDRI LEM2I*, CIRM Luminy, décembre 2014.
- [C114-115] Chisholm, R.H., Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer: biological and medical issues, continuous modelling using structured population dynamics and theoretical therapeutic optimisation. *Workshops ‘SIDMEDBIO’, Structured integro-differential models in mathematical biology*, Vienne, Autriche, avril 2014 and *Computational Biology, Computational Neuroscience and Modern Control Theory: on the path to Symbiosis*, Gif/Yvette, juillet 2014
- [C113] Clairambault, J. Proliferation control and treatment optimisation in physiologically based cell population models. *Biology and Mathematical Inverse Problems: A New Wedded Couple? Le Studium Conference*, Orléans, novembre 2013.
- [C110-112] Clairambault, J., Escargueil, A., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B., Trélat, E. Drug resistance in cancer cell populations: Genetic or epigenetic phenomenon? Mathematical and biological assessment. *Conférence Jacques Monod “Ecological and Evolutionary Perspectives in Cancer”*, Roscoff, novembre 2013, *2<sup>e</sup> workshop du programme EuroMed 3+3 M3CD “Modèles et méthodes mathématiques en dynamique cellulaire”*, Marrakech, janvier 2014, et *7<sup>e</sup> conférence de biologie prospective*, Santorin, Grèce, septembre 2014.
- [C109] Avila Alonso, J.L., Ballesta, A., Bonnet, C., Clairambault, J., Dupuis, X., Marie, J.-P., Merhi, F., Niculescu, S.-I., Özbay, H., Tang, R.P. Physiologically based modelling of myelogenesis, Fitting models on samplings from leukaemic subjects. *IUC Journée Cellules Souches*, Paris, octobre 2013.
- [C107-108] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B. Physiologically structured partial differential equation models of proliferation in cell populations to optimise anticancer treatments. *Conférence IFIP TC7*, Klagenfurt, Autriche, septembre 2013 et *Colloque Synergies IUC-ICESP*, São Paulo, Brésil, octobre 2013.
- [C106] Clairambault, J. Optimising cancer pharmacotherapeutics using mathematical modelling - a systems medicine approach. *Systems Medicine of Multifactorial Disorders workshop & tutorial and 8th CFGBC symposium*, Ljubljana, Slovénie, juin 2013.
- [C105] Clairambault, J. Theoretical drug delivery optimisation using physiologically structured cell population models. *Workshop ISSSMA*, Paris, juin 2013.
- [C104] Clairambault, J. Combined anticancer drug delivery optimisation using physiologically structured cell population models. *“Mathways into cancer II” conference*, Carmona (Séville), Espagne, mai 2013.
- [C102-103] Clairambault, J. Modélisation de la prolifération cellulaire et tissulaire, et optimisation thérapeutique en cancérologie. *Cours-conférence MIPS*, Toulouse, avril 2013

et *Journées BPT*, Anglet, septembre 2013.

- [C101] Clairambault, J. Physiologically structured PDE models of proliferation in cell populations to optimise anticancer treatments. Workshop *Mathematical Methods and Modeling of Biophysical Phenomena*, Cabo Frio, Brésil, mars 2013.
- [C100] Clairambault, J. Linking PK-PD of anticancer drugs with proliferating cell population dynamic models. *4<sup>th</sup> workshop on Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences (DSABNS)*, Lisbonne, février 2013.
- [C98-99] Clairambault, J. Modèles de populations cellulaires en prolifération avec contrôle pharmacologique pour l'optimisation des traitements du cancer. *Journée Scientifique de la Fédération Charles Hermite "Modélisations en cancérologie"*, Nancy, octobre 2012 et *Workshop du programme EuroMed 3+3 M3CD "Modèles et méthodes mathématiques en dynamique cellulaire"*, Tunis, novembre 2012.
- [C97] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B. Anticancer drug control optimisation using physiologically structured cell population models. *ACMAC workshop on "Cell biology and physiology - PDE models"*, Heraklion, Crète, octobre 2012.
- [C96] Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Lorenzi, T., Lorz, A., Perthame, B. Mathematical modelling of proliferation in cell populations with applications to therapeutic optimisation in oncology. *6<sup>e</sup> conférence de biologie prospective "Systems Biology and Personalised Health - Science and Translation"*, Santorin, Grèce, septembre-octobre 2012.
- [C95] Clairambault, J. Physiologically structured cell population models for anti-cancer therapeutics: designing targets for dynamic drug control optimisation. *3<sup>e</sup> congrès de la Société Marocaine de Mathématiques Appliquées*, Marrakech, Maroc, septembre 2012.
- [C94] Clairambault, J. Synchronisation and control of proliferation in cycling cell population models with age structure. *"Mathways into cancer" conference*, Almagro, Espagne, juin 2012.
- [C93] Clairambault, J. Presentation of the "DarEvCan" French research consortium: Darwinian evolution and cancer. *Thematic school "Present challenges of mathematics in oncology and biology of cancer: modelling and mathematical analysis"*, CIRM Luminy, Marseille, Mars 2012.
- [C92] Clairambault, J. Modelling cell and tissue proliferation with applications to therapeutic optimisation in oncology. *3<sup>rd</sup> workshop on Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences (DSABNS)*, Lisbonne, février 2012.
- [C91] Clairambault, J. Modélisation du cycle cellulaire et de son contrôle dans des populations de cellules, saines ou cancéreuses. *Séminaire INRA, UMR de génétique végétale*, Le Moulon, Gif-sur-Yvette, France, janvier 2012.
- [C89-90] Clairambault, J. Modélisation de la prolifération cellulaire et tissulaire, et optimisation thérapeutique en cancérologie. *Séminaire Mathbio, LAGA*, Université Paris-Nord, décembre 2011, et *Séminaire INRIAabcd*, Lyon, janvier 2012.

- [C88] Clairambault, J. Numerical optimisation of anticancer therapeutics, especially chronotherapeutics, with toxicity constraints. *8<sup>e</sup> conférence internationale de l'European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Cracovie, juin 2011.
- [C87] Clairambault, J. Modelling the cell division cycle and its control in proliferating healthy and cancer cell populations. Conférence plénière, *International workshop on mathematical biology*, Casablanca, juin 2011.
- [C86] Clairambault, J. Designing theoretical therapeutic optimisation procedures with toxicity constraints in oncology using ODE and PDE cell population dynamic models. Présentation orale, *International workshop on mathematical biology*, Casablanca, juin 2011.
- [C84-85] Clairambault, J. Modélisation de la division cellulaire et de son contrôle dans des populations de cellules proliférantes, saines et tumorales. *Séminaire "Commands"*, CMAP, Palaiseau, et *3e journée d'émergence de l'Institut de Cancérologie Gustave-Roussy (Villejuif) "Modélisations mathématiques des tumeurs"*, Paris, mai 2011.
- [C83] Clairambault, J. Cell proliferation in tissues and optimization of anticancer drug delivery, updated. Workshop *Mathematical Methods and Modeling of Biophysical Phenomena*, Foz do Iguaçu, Brésil, mars 2011.
- [C82] Clairambault, J. Modelling the cell division cycle in proliferating cell populations and its periodic control. *Séminaire de mathématiques, Université Jiao Tong*, Shanghai, novembre 2010.
- [C81] Clairambault, J., Ballesta, A. Optimising cancer pharmacotherapeutics using mathematical modelling and a systems biology approach. *Functional genomics towards personal healthcare*, Santorin, septembre-octobre 2010.
- [C80] Clairambault, J. Molecular pharmacokinetic-pharmacodynamic models in cancer chronotherapeutics. Poster, *Functional genomics towards personal healthcare*, Santorin, septembre-octobre 2010.
- [C79] Ballesta, A., Ahowesso, C., Dulong, S., Piccolo, E., Li, XM, Clairambault, J., Lévi, F. A combined biological and mathematical approach to personalizing the anticancer drug Irinotecan chronomodulated administration for mice. Poster, *5<sup>e</sup> conférence de biologie prospective "Functional genomics towards personal healthcare"*, Santorin, Grèce, septembre-octobre 2010.
- [C77-78] Clairambault, J. Cell proliferation, circadian clocks and molecular pharmacokinetics-pharmacodynamics to optimise cancer treatment. *ESOF*, Turin, juillet 2010 et Cours de 3 heures *l'European biomathematics summer school on mathematical modelling of cancer growth and treatment*, Dundee, août 2010.
- [C75-76] Clairambault, J. Modelling cell proliferation, circadian rhythm and pharmacokinetics-pharmacodynamics to optimise cancer treatments. *CMPD3*, Bordeaux, juin 2010 et *DIEBM*, Samos, septembre 2010.
- [C74] Clairambault, J., Gaubert, S., Lepoutre, T. Circadian rhythm and cell proliferation. *8th AIMS-DSDEA Conference*, Dresde, mai 2010.

- [C71-72-73] Clairambault, J. Mathematical modelling of cell proliferation, circadian rhythm and pharmacokinetics-pharmacodynamics to optimise cancer treatments. *8th AIMS-DSDEA Conference*, Dresde, mai 2010, *16th WorldPharma Conference*, Copenhague, juillet 2010 et *1st Congress on molecular medicine*, Shanghai, novembre 2010.
- [C68-69-70] Clairambault, J. Modélisation mathématique de la prolifération cellulaire et de son contrôle : défis en chronothérapie des cancers. *Entretiens du Centre Jacques Cartier "Santé et systèmes complexes"*, Lyon, novembre 2009, *Séminaire de Mathématiques du Vivant*, Bordeaux, mars 2010, et *Séminaire de mathématiques appliquées, chaire EDP et applications (P.- L. Lions)*, Collège de France, Paris, mai 2010.
- [C67] Clairambault, J. Cell proliferation, tumour growth and cancer therapeutics. *Workshop on biomathematics*, Tozeur (Tunisie), novembre 2009.
- [C66] Clairambault, J. Modelling molecular pharmacokinetics-pharmacodynamics of Irinotecan for chronotherapeutic optimisation. *Tempo final conference*, Paris, novembre 2009.
- [C65] Clairambault, J. Le projet Bang de l'INRIA-Paris-Rocquencourt, *Conférence aux élèves de 3e année du "Programme d'approfondissement de mathématiques appliquées"*, École Polytechnique, Palaiseau, octobre 2009.
- [C64] Clairambault, J. Tempo WP2: Integration and modelling. Tempo luncheon at the *XIth Congress of the EBRs*, Strasbourg, août 2009.
- [C63] Clairambault, J. Modelling physiological and pharmacological control on cell proliferation to optimise cancer treatments. *2nd NIH-INRIA international workshop*, Rocquencourt, juin 2009.
- [C62] Clairambault, J. Un modèle de LAM avec représentation des blocages de la différenciation et impact de la pharmacothérapie... Quelles méthodes de confrontation expérimentale aux observations sur cellules fraîches d'une tumorothèque ? *Séminaire "Syndromes myéloprolifératifs"* (J.-P. Marie et W. Vainchenker, organisateurs), Chantilly, juin 2009.
- [C61] Clairambault, J. Prolifération cellulaire, pharmacologie moléculaire des anticancéreux et optimisation des traitements : modélisation et contrôle optimal. *XXIXe séminaire de la SFBT*, Saint Flour, juin 2009.
- [C60] Clairambault, J. The cell division cycle, circadian rhythm and tumour growth. *Journée sur la division cellulaire* (V. Bansaye, organisateur), IHP, Paris, Mars 2009.
- [C57-58-59] Clairambault, J. Giving medical sense to mathematical modelling of cell proliferation and its control: Challenges from cancer therapeutics. Workshops *"Recent developments in medical mathematics in cancerology: modelling and mathematical analysis"*, Marseille, février 2009 et *"Mathematical methods and modelling of biophysical phenomena"*, Angra dos Reis (Brésil), mars 2009, et *"Mathematical modelling in biology and medicine"*, Dubrovnik, avril 2009.
- [C55-56] Clairambault, J. Towards optimisation of cancer chronotherapeutics by taking into account patient-specific constraints: mathematical models for individualised

- medicine. *Conférence du réseau européen (STREP) PROUST “Genes at work on time”*, Turin, octobre 2008 et à l’atelier “*PK-PD of anticancer drugs: resistances and synergies*”, Paris, décembre 2008.
- [C54] Clairambault, J. Modelling combined chronotherapeutic delivery of 5-fluorouracil and Leucovorin. *4th BioSim conference*, Budapest, septembre 2008.
- [C53] Clairambault, J., Modelling to optimise cancer chemotherapy, in particular circadian chronotherapy. *7<sup>e</sup> conférence internationale de l’European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Edimbourg, juillet 2008.
- [C52] Clairambault, J., Bekkal Brikci, F., Doumic-Jauffret, M., Gaubert, S., Lepoutre, Th., Michel, Ph., Mischler, S., Perthame, B. The continuing story of circadian rhythm and tumour growth. *7<sup>e</sup> conférence internationale de l’European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Edimbourg, juin 2008.
- [C50-51] Clairambault, J. Modélisation mathématique de la prolifération cellulaire et de son contrôle : signification médicale / Giving medical sense to mathematical modelling of cell proliferation and its control. Premières rencontres CRM-INRIA-MITACS, Montréal, mai 2008 et aux Rencontres de modélisation en physiopathologie, Cachan, juin 2008.
- [C49] Clairambault, J. Systems biology, mathematical modelling, chronotherapy: what is at stake? *Sysbiomed chronotherapy/biology workshop*, Paris, février 2008.
- [C48] Clairambault, J. Optimisation thérapeutique en cancérologie : position des problèmes et quelques réalisations. Séminaire du GT Commande Optimale, CMAP, Palaiseau, février 2008.
- [C47] Clairambault, J. Modélisation de la prolifération cellulaire et de son contrôle physiologique et pharmacologique. Séminaire *Monolix*, Orsay, janvier 2008.
- [C45-46] Clairambault, J. Giving medical sense to mathematical modelling of cell proliferation and its control. Séminaire IRMAR, Rennes, novembre 2007 et *International Conference and Workshop on Mathematical Biology*, Marrakech, janvier 2008.
- [C44] Clairambault, J. Physiological (circadian) and pharmacological control of the cell division cycle. Consequences for the optimisation of cancer treatment, including chronotherapy. *COST B25 Expert meeting (Physiologically Based Pharmacokinetics and Dynamics, WG2: Modern developments in the modelling of origin and treatment of cancer)*, Prague, septembre 2007.
- [C43] Clairambault, J. Modelling circadian and pharmacological controls on the cell cycle and tumour growth. Workshop *Mathematical Methods and Modelling of Biophysical Phenomena*, Buzios (Brésil), août 2007.
- [C41-42] Clairambault, J. *I. Cancer growth and therapy and the use of mathematical models ; II. Modelling circadian and pharmacological controls on the cell cycle and tumour growth.* Journées de l’équipe d’analyse appliquée de l’Université de Provence, Porquerolles, juin 2007.
- [C40] Clairambault, J. Modelling normal and tumoral tissue to optimise cancer treatment. Workshop NIH-INRIA, thème “Systems Biology”, Bethesda (MD), avril 2007.

- [C39] Clairambault, J. Modelling healthy and tumoral tissue growth to optimise anticancer therapeutics. Journées de modélisation mathématique en biologie et en médecine, Université d'Evry, février 2007.
- [C38] Clairambault, J. Modélisation moléculaire et macroscopique de la pharmacologie des cytotoxiques pour optimiser le traitement des cancers. Première réunion de l'ARC INRIA "Modélisation de la leucémie myéloïde chronique", Bordeaux, février 2007.
- [C37] Clairambault, J. The BANG project at INRIA, Rocquencourt, France. Conférence européenne Eurobio, Paris, octobre 2006.
- [C36] Clairambault, J. Modelling the circadian control on the cell cycle and tumour growth. 2<sup>e</sup> conférence du réseau européen BIOSIM, Majorque, octobre 2006.
- [C35] Clairambault, J. Modelling the circadian control on the cell cycle. École d'été du réseau Marie-Curie M3CSTGT, Kolymbari (Crète), juillet 2006.
- [C34] Clairambault, J., Laroche, B. Bases de modélisation pour la synchronisation des horloges circadiennes. Présentation invitée au 38<sup>e</sup> congrès de la Société Francophone de Chronobiologie, Lyon, mai 2006.
- [C33] Clairambault, J. Croissance tumorale et traitement du cancer : modèles mathématiques. Présentation invitée à la journée de l'École Doctorale Mathématiques-informatique de l'Université de Provence, Marseille, mars 2006.
- [C32] Clairambault, J. Cancer growth and therapy, and the use of mathematical models. Workshop *Mathematical Methods and Modeling of Biophysical Phenomena*, Angra dos Reis (Brésil), mars 2006.
- [C31] Clairambault, J. Stratégies de perfusion optimale en chronothérapie des cancers. Journée PSMN "Autour de la modélisation du cancer", ENS-Lyon, janvier 2006.
- [C30] Basdevant, C., Clairambault, J., Lévi, F. Optimisation strategies in cancer chronotherapeutics. Poster à la 1<sup>e</sup> conférence du réseau européen BIOSIM, Majorque, octobre 2005.
- [C29] Clairambault, J. Cancer growth and therapy, and the use of mathematical models. Colloque "Mathématiques en Sciences du Vivant", Paris, septembre 2005.
- [C28] Clairambault, J., Laroche, B., Mischler, Perthame, B. A mathematical model of the cell cycle and its control. 6<sup>e</sup> conférence internationale de l'European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB), Dresde, juillet 2005. Co-organisation avec Dirk Drasdo (Leipzig) du mini-symposium "Proliferation and growth regulation in tissues".
- [C27] Clairambault, J. (2005). Modélisation mathématique en cancérologie : cycle cellulaire, horloge circadienne, et optimisation de l'action des médicaments. Conférence invitée au lycée Georges-Braque (Argenteuil), avril 2005.
- [C25-C26] Clairambault, J., Basdevant, C., Mischler, S., Perthame, B. Modélisation à visée thérapeutique des interactions entre système circadien et cycle cellulaire. XIV<sup>e</sup> colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale, Aussois, mars 2005, et poster au 37<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Chronobiologie, Strasbourg, avril 2005.

- [C24] Clairambault, J. Quelques exemples d'applications des mathématiques à la médecine. Journée de la recherche à Paris VIII "Individu, société, handicap : approches contemporaines", Saint Denis, novembre 2004.
- [C22-C23] Clairambault, J. Modéliser l'apoptose : buts, questions, outils. Exposés à la journée "Apoptose, cancer et thérapeutique : mécanismes et leur modélisation" (organisateur : J. Clairambault), Villejuif, septembre 2004 ; et au séminaire du projet Contraintes, INRIA-Rocquencourt, octobre 2004.
- [C20-C21] Clairambault, J. Optimising anticancer drug infusion from the chronobiologist's point of view. Exposés de séminaire au Max Planck Institut, Leipzig, avril 2004 ; et à l'école d'été du CNRS "Modèles mathématiques en biologie et dynamique des populations", Dourdan, juillet 2004.
- [C17-18-19] Basdevant, C., Clairambault, J., Lévi, F. Stratégies d'injection optimales en chronothérapie du cancer. Communications orales au XIII<sup>e</sup> Colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale, Saint Sauves, septembre 2003 ; aux journées d'optimisation "Mode", Le Havre, mars 2004 ; au 36<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Chronobiologie, Rennes, mai 2004.
- [C16] Clairambault, J. Chronothérapeutique des cancers et modélisation du cycle cellulaire. Journée INSERM-INRIA "Modélisation des systèmes du vivant", Paris, octobre 2003.
- [C15] Basdevant, C., Clairambault, J., Lévi, F. Optimal drug injection strategies for cancer chronotherapy. *Conférence internationale de la Society for Mathematical Biology (SMB)*, Dundee, août 2003.
- [C14] Clairambault, J. (2003) : Modèles en thérapeutique des cancers. Séminaire d'analyse appliquée, Paris XIII, janvier 2003, et séminaire "mathématiques, biologie et médecine" (J.-P. François, Y. Kergosien, A. Strauss), IHP, Paris, mars 2003.
- [C13] Clairambault, J., Claude, D., Filipinski, E., Granda, T., Lévi, F. (2002) : Modelling drug delivery. Toxicity and anti-tumour efficacy of oxaliplatin on Glasgow osteosarcoma in mice: a mathematical model for chronotherapeutics. Réunion du groupe "Chronothérapeutique" de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Nice, octobre 2002.
- [C12] Clairambault, J., Claude, D., Filipinski, E., Granda, T., Lévi, F. (2002) Toxicity and anti-tumour efficacy of oxaliplatin on Glasgow osteosarcoma in mice: a mathematical model for chronotherapeutics. Poster à la 5<sup>e</sup> *conférence internationale de l'European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Milan, juillet 2002.
- [C11] Clairambault, J., Claude, D., Filipinski, E., Granda, T., Lévi, F. (2002) : Toxicité et efficacité antitumorale de l'oxaliplatine sur l'ostéosarcome de Glasgow induit chez la souris : un modèle mathématique. XI<sup>e</sup> colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale, Aussois, janvier 2002 et 34<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Chronobiologie, Paris, mai 2002.
- [C10] Claude, D., Clairambault, J., (1999) : Shift of the period by intermittent stimulation in a model for PER protein oscillations in *Drosophila*. 4<sup>e</sup> *conférence internationale de*

*l'European Society for Mathematical and Theoretical Biology (ESMTB)*, Amsterdam, juillet 1999.

- [C9] Bestel, J., Clairambault, J., Médigue, C., Sorine, M. (1997) “Modélisation du système cardio-vasculaire”. Poster à la 7<sup>e</sup> rencontre INRIA-Industrie : Technologies de l’information et santé, Neuilly-sur-Seine, octobre 1997.
- [C8] Bestel, J., Clairambault, J. “Le cœur a ses raisons...” (1997). Exposés et démonstrations à l’INRIA-Rocquencourt dans le cadre de “La science en fête”, octobre 1997.
- [C7] Swynghedauw, B., Clairambault, J. (1995) : Le rythme cardiaque et ses relations avec le phénotype myocardique. Méthodes d’analyse. Intérêt pronostique et pharmacologique. Séminaire “Interfaces Physique-Biologie”, DEA Champs, Particules, Matières (Paris VI-VII-XI), IPN, Orsay (Prof. L. Valentin), février 1995.
- [C6] Clairambault, J. (1994): L’activité électrique du cœur vue comme un système dynamique. Que peut en attendre l’observateur du système nerveux autonome ? Séminaire *Les adaptations du contrôle cardio-vasculaire*, laboratoire des explorations fonctionnelles de l’hôpital A.-Béclère (Prof. P. Escourrou), juin 1994.
- [C5] Clairambault, J., Médigue, C., Vermeiren, C. (1994): (1) Análisis del ritmo cardíaco : problemas y métodos, (2) Demodulación cardiorrespiratoria latido a latido. Conférences à la Faculté d’Ingénierie de l’Université de Buenos Aires (Argentine), et à celle de l’Université du Chili (Santiago), avril 1994.
- [C4] Vermeiren, C., Médigue, C., Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L. (1994): Méthodes temps-fréquence et démodulation complexe. Application à l’étude de la relation rythme cardiaque-fréquence respiratoire. Communication orale au séminaire *Les adaptations du contrôle cardio-vasculaire*, laboratoire des explorations fonctionnelles de l’hôpital A.-Béclère (Prof. P. Escourrou), février 1994.
- [C3] Clairambault, J. (1993): Analyse du rythme cardiaque : analyse factorielle ou chaînes de Markov cachées ? *Séminaire de statistique médicale (B. Bru, C. Huber, B. Prum)*, Paris, UFR biomédicale des Saints-Pères, mars 1993.
- [C2] Clairambault, J., Curzi-Dascalova, L., Kauffmann, F., Médigue, C., Leffler, C. (1991): Heart Rate Variability in sleeping newborns: a study according to conceptional age in 24 healthy subjects. Colloque européen *Sleep in children, infants and fetuses*, Bruxelles, Campus Brugmann, janvier 1991.
- [C1] Clairambault, J., Kauffmann, F., Médigue, C., Curzi-Dascalova, L. (1990): Heart rate variability according to sleep state in normal premature and full-term newborns. X<sup>e</sup> congrès de l’*European Sleep Research Society*, Strasbourg, Palais des congrès, mai 1990.

## **PARTICIPATION À DES PROJETS INTERNATIONAUX**

2012-2016 (EuroMed 3+3) Programme euroméditerranéen M3CD “Mathematical Models and Methods in Cell Dynamics”, réseau de recherche en mathématiques biologiques regroupant l’INRIA (équipes Bang, Paris-Rocquencourt et Dracula, Lyon), le CNR



- (Rome), l'Université Cadi Ayyad (Marrakech) et l'Institut Pasteur de Tunis. Coordonnateur du programme.
- 2010-13 (ERASysBio+, 7<sup>e</sup> PCRD) Réseau européen de biologie des systèmes C5SYS (“Cell Cycle and Circadian Clocks Systems in Cancer”), coordonné par F. Lévi (INSERM U 776, Villejuif) et David Rand (Warwick Systems Biology Centre). Coordonnateur pour l'INRIA du WP2 “modélisation multi-échelles”.
- 2006-09 (6<sup>e</sup> PCRD) Réseau européen (STREP) pour la santé TEMPO (“Temporal genomics for tailored chronotherapeutics”), coordonné par F. Lévi (INSERM U 776, Villejuif). Coordonnateur pour l'INRIA du WP2 “Intégration et modélisation”.
- 2004-09 (6<sup>e</sup> PCRD) Réseau européen d'excellence pour la santé BIOSIM (“Biosimulation: a new tool in drug development”), coordonné par E. Mosekilde (Lyngby, Danemark). Réseau financé par l'Union Européenne pour 2004-2009. Corédacteur avec A. Goldbeter (Bruxelles) du “workpackage” Modelling circadian drug effects in anti-cancer treatment.
- 2004-09 (6<sup>e</sup> PCRD) Réseau européen Marie-Curie TUMATHER (“Modelling Tumour Growth and Therapeutics”), coordonné par N. Bellomo (Turin). Réseau financé par l'Union Européenne pour 2004-2008, dans lequel l'École Normale Supérieure (B. Perthame, DMA) représente le pôle “France-Nord”, le Laboratoire Rythmes biologiques et Cancers (INSERM E 0354) s'y rattachant dans ce cadre.
- 1997-99 **ECOS**. Nouveau projet franco-chilien ECOS avec les mêmes partenaires (voir ci-dessous) : “Etude de la réactivité cardiaque aux stimuli en fonction des stades du sommeil”.
- 1996-97 **PROCOPE**. Nouveau projet PROCOPE de collaboration avec la même équipe de l'Université d'Iéna (voir ci-dessous) sur le thème : “Estimation quantitative de paramètres déterministes de type chaotique sur des séries temporelles physiologiques. Application à l'étude du système nerveux autonome par l'analyse de données de respiration et de rythme cardiaque.” Prise en charge par le MAE.
- 1993-96 **ECOS**. Coopération entre le Chili (CONICYT, INTA) et la France (INRIA, INSERM) en recherche biomédicale. Titre du projet : “Etude en temps réel des interactions entre les rythmes cardiaque et respiratoire et de leur régulation par le système nerveux autonome”. Prise en charge par **ECOS** pour 3 ans.
- 1993-94 **Génome**. Collaboration avec Mark Borodovsky, du Georgia Institute of Technology (Atlanta, GA, USA), Adrian Raftery, de l'Université de Washington à Seattle (USA), et Gilles Celeux, de l'INRIA-Rhône-Alpes. Thème du projet : utilisation de modèles de Markov pour l'identification de régions de l'ADN codant pour des protéines.
- 1992-93 **PROCOPE**. (Programme entre la France et la R.F.A. d'actions intégrées de coopération scientifique et technique) : Coopération avec l'Université Friedrich-Schiller (Institut für Pathologische Physiologie, Dir. : Prof. U. Zwiener), Iéna, Allemagne. Titre du projet: “Analyse automatique de signaux électrophysiologiques ; application à l'étude de la physiologie et de la physiopathologie du système nerveux du nouveau-né”.

1992-93 **INSERM-CONICYT**. Coopération entre le Chili (CONICYT, Unidad de Neurofisiología del Desarrollo, INTA, Universidad de Chile, Dr. P. Peirano) et la France (INSERM, INRIA, Université de Caen) en recherche biomédicale. Titre du projet : “Contrôle moteur et végétatif chez les anciens prématurés arrivés à l’âge du terme et dans les cas d’hypotrophie intra-utérine”. Prise en charge par un accord INSERM-CONICYT. Prise en charge par le MAE.

## **PARTICIPATION À DES PROJETS NATIONAUX**

- 2016-2020 Programme ITMO Cancer “EcoAML” : Dynamic Crosstalks in the Development of Acute Myeloid Leukemias in their Ecosystem. Programme interdisciplinaire de l’appel à projets de l’ITMO Cancer géré par l’INSERM “Hétérogénéité des tumeurs dans leur écosystème” (HTE) sous la direction de François Delhommeau (INSERM St Antoine), réunissant les équipes de François Delhommeau, Thierry Jaffredo (IBPS-UPMC), Fawzia Louache (IGR) et Delphine Salort (LBCQ, IBPS-UPMC). L’équipe MAMBA-LJLL (J. Clairambault, B. Perthame) participe à ce programme sous la coordination de Delphine Salort.
- 2012-2015 GDR CNRS 3530 “DarEvCan” : Evolution darwinienne du cancer, une approche interdisciplinaire pour l’étude de la progression cancéreuse. Réseau pluridisciplinaire coordonné par Michael Hochberg (ISEM, UMR 5554, Montpellier).
- 2011-2012 Programme interdisciplinaire PEP2 CNRS “Interplay between intrinsic signalling and external cues in a growing population of cancer cells” (Michael Hochberg, 5554, INEE ; Urszula Hibner, 5535, INSB ; Benoît Perthame, 7598, INS2I) coordonné par Michael Hochberg (ISEM, Montpellier).
- 2010-2015 Programme ANR Blanc Mathématiques Bimod “Modèles hybrides pour les populations de cellules. application à la modélisation et au traitement du cancer”, programme de recherche coordonné par Vitaly Volpert(Lyon). Coordonnateur pour le projet Bang à l’INRIA.
- 2007-08 Action de Recherche Concertée INRIA “Modélisation de la leucémie myéloïde chronique”, coordonnée par Mostafa Adimy (projet Anubis, INRIA Bordeaux). Coordonnateur pour le projet Bang à l’INRIA Rocquencourt.
- 2003-06 Action Concertée Incitative Nouvelles Interfaces des Mathématiques (ACI NIM) “Apoptose-Nécrose”, coordonnée par E. Grenier, UMPA, ENS Lyon, réunissant 4 équipes partenaires de recherche (2 ENS, 2 équipes INSERM). Responsable scientifique de l’ACI au sein de l’équipe INSERM E 0354 “Chronothérapie des cancers” (directeur F. Lévi, hôpital Paul-Brousse, Villejuif), partenaire n° 2. Programme financé par le Fonds National de la Science (juin 2003).
- 2002-04 Participation à l’action de recherche coopérative INRIA : “Images de l’activité électromécanique du cœur-2.” (Projets INRIA CAIMAN, EPIDAURE, MACS, et SOSSO ; INLN et Université d’Ottawa ; coordinatrice : F. Clément).
- 2002-2003 Participation, dans le cadre du GDR “Automatique” du CNRS, au Groupe de Travail “Modélisation et Commande de Systèmes Biologiques” (MCS-Bio) coordonné par D. Claude.

- 2001-03 Participation à l'action incitative "Technologies pour la santé" : "Système Cardio-respiratoire : une approche modélisation et commande" ; coordonnateur : P.-A. Bliman.
- 2000-02 Participation à l'action de recherche coopérative INRIA : "Images de l'activité électromécanique cardiaque." (Projets EPIDAURE, MACS, SINUS et SOSSO ; coordinatrice : F. Clément).
- 1997-99 Participation à l'action coopérative INRIA : "Analyse à court et à moyen terme de la variabilité du rythme cardiaque par une approche 'système dynamique.'" (J. Clairambault, B. Delyon, M. Sorine, projets SIGMA2 et SOSSO).
- 1997-99 Participation au programme de recherche pluridisciplinaire : "Automatique, biologie et santé : modélisation et commande des régulations biologiques." coordonnée par D. Claude (Univ. Paris-Sud et Laboratoire des signaux et systèmes, CNRS-Supélec).

### **ENCADREMENT D'ETUDIANTS, DE POSTDOCS OU DE VISITEURS ÉTRANGERS**

- 2018 (Mars-septembre) Encadrement à Sorbonne Université du stage de M2 de Loïs Naudin sur le sujet "Métabolisme énergétique et cancer".
- 2016-2017 (Octobre-janvier) Encadrement à l'INRIA du stage de M1 de Julie Favre, élève de M1 à l'EPFL, co-encadrement avec Delphine Salort (LBQC, IBPS, UPMC) et Thierry Jaffredo (IBPS, UPMC), sur le sujet "Design and identification on biological data of a dedicated model of the interactions between haematopoietic stem/progenitor cells and supporting stroma".
- 2016 (Juin-septembre) Encadrement à l'UPMC du stage de M1 de Hicham Janati, élève de 2<sup>e</sup> année à l'ENSAE, co-encadrement avec Marie Doumic et François Vallette (INSERM, Nantes), sur le sujet "Analyse de données génomiques de glioblastome (GBM, tumeur cérébrale maligne)" .
- 2015-2018 Encadrement à l'UPMC de la thèse de doctorat de Ghassen Haddad (ED Maths Paris-Centre, en co-tutelle avec Slimane Ben Miled, Université de Tunis - El Manar) sur le sujet "Contrôle et optimisation du traitement du cancer".
- 2015-2018 Encadrement à l'UPMC de la thèse de doctorat de Shalla Hanson (ED Maths Paris-Centre, en co-tutelle avec Michael Reed, Duke University, Raleigh, Caroline du Nord) sur le sujet "Modelling evolution of interactions between cancer and immune cells in solid tumours, with applications to optimal control strategies in cancer therapeutics".
- 2015 Encadrement à l'UPMC de la thèse de doctorat de Camille Pouchol (ED Maths Paris-Centre, co-encadrement avec Emmanuel Trélat et Michèle Sabbah) sur le sujet "Modelling interactions between tumour cells and supporting adipocytes in breast cancer".
- 2015 (Janvier-juin) Encadrement à l'UPMC du stage de M2 de Camille Pouchol (co-encadrement avec Emmanuel Trélat et Michèle Sabbah) sur le sujet "Modelling interactions between tumour cells and supporting adipocytes in breast cancer".
- 2014-2017 (Mars-février) Encadrement à l'UPMC de la thèse de doctorat d'Andrada Quillas Maran (ED Maths Paris-Centre, co-encadrement avec Benoît Perthame et François

Delhommeau) sur le sujet : “Investigation of evolution in pre-cancer and established cancer cell populations: relating molecular events and cell environmental factors with cell and cell population fate; 1) early evolution towards leukaemogenesis in premalignant haematopoietic cell populations and 2) evolution of solid cancer cell populations towards drug resistance.”

- 2013-2015 (Décembre-mars) Encadrement à l’INRIA et à l’UPMC du postdoc INRIA de Rebecca Chisholm sur le sujet : “Drug resistance and adaptive evolution of cancer cells”.
- 2013-2014 (Novembre-octobre) Encadrement à l’UPMC du postdoc FSMP de Tommaso Lorenzi sur le sujet : “Drug resistance and adaptive evolution of cancer cells”.
- 2012-2015 (Octobre-septembre) Encadrement à l’UPMC de la thèse de doctorat de Ján Eliaš (ED Maths Paris-Centre, co-encadrement avec Benoît Perthame) sur le sujet : “Multiscale mathematical model of the role and temporal dynamics of protein p53 in blocking proliferation and launching apoptosis after drug-induced DNA damage.”
- 2011-2013 (Octobre-février) Encadrement à l’INRIA (projet Bang) d’Annabelle Ballesta, post-doctorante détachée à la tumorotheque de l’Hôpital St Antoine (Paris). Sujet du postdoc : identification expérimentale des paramètres de modèles de dynamique de populations de cellules leucémiques.
- 2010-2011 (Décembre-novembre) Encadrement à l’INRIA (projet Bang) de Faten Merhi, post-doctorante détachée à la tumorotheque de l’Hôpital St Antoine (Paris). Sujet du postdoc : identification expérimentale des paramètres de modèles de dynamique de populations de cellules leucémiques.
- 2010-2012 (Septembre-août) Encadrement à l’INRIA (projet Bang) de Frédérique Billy, post-doctorante. Sujet du postdoc : “Circadian clock and cell cycle systems in cancer”.
- 2010-2012 (Mars-août) : Encadrement à l’INRIA (projet BANG) de la thèse de doctorat de Luna Dimitrio (Paris VI, ED Maths Paris-Centre) sur le sujet : “Modelling nucleocytoplasmic transport with applications to the intracellular dynamics of proteins TPX2 and p53”, en co-tutelle avec Roberto Natalini, CILEA-CNR et Università di Roma ‘Sapienza’, Rome.
- 2010 (Mai-septembre) : Encadrement à l’INRIA (projet BANG) de Thomas Ouillon, stagiaire de M1 (PPL), élève de 2e année à l’ENSTA. Contrôle périodique de processus de croissance dans un modèle de cycle cellulaire.
- 2009 (Avril-juillet) : Encadrement à l’INRIA (projet BANG) d’Erwan Hingant, étudiant du master M2 de mathématiques “Analyse et applications” (Université Rennes I). Modèle physiologique de cycle cellulaire et contrôle de processus de croissance.
- 2008 (Mars-juin) : Encadrement à l’INRIA (projet BANG) de Herbert Gayraud, étudiant du master M2 “Pharmacologie et Innovation Thérapeutique” (PhIT, Université Lyon I). Modélisation pharmacocinétique moléculaire corps entier de l’action d’un médicament anticancéreux.
- 2008 (Mars-juin) : Encadrement à l’INRIA (projet BANG) de Daniel Marin, élève en dernière année à l’ENSTA et étudiant du master M2 “Modélisation et Analyse Numérique” de l’INSTN. Modèle complet de cycle cellulaire à 4 phases avec échanges avec une population quiescente.

- 2007-2009 (Septembre-novembre) : Co-encadrement avec Benoît Perthame de la thèse de doctorat de Thomas Lepoutre (Paris VI, ED Maths Paris-Centre) sur le sujet : Contrôle périodique de processus de croissance et optimisation de la valeur propre de Perron. Applications à la thérapeutique des cancers.
- 2007-2011 (Juin-mai) : Encadrement de la thèse de doctorat d'Annabelle Ballesta (Paris XI, ED Innovation thérapeutique) sur le sujet : Modélisation mathématique de la pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) intracellulaire de médicaments anticancéreux. Conséquences pour la prolifération tissulaire de tissus sains et de tissus tumoraux.
- 2007 (Mars-juin) : Encadrement à l'INRIA (projet BANG) de Thomas Lepoutre, étudiant du master M2 "Mathématiques de la modélisation" de Paris VI (parcours mathbio). Contrôle de processus de croissance et optimisation de la valeur propre de Perron. Co-encadrement avec Benoît Perthame et Stéphane Gaubert (MAXPLUS).
- 2007 (Mars-juin) : Encadrement à l'INRIA (projet BANG) de Luna Dimitrio, étudiante du master M2 "Mathématiques de la modélisation" de Paris VI (parcours mathbio). Modélisation moléculaire de la pharmacocinétique-pharmacodynamie intracellulaire d'un médicament anticancéreux.
- 2006-07 (Septembre-mars) : Encadrement à l'INRIA (projets BANG et MAXPLUS) d'Emilio Seijo, stagiaire de M2 (Mexico). Co-encadrement avec Benoît Perthame et Stéphane Gaubert (MAXPLUS). Contrôle de processus de croissance et optimisation de la valeur propre de Perron.
- 2006 (Février-juin) : Encadrement à l'INRIA (projets BANG et ESTIME) de Jan Stuchly, étudiant du master M2 "Mathématiques de la modélisation" de Paris VI et doctorant de l'université Charles à Prague. Co-encadrement avec Jean-Charles Gilbert (Estime). Identification d'un modèle sur données expérimentales et évaluation de performances d'algorithmes d'optimisation.
- 2003-05 Participation à l'encadrement de la thèse de doctorat de mathématiques de Philippe Michel, soutenue le 5 décembre 2005 à l'université Paris IX-Dauphine, sous la direction de Stéphane Mischler et Benoît Perthame. Sujet de la thèse : "Principe d'entropie relative généralisée et dynamique de populations structurées."
- 2005-06 Encadrement avec Benoît Perthame à l'INRIA (projet BANG) du postdoc de Fadia Bekkal Brikci sur le sujet : Cinétique de populations cellulaires et thérapeutique du cancer.
- 2005 (Mars-septembre) : Encadrement à l'INRIA (projet BANG) de Houssein Eddine Miled, élève-ingénieur en fin d'études à l'École Polytechnique de Tunisie (**niveau M2 actuel**). Optimisation de la radiothérapie en oncologie.
- 2002 (Septembre-décembre) : Encadrement à Villejuif (INSERM E0354, F. Lévi) de Maria-Chiara Frugiuele, doctorante en pharmacie, Université de Bologne (Italie), Programme Erasmus (**niveau M2 actuel**). Mesures dynamiques de la cytotoxicité intestinale de l'oxaliplatine chez la souris.
- 1994 Juillet-août : Encadrement à l'INRIA, avec Claire Médigue et Christophe Vermeiren, d'Alfonso Ehijo, ingénieur et professeur auxiliaire à la Faculté d'Ingénierie de l'Université du Chili (Santiago), dans le cadre d'un contrat de coopération ECOS

- (**niveau postdoc**). Étude des interactions cardiorespiratoires au cours du sommeil ; essai de classification du sommeil en stades à l'aide des signaux respiratoire, de rythme cardiaque, et des mouvements, oculaires et corporels.
- 1993-94 Décembre-juin : Encadrement à l'INRIA, avec Jacques Henry et Jean-Jacques Codani (Action Génome), d'Alain Gateau, stagiaire de DESS en informatique appliquée à la biologie (Versailles, **niveau M2 actuel**). Développement d'une méthode de reconnaissance par chaînes de Markov des zones codant pour des protéines dans des séquences de génome.
- 1993 Février-juillet : Encadrement à l'INRIA, avec Jacques Henry et Claire Médigue, de Christophe Vermeiren, stagiaire de DEA en génie biomédical (Créteil, **niveau M2 actuel**). Évaluation de méthodes temps-fréquence et de traitement du signal non-stationnaires appliquées à des signaux électrophysiologiques.
- 1992 Mai-août : Encadrement à l'INRIA, avec G. Celeux, du projet CLOREC, de l'INRIA, de Nadine Colinot, stagiaire de 2<sup>e</sup> année de l'ISUP (**niveau M1 actuel**). Analyse des données appliquée au rythme cardiaque de nouveau-nés.
- 1991-1993 Encadrement à l'INRIA de Ljubomir Spassov, médecin assistant de pédiatrie à la Faculté de Médecine de Sofia (Bulgarie), chercheur à l'INSERM (CJF 89-09, Clamart, Dir. Pr. Cl. Gaultier) sur "poste vert" de mai 1991 à mars 1993 (**niveau postdoc**). Digitalisation et traitement d'électrocardiogrammes de nouveau-nés.
- 1991 Juin-juillet-août : Encadrement à l'INRIA, en liaison avec G. Celeux, du projet CLOREC, de l'INRIA, de Gino Ranaivoarisoa, stagiaire de 2<sup>e</sup> année de M.S.T. à l'Université Paris XIII (**niveau M2 actuel**). Thème du stage : analyse des données appliquée à des signaux biomédicaux.
- 1990-1991 Février-octobre : Encadrement à l'INRIA de Michael Eiselt, médecin assistant, attaché de recherche à l'Institut de Physiopathologie de l'Université Friedrich-Schiller (Iéna, Allemagne), boursier du gouvernement français dans le cadre d'un accord de coopération avec l'INSERM (**niveau postdoc**). Digitalisation et traitement d'électrocardiogrammes de nouveau-nés.
- 1990 Juillet-août : Encadrement à l'INRIA de Christopher Leffler, étudiant en médecine et sciences à la Harvard-M.I.T. Division of Health Sciences and Technology (**niveau M1 actuel**). Digitalisation et traitement d'électrocardiogrammes de nouveau-nés.