



# La de la Gazette RECHERCHE

**Institut  
Galilée**

octobre 2021

n°18

La simulation numérique de la tenue mécanique en environnement hydrogène, un outil au service de la transition énergétique p.4 ♦ Que se passe t-il lorsque nous visionnons une vidéo sur Youtube ?... p.5 ♦ Etudes structurales de complexes biomoléculaires en phase gazeuse p.6 ♦ Mathématiques condensées p.7 ♦ Utilisation de complexes de cuivre pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer p.8 ♦ Des matériaux à base de polysaccharides pour applications dentaires p.9 ♦ Briser les symétries en optimisation combinatoire pour la production d'énergie p.10



**L'Institut Galilée, composante scientifique de l'université Sorbonne Paris Nord et fort de plus de 3000 étudiants, regroupe quatre mentions de Licence, sept de Master, une école d'ingénieurs offrant cinq spécialités – Sup Galilée – offrant un cursus préparatoire intégré. L'Institut abrite sept laboratoires de recherche, presque tous associés au CNRS ou à l'INSERM.**

La nature pluridisciplinaire de l'Institut Galilée confère à nos laboratoires la possibilité de couvrir aussi bien les domaines des mathématiques fondamentales et appliquées, de l'informatique, du transport et du traitement de l'Information, de la physique des lasers, de la science des procédés et des matériaux, ainsi que celui de la chimie et des bio-matériaux. Ce large spectre facilite les collaborations entre équipes et nous met en capacité d'appréhender des thématiques transversales à plusieurs disciplines.

La structure originale de l'Institut Galilée lui permet d'accroître les synergies entre recherche et formation, et d'offrir ainsi les meilleurs cursus en sciences et en ingénierie à nos étudiants. Plusieurs parcours de formation sont possibles en partenariat international et des bourses internationales d'excellence propres à notre institut en mobilité entrante sont proposées au niveau master ou ingénieur. Nous bénéficions également depuis un an d'une École Universitaire de Recherche centrée sur les interactions entre mathématiques et informatique. Cette EUR s'appuie sur nos formations de niveau master et sur la fédération de recherche MathSTIC regroupant trois de nos laboratoires. Enfin, L'École doctorale Galilée permet aux étudiants de préparer une thèse dans un de nos laboratoires.

Les métiers auxquels nous préparons nos étudiants se développent fortement, nos effectifs ont en effet doublé en sept ans. L'adossement de nos formations à la recherche est essentiel puisqu'il permet à nos étudiants de bénéficier d'un enseignement de qualité et en évolution : il s'agit de leur donner une formation initiale en sciences qui les accompagnera tout au long de leur carrière et qui s'inscrit dans une vision prospective de leur futur métier. D'autre part, nos collaborations avec le monde industriel sont multiples pour nos chercheurs et pour nos étudiants avec par exemple des co-directions de thèses, des entreprises partenaires de formations, des parcours en apprentissage, et des cours encadrés par des industriels.

Je vous souhaite une bonne lecture de ce nouveau numéro.

Frédéric ROUPIN  
Directeur de l'Institut Galilée

# La simulation numérique de la tenue mécanique en environnement hydrogène, un outil au service de la transition énergétique

Au cœur des enjeux de la transition énergétique, l'hydrogène est à la fois un vecteur énergétique que l'on doit transporter et stocker, et une source d'énergie envisageable avec la fusion nucléaire (projet ITER). La prévision des conséquences des interactions hydrogène-matériau sur la tenue en service des structures est un défi majeur pour développer une filière hydrogène.

L'hydrogène présente de nombreux atouts pour la transition énergétique, en tant que vecteur d'énergie inépuisable, et non polluant lorsque le dihydrogène est produit de manière décarbonée. De plus, il est, sous forme de plasma, une source potentielle d'énergie du futur par fusion nucléaire, expérimentée dans les tokamaks comme dans le cadre du projet ITER<sup>1</sup>. Cependant, l'hydrogène peut avoir des effets délétères sur les matériaux, en raison du phénomène de fragilisation qu'il induit, provoquant des ruptures prématurées. De par sa petite taille, l'atome d'hydrogène peut se « faufiler » par diffusion entre les atomes du réseau cristallin dans les matériaux métalliques, et également se piéger sur les défauts microstructuraux. La concentration d'hydrogène aux différentes échelles du matériau influe sur le comportement mécanique et les conditions de fissuration, et dépendent des conditions de chargement thermomécanique. La compréhension et la modélisation des interactions entre l'hydrogène et les microstructures des matériaux sont donc essentielles pour la prévision et la prévention des risques de rupture des structures macroscopiques en contact avec l'hydrogène. Il s'agit d'un domaine pluridisciplinaire et multi-échelles, au carrefour de la mécanique des matériaux et de la physico-chimie.

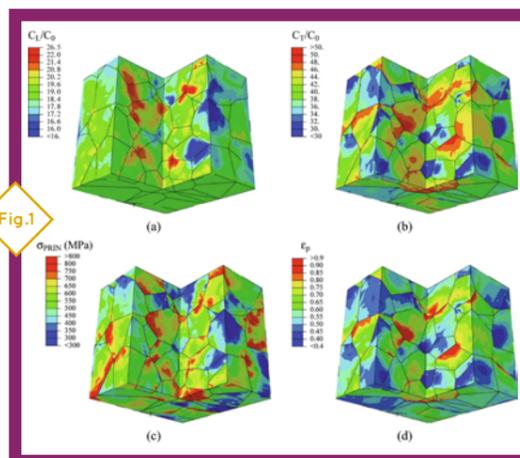


Fig.1

Au LSPM sont ainsi développés des outils numériques spécifiques dédiés à la simulation par éléments finis de structures soumises à l'hydrogène, dans des contextes variés (fusion nucléaire, stockage ou transport de dihydrogène), dans le cadre de recherches académiques ou industrielles. Il s'agit de résoudre simultanément les équations de diffusion-piégeage de l'hydrogène, issues de formulations multi-physiques, en prenant en compte le couplage avec les champs thermiques et le comportement mécanique. Les simulations permettent d'une part, de valider les modèles par comparaison avec des résultats expérimentaux, et d'autre part, de les améliorer par le biais d'expérimentations numériques de sensibilité aux paramètres physiques introduits. Un effort particulier a été fait sur la simulation des interactions hydrogène-thermomécanique à l'échelle du polycristal en présence de déformations plastiques. L'anisotropie du comportement mécanique due aux mécanismes physiques sous-jacents produit des hétérogénéités des champs mécaniques à l'échelle des « grains » du polycristal (Fig 1) qui, en retour, affectent l'évolution spatio-temporelle de la concentration de l'hydrogène diffusif et piégé. L'analyse de la distribution statistique de la concentration d'hydrogène et des champs de contraintes résultant dans l'ensemble de la structure, permet, par la prise en compte d'éléments réalistes de la microstructure, d'affiner les critères de risque pertinents pour le dimensionnement. Cette approche à l'échelle du milieu continu se poursuit en vue faire le lien avec des approches numériques aux échelles plus fines (DFT, Dynamique des Dislocations...) et expérimentales à l'échelle du grain (micro-essais).

1 : <https://www.iter.org/fr/accueil>; acronyme de « International Thermonuclear Experimental Reactor », ITER est un tokamak en cours de construction dans le sud de la France. Ce projet associe 35 pays et a pour objectif de démontrer la viabilité de la fusion comme source d'énergie.

[1] Charles, Y., Gaspérini, M., Fagnon, N., Ardon, K., & Duhamel, A. (2019). Finite element simulation of hydrogen transport during plastic bulging of iron submitted to gaseous hydrogen pressure. *Engineering Fracture Mechanics*, 218, 106580. <http://doi.org/10.1016/j.engfracmech.2019.106580>

Yann CHARLES  
yann.charles@univ-paris13.fr

Monique GASPÉRINI  
gasperini@univ-paris13.fr

Jonathan MOUGENOT  
jonathan.mougenot@lspm.cnrs.fr

# Que se passe t-il lorsque nous visionnons une vidéo sur Youtube ?...

Nous assistons ces dernières années à l'explosion d'informations et services s'appuyant notamment sur la diffusion vidéo. Cette diffusion est réalisée selon la norme DASH qui offre de nombreux avantages conduisant au succès que l'on connaît des offreurs de contenus comme Youtube. Cependant, il reste encore plusieurs défis à relever.

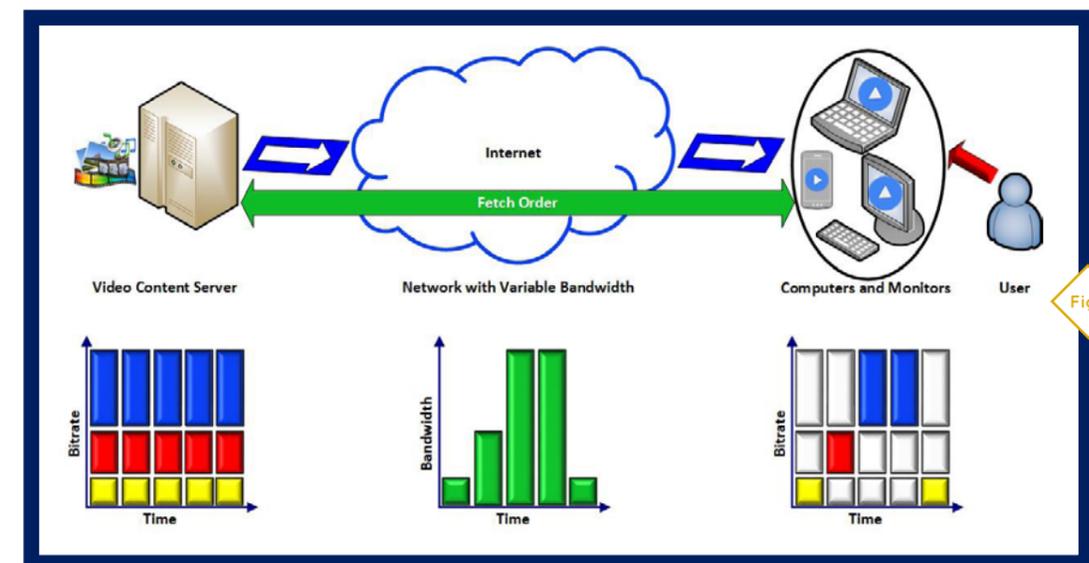


Fig.1

FIGURE 1

Schéma de principe de DASH.

L'information visuelle, la vidéo en particulier, joue un rôle de plus en plus important dans notre vie. Les séquences vidéo, présentes partout, offrent une vision sur la diversité de notre monde dans toutes ses dimensions : politique, culturelle, historique, etc. Selon [www.foinfluent.com](http://www.foinfluent.com), au niveau mondial, Youtube possède 2 milliards de clients fidèles (connexion tous les mois) pour plus d'un milliard d'heures de visionnage et 720 000 heures de nouveaux contenus par jour.

La technologie de la diffusion de contenu vidéo (vidéo streaming) s'appuie sur la norme DASH (Dynamic Adaptive Streaming over Http). Son principe consiste à découper la vidéo en segments plus élémentaires appelés « chunk ». La vidéo entière n'est plus transmise de manière monolithique, ce sont les chunk qui sont transmis individuellement. Ce choix permet le codage à niveaux de qualités multiples (selon résolution, débits...) d'un même « chunk », afin de pouvoir s'adapter aux différentes situations, notamment réseaux. Ainsi, le même contenu aura des versions diverses avec qualités et débits différents, pour faciliter sa réception sur une liaison avec débits variables. DASH offre un moyen d'adaptation très élégant et flexible, ouvert tant à toute situation réseau qu'à tout type de codage existant ou à venir. Il s'appuie sur HTTP/TCP qui est naturellement présent sur tout terminal. Last, but not least, l'insertion des séquences publicitaires est ainsi banalisée, car indistinguable, technologiquement, d'une séquence de contenu.

Plusieurs défis sont induits par DASH, dont le plus important est le *Rebuffering*. Le *Rebuffering* est le phénomène de blocage que l'on rencontre de temps en temps sur, par exemple, Youtube : la séquence vidéo est « gelée » pendant un temps plus ou moins long. En effet, si la restitution d'un chunk de 5 secondes prend toujours 5 secondes, son temps de téléchargement est variable, sous l'effet combiné de son volume et de la situation réseau. En général, le client tente de garder une longueur d'avance,

en récupérant par anticipation un certain nombre de chunk futurs dans son tampon : tant que le tampon n'est pas vide, la restitution ne sera pas interrompue. Cependant, il y a un choix « cornélien » à faire : si l'on privilégie la qualité, le chunk serait volumineux et on risque de ne pas pouvoir le récupérer à temps ; par contre, si l'on privilégie un chunk « léger », le chunk devrait être au rendez-vous lorsque son heure de restitution arrive, mais pas la qualité. Il n'y a donc pas de bon choix dans l'absolu, il s'agit toujours d'un compromis, ou, en langage scientifique, d'« optimisation », en fonction notamment de la situation du réseau. Mais, cette dernière est elle-même imprévisible, ceci rend ce défi de *Rebuffering* très difficile, d'autant plus qu'il faut aussi prendre en compte l'appréciation de l'acteur ultime : l'humain. En effet, deux personnes différentes n'auront sans doute pas la même réaction, ni la même tolérance devant le même blocage vidéo.

Si de nombreux travaux ont été accomplis avec diverses stratégies d'adaptation, le problème en lui-même reste ouvert du fait de nombreux paramètres et facteurs dont il est difficile d'en tenir compte à la fois et en même temps.

Au laboratoire L2TI, convaincu de l'intérêt de tenir compte à la fois des paramètres relevant du système et du réseau d'un côté, et de la qualité vidéo perçue de l'autre, nos deux équipes, « réseau » et « multimédia » ont collaboré sur ce sujet, notamment à travers une thèse récemment soutenue. La piste que nous avons explorée consiste à accorder une importance à l'amélioration visuelle réelle avant de décider une « montée » en niveau des futurs chunk, même si la situation réseau nous y autorise. Nous arrivons ainsi à réduire les phénomènes gênants de *rebuffering*.

Ken CHEN  
ken.chen@univ-paris13.fr

Anissa MOKRAOUI  
anissa.mokraoui@univ-paris13.fr

FIGURE 1

(a-b) Hétérogénéités des concentrations en hydrogène diffusif (CL) et piégé (CT) en regard de celle (c-d) de la contrainte ( $\sigma_{Prin}$ ) et de la déformation plastique ( $\epsilon_p$ ) dans le cas d'un essai de disque [1].

## CONTACT

Laboratoire des Sciences des Procédés et des Matériaux (LSPM) CNRS-UPR3407

Directeur : Dominique VREL  
01 49 40 40 34  
Institut Galilée

## CONTACT

Laboratoire de Traitement et de Transport de l'Information (L2TI) UR3043

Directrice : Anissa MOKRAOUI  
01 49 40 40 57  
Institut Galilée

# Etudes structurales de complexes biomoléculaires en phase gazeuse

La connaissance de la structure tridimensionnelle d'une biomolécule est une donnée essentielle pour établir le lien entre structure et activité biologique. De plus, les molécules exercent leurs effets biologiques en se liant à leurs récepteurs spécifiques, interaction qui est gouvernée en partie par leurs structures moléculaires. Cette structure peut être étudiée en phase gazeuse, par spectroscopie d'action sur des systèmes dont la stœchiométrie est parfaitement contrôlée, et par comparaison avec des calculs de chimie quantique.

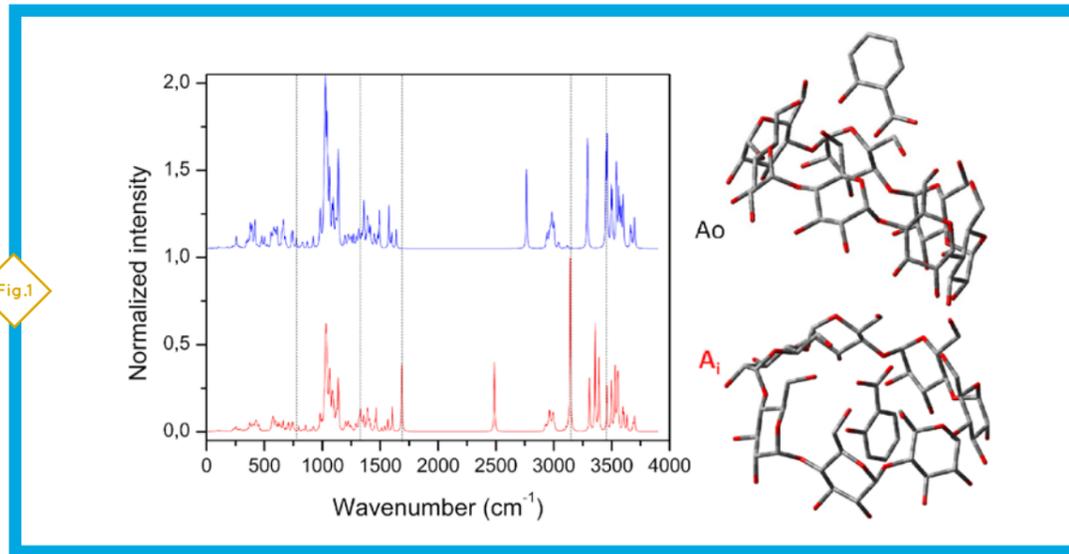


Fig.1

Les biomolécules interagissent entre elles et avec leur environnement de façon à assurer leur activité biologique. La façon dont certaines de ces biomolécules se reconnaissent est intimement liée à leur forme, et à la connaissance de leur structure tridimensionnelle. Elle est donc une donnée essentielle pour comprendre le lien entre cette structure et leur fonction biologique. Connaître les états excités des biomolécules, et la façon dont elles se désactivent, est également d'un intérêt majeur pour comprendre les réactions dans lesquelles elles sont engagées ou la façon dont elles se protègent (plus ou moins bien) de l'effet de la lumière naturelle ou de rayonnements ionisants (radiothérapie, hadron thérapie).

Au sein de l'équipe Biomolécules et Spectroscopies du LPL, nous explorons ces thématiques en utilisant les techniques d'analyse physico-chimiques de la phase gazeuse. Les outils de la phase gazeuse permettent de contrôler très précisément la stœchiométrie des systèmes étudiés, ce qui simplifie énormément l'analyse et l'interprétation des résultats expérimentaux obtenus. Un autre avantage de la phase gazeuse est de pouvoir manipuler relativement facilement, par des champs électrostatiques, les espèces ioniques produites, de les piéger, de les thermaliser et de les interroger par spectroscopie laser pendant des échelles de temps allant jusqu'à la seconde. La spectroscopie infrarouge multiphotonique permet de sonder l'environnement de différents groupements chimiques de la biomolécule étudiée, et, par comparaison avec des spectres simulés via des méthodes de chimie quantique, de déterminer ses structures conformationnelles.

Nous avons ainsi pu montrer, par exemple, que la vancomycine, un médicament, se repliait autour de son récepteur membranaire lorsqu'elle interagissait avec lui. Actuellement, nous appliquons ces techniques pour étudier les complexes formés entre une macromolécule cage, la  $\beta$ -cyclodextrine, et de petits médicaments, tels que l'aspirine ou le paracétamol. L'objectif est de détecter des traces de ces médicaments dans l'eau potable en les piégeant à proximité de nanoparticules fonctionnalisées avec la  $\beta$ -cyclodextrine, de façon à pouvoir bénéficier de la sensibilité très élevée de la spectroscopie Raman liée à la très forte augmentation de la section efficace Raman près de la surface de la nanoparticule. Les calculs de chimie quantique menés en théorie de la fonctionnelle de la densité sur la plateforme MAGI (plateforme mettant à disposition des ressources pour le calcul intensif et le calcul distribué) de l'université Sorbonne Paris Nord indiquent des différences nettes entre les spectres correspondant à des configurations pour lesquelles le médicament est dans ou hors de la cage formée par la  $\beta$ -cyclodextrine. Les spectres expérimentaux qui seront obtenus très prochainement via le laser à électrons libres FELIX aux Pays-Bas permettront alors de déterminer si le médicament est bien piégé dans la molécule cage. Ces techniques de spectroscopie vibrationnelle sont également mises en œuvre au sein du LPL avec notamment le développement d'une source de mise en phase gazeuse unique en France, basée sur la désorption laser de microgouttelettes.

Nicolas NIEUWJAER  
nicolas.nieuwjaer@univ-paris13.fr

# Mathématiques condensées

Dustin CLAUSEN et Peter SCHOLZE ont depuis 2018 commencé à développer ce qu'ils ont eux-même baptisé les *mathématiques condensées*, une théorie nouvelle fondée sur un changement de point de vue sur la notion, omniprésente en mathématiques, de structure topologique. Ce formalisme a déjà trouvé des applications géométriques prometteuses et a même attiré l'attention hors du cadre des mathématiques pures, puisqu'il a donné lieu à un travail collectif de formalisation en Lean d'une de ses parties les plus techniques.

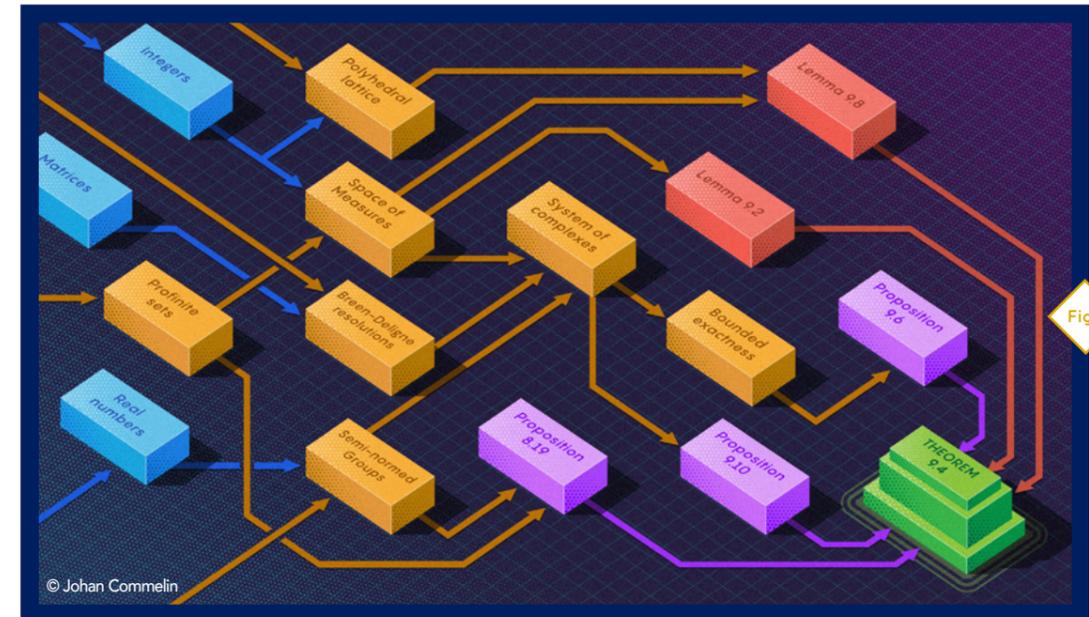


Fig.1

L'étude de l'analyse commence souvent par celle des suites. Nous y apprenons à définir de façon rigoureuse la notion de convergence d'une suite réelle, et à formaliser ainsi la notion intuitive de points s'approchant infiniment d'un autre. L'étude plus approfondie de l'analyse nous pousse plus tard, naturellement, dans celle de la topologie. Choisir une topologie sur un ensemble, c'est se donner une règle permettant de mesurer la proximité entre points de cet ensemble et en particulier la notion de suite convergente d'éléments de cet ensemble. Toutefois, une topologie sur un ensemble ne peut pas toujours être caractérisée par la collection de ses suites convergentes. Il nous faut donc en général délaissier cette notion familière. Cet inconvénient est largement contrebalancé par l'immense flexibilité de la notion d'espace topologique, qui s'applique à des situations extrêmement variées. Si cette notion a le mérite d'être très générale, elle a toutefois un défaut : la catégorie des espaces topologiques n'a pas de bonnes propriétés. Par exemple, passer au quotient est souvent délicat... Ces problèmes sont devenus plus prégnants avec le développement de la géométrie analytique : cette dernière conduit à manipuler des objets algébriques (anneaux, modules), pour lesquels l'on aimerait faire appel à l'arsenal de l'algèbre homologique, mais ces objets sont aussi munis de structures topologiques dont l'on doit tenir compte, et il faut alors en général beaucoup d'efforts pour contourner les difficultés catégoriques qui se posent. Un exemple l'illustre bien : la catégorie des groupes abéliens topologiques n'est pas une catégorie abélienne, c'est-à-dire une catégorie dans laquelle on puisse faire de l'algèbre homologique facilement !

Clausen et Scholze, [1], [2], ont récemment proposé une solution générale à ce type de problèmes. De façon un peu surprenante, elle consiste en quelque sorte à revenir à la notion première de suite convergente. Une suite convergente dans un espace topologique  $X$  n'est autre qu'une application continue de  $\mathbb{N}^+ = \mathbb{N} \cup \{\infty\}$  (convenablement topologisé) dans  $X$ . L'espace topologique  $\mathbb{N}^+$  est un exemple d'espace topologique profini (limite inverse topologique d'ensembles finis discrets). Plutôt que de ne retenir de  $X$  que la donnée des applications continues de  $\mathbb{N}^+$  dans  $X$ , Clausen et Scholze proposent de garder en mémoire l'ensemble des applications continues de  $S$  dans  $X$ , pour tout ensemble profini  $S$ . Ils montrent que cela ne fait presque jamais perdre d'information sur  $X$ . Encouragé par ce résultat, ils définissent un *ensemble condensé* comme un foncteur contravariant de la catégorie des ensembles profinis vers celle des ensembles, satisfaisant à une certaine condition de recollement, et utilisent cette notion comme substitut à celle d'espace topologique.

Ce changement de perspective les a déjà menés à des applications remarquables. Il ne fait toutefois aucun doute que la théorie n'en est qu'à ses débuts et promet de spectaculaires développements pour le futur. Un cours sur le sujet sera donné au LAGA au printemps prochain.

[1] P. Scholze. *Lectures on Condensed Mathematics. Cours à l'Université de Bonn, 2019-20.*

[2] P. Scholze. *Lectures on Analytic Geometry. Cours à l'Université de Bonn, 2020.*

Arthur-César LE BRAS  
lebras@math.univ-paris13.fr

FIGURE 1

Spectres calculés (théorie de la fonctionnelle de la densité) pour le complexe déprotoné entre l'acide salicylique et la  $\beta$ -cyclodextrine.

En bas : structure de plus basse énergie (l'acide salicylique est dans la cage de la  $\beta$ -cyclodextrine).

En haut : structure de plus basse énergie pour les conformations pour lesquelles l'acide salicylique est hors de la cage.

FIGURE 1

Liquid tensor experiment : représentation imagée du processus de formalisation en Lean d'une partie du travail de Clausen-Scholze.

## CONTACT

Laboratoire de Physique des Lasers (LPL) CNRS-UMR7538

Directrice : Anne-Amy KLEIN 01 49 40 39 85 Institut Galilée

## CONTACT

Laboratoire Analyse, Géométrie & Applications (LAGA) CNRS-UMR 7539

Directeur : Julien BARRAL 01 49 40 40 57 Institut Galilée

# Des matériaux à base de polysaccharides pour applications dentaires

Les maladies, traumatismes et défauts congénitaux peuvent entraîner des dommages ou des pertes de tissus, d'où la nécessité de remplacer la forme et la fonction manquantes. La régénération osseuse guidée est une procédure en implantologie dentaire et en parodontologie où les membranes barrières jouent un rôle crucial pour favoriser la croissance des tissus osseux. Nous concevons dans le cadre d'un programme européen H2020 une membrane résorbable qui doit prendre en compte les caractéristiques de biocompatibilité, de fonction occlusive sélective, de facilité de manipulation et de propriétés favorables à la formation osseuse.

La régénération osseuse guidée (GBR en anglais pour « guided bone regeneration ») est une technique courante pour les augmentations de défauts osseux, et pour préserver les alvéoles après une extraction dentaire. Les membranes barrières GBR jouent un rôle clé en empêchant l'entrée des cellules de l'épithélium gingival et du tissu conjonctif environnant pour favoriser la prolifération des cellules ostéoprogénitrices et la formation d'un nouveau tissu osseux dans le site des implants (Figure 1).

Les stratégies pour la mise à l'échelle du processus de fabrication et le cadre réglementaire des principaux producteurs de ces matériaux (USA, UE, Japon, Chine et Inde) ont été présentés dans notre article publié en Octobre 2020 dans la revue *Advanced Healthcare Materials*. La membrane doit être classée comme un dispositif médical de classe III, comme le justifie le règlement européen, en raison du fait que la membrane est en contact avec les os et les tissus pendant plus de 30 jours.

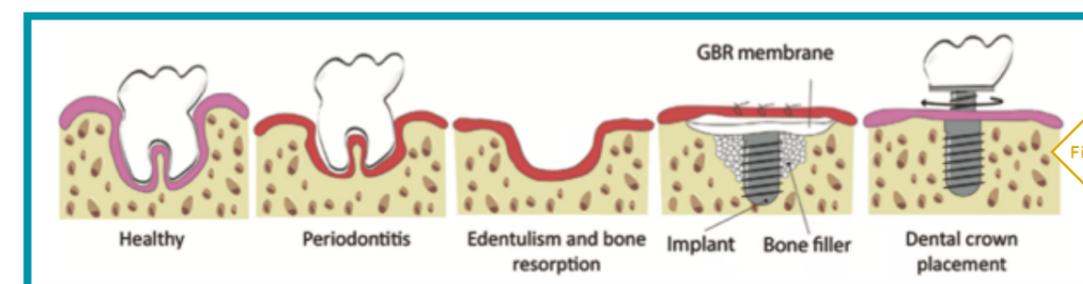


FIGURE 1

Schéma d'application de la membrane GBR en chirurgie dentaire.

## CONTACT

Laboratoire de Recherche Vasculaire Translationnelle (LVTS)  
INSERM UMRS 1148  
Universités Sorbonne Paris Nord et Paris 7

Directeur :  
Didier LETOURNEUR  
01 49 40 40 90  
Institut Galilée

# Utilisation de complexes de cuivre pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le développement de radiotraceurs marqués au  $^{64}\text{Cu}$ , capables de reconnaître les plaques amyloïdes, pourrait permettre le développement de nouveaux outils fiables pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. A l'heure actuelle, aucun complexe de cuivre n'a été approuvé pour utilisation sur l'humain pour le diagnostic de cette maladie.

En raison du vieillissement actuel de la population, la démence représente une préoccupation sociétale majeure. Le caractère irréversible et progressif de la maladie d'Alzheimer conduisant à une perte graduelle de l'autonomie génère souvent des souffrances psychologiques importantes, autant pour la personne atteinte que pour l'entourage. A ces épreuves s'ajoutent des frais médico-sociaux très importants.

Les processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer se développent pendant des décennies avant que les symptômes ne se manifestent. Cette période est de plus en plus ciblée par la recherche comme une occasion de retarder ou de prévenir au mieux la démence. Actuellement, il n'existe pas de test unique pour diagnostiquer la maladie et il est nécessaire d'utiliser différentes approches telles que la réalisation de tests cognitifs et d'exams physiques et neurologiques. De plus, seuls les tests *post mortem* permettent de confirmer définitivement la maladie.

Le temps de demi-vie de cet isotope (110 min) augmente la disponibilité du radiotraceur pour les centres d'imagerie mais reste néanmoins faible.

Plusieurs études se sont ainsi intéressées à des complexes de cuivre capables de mettre en évidence la présence des plaques amyloïdes par TEP, car cet atome possède deux isotopes ayant des temps de demi-vie supérieurs à 2 heures : le  $^{61}\text{Cu}$  ( $t_{1/2} = 3,4 \text{ h}$ ) et le  $^{64}\text{Cu}$  ( $t_{1/2} = 12,7 \text{ h}$ ).

L'accès de toutes les molécules synthétiques à l'intérieur du cerveau nécessite le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette dernière constitue une barrière naturelle de protection pour le cerveau et est localisée au niveau des vaisseaux capillaires cérébraux. Ses caractéristiques particulières limitent fortement la perméabilité de la BHE, la rendant presque imperméable à la plupart des molécules à but thérapeutique ou de diagnostic.

Dans l'équipe Nanomédecine Biomarqueurs et Détection (NBD) du laboratoire CSPBAT, nous synthétisons des complexes de cuivre et de faible poids moléculaire, afin de développer des radiotraceurs marqués au  $^{64}\text{Cu}$  susceptibles d'être utilisés en TEP pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, l'objectif de notre travail est de synthétiser de nouveaux complexes de cuivre stables en milieu biologique, capables de traverser la BHE et de marquer sélectivement les plaques amyloïdes. Ces complexes comporteraient deux parties principales : une partie « ligand » capable de chélater le cuivre et une partie « marqueur » permettant la reconnaissance des plaques amyloïdes.

Le développement de ce type de molécules est compliqué. En effet, le choix de la molécule doit prendre en compte plusieurs contraintes : sa toxicité, sa stabilité dans le corps humain, sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, sa sélectivité dans la reconnaissance des plaques amyloïdes, et son temps de demi-vie.

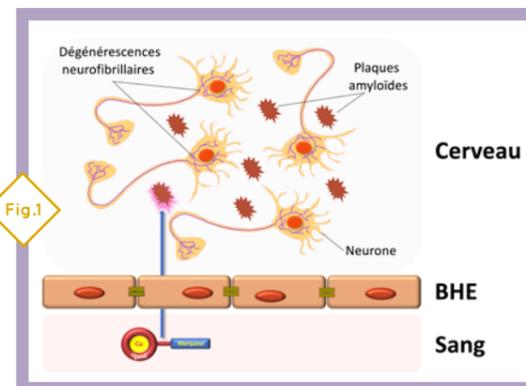
Ayant développé une stratégie de synthèse originale d'une première molécule, nous bénéficions à présent d'une base de travail solide pour le développement d'autres molécules capables d'élargir le champ de nos possibilités. En effet, un premier complexe de cuivre a été déjà synthétisé. Ce complexe a été caractérisé de point de vue de la spectrométrie de masse. Il ne présente pas de toxicité importante envers les cellules neuronales humaines (essais relâchés *in vitro*). Par ailleurs, des résultats préliminaires montrent que le ligand est capable de reconnaître des dépôts amyloïdes dans des coupes de cerveau humain.

A partir de cette base de travail, nous avons mis en place des stratégies de synthèse qui nous permettront de finaliser la synthèse d'autres complexes.

Milena SALERNO  
milena.salerno@univ-paris13.fr

FIGURE 1

Schéma représentant la reconnaissance de plaques amyloïdes dans le cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer par un complexe de cuivre capable de traverser la BHE.



La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux lésions cérébrales : les plaques amyloïdes extracellulaires et les dégénérescences neurofibrillaires qui sont considérées comme les biomarqueurs.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie médicale, qui permet de participer au diagnostic de la maladie en détectant les plaques amyloïdes, grâce à l'utilisation de radiotraceurs. Cette détection de plaques a une valeur prédictive positive modérée, tous les patients avec des plaques amyloïdes n'ayant pas la maladie. Cependant, sa valeur prédictive négative est élevée, un examen d'imagerie amyloïde négatif prouve l'inexistence de cette maladie.

Différents radiotraceurs, capables de détecter le peptide amyloïde et utilisables en TEP, ont été développés. La plupart de ces radiotraceurs utilisent comme isotope radioactif le  $^{11}\text{C}$ . Cependant, la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de cet isotope est seulement de 20 minutes, ce qui demande sa production dans un cyclotron situé près du lieu de l'examen. Afin de s'abstraire de cette contrainte, plusieurs radiotraceurs marqués au  $^{18}\text{F}$  ont été développés.

## CONTACT

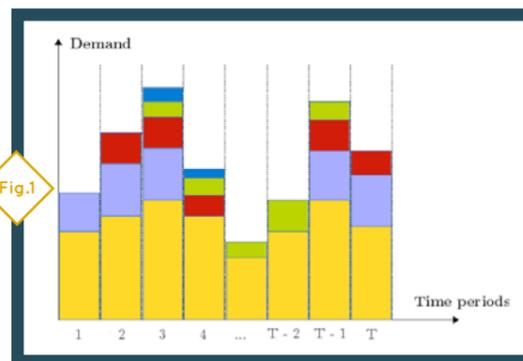
Laboratoire de Chimie, Structure et Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques (CSPBAT)  
CNRS-UMR 7244

Directeur :  
Philippe SAVARIN  
01 49 40 33 46  
Institut Galilée

# Briser les symétries en optimisation combinatoire pour la production d'énergie

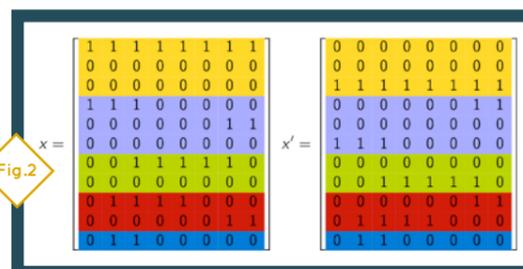
La production d'énergie consiste à décider d'allumer ou éteindre des centrales électriques : c'est un exemple de problème d'optimisation combinatoire où l'on doit déterminer une meilleure solution au sein d'une explosion combinatoire de décisions possibles. En utilisant les ressemblances entre deux centrales électriques, on peut réduire l'explosion combinatoire en se basant sur des symétries entre solutions.

Le problème de production électrique pour un opérateur comme EDF consiste à décider quelles centrales doivent être allumées pour répondre à la demande. Une version simplifiée de ce problème est décrit dans la figure 1. Les colonnes correspondent à des pas de temps de  $T$  demi-heures sur la journée du lendemain. La demande de production est indiquée par la hauteur d'une colonne : c'est une donnée du problème.



La figure 1 indique également une solution possible où les couleurs représentent la quantité d'électricité à produire par chacune des centrales (centrales nucléaires, barrages hydroélectrique...). Il est en effet nécessaire de décider quelles centrales allumer pour répondre à la demande. En fait les couleurs correspondent aux différentes catégories de centrales : au sein d'une même catégorie, les centrales sont identiques en capacités et coûts de production.

L'encodage d'une solution peut être réalisé par des matrices  $x$  comme celles représentées sur la figure 2. Une matrice indique en ligne les centrales et en colonne les demi-heures. Une valeur 1 correspond à une centrale allumée et 0 si éteinte. Bien entendu de nombreuses contraintes techniques sont à respecter comme des temps minimaux d'arrêt entre deux allumages par exemple.



A cause de ces contraintes techniques, déterminer une solution réalisable de moindre coût est un problème NP-difficile. La classe des problèmes NP-difficiles regroupe des problèmes que l'on ne sait pas résoudre par des algorithmes efficaces (i.e. les algorithmes de temps d'exécution polynomial). Il est alors nécessaire de mettre en œuvre des techniques algorithmiques avancées, comme des techniques arborescentes où l'on explore les solutions en essayant d'en énumérer le moins possible.

Or, dans cet encodage matriciel des solutions, les matrices  $x$  et  $x'$  sont dites symétrique car elles sont obtenues l'une à partir de l'autre en permutant des lignes de même couleur, c'est-à-dire des centrales de même catégorie : elles correspondent à deux productions de même coût. On veut donc éviter de les énumérer toutes les deux.

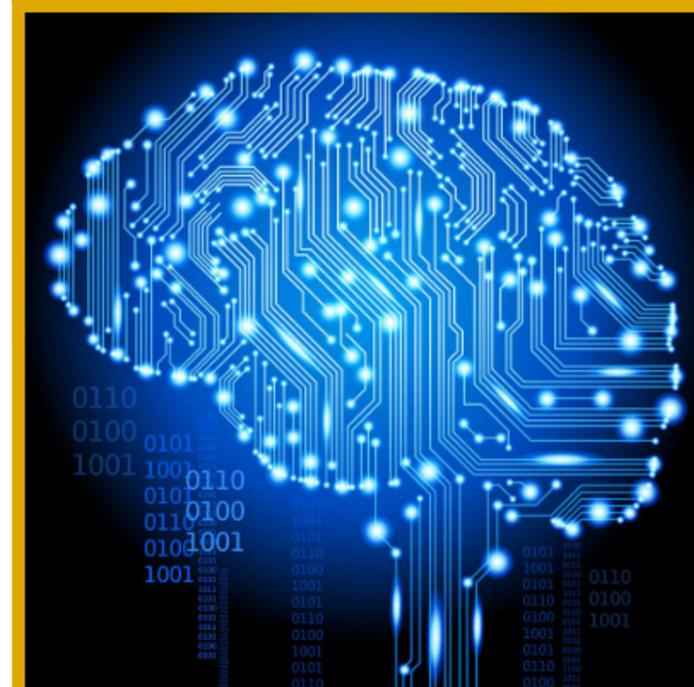
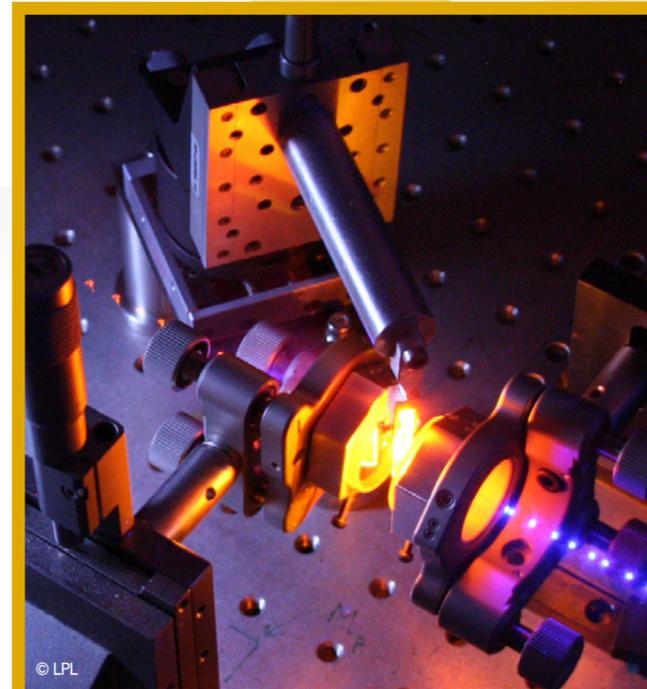
Plusieurs techniques forts différentes ont été mises en place pour ainsi « briser les symétries » dans ce problème. Au sein d'un ensemble de solutions symétriques (une classe), on choisit un représentant qui sera l'unique solution explorée de l'ensemble. Certaines techniques sont algorithmiques afin que l'arborescence de recherche explore le moins possible de branches [1]. D'autres reposent sur l'étude du polyèdre combinatoire des représentants, l'orbitope, afin de produire des inégalités linéaires réduisant l'espace des solutions aux seuls représentants [2].

Cette problématique d'optimisation est abordée au LIPN au sein de l'équipe AOC (Algorithmique et Optimisation Combinatoire) en utilisant des aspects mathématiques et algorithmiques pour répondre à des problèmes opérationnels que ce soit en entreprise ou au sein de la cité (transport, énergie...).

[1] *Orbitopal fixing for the full (sub-)orbitope and application to the Unit Commitment Problem.* P. Bendotti, P. Fouilhoux and C. Rottner. *Mathematical Programming, Series A. (Math Prog)* 186(337–372) 2021

[2] *Symmetry-Breaking Inequalities for ILP with Structured Sub-Symmetry.* P. Bendotti, P. Fouilhoux and C. Rottner. *Mathematical Programming, Series B. (Math Prog)* 183(61–103) 2020

Pierre FOUILHOUX  
pierre.fouilhoux@lipn.fr



## FIGURE 1

Une solution du problème de production électrique

## FIGURE 2

Deux matrices solutions symétriques obtenues l'une de l'autre par permutation de lignes

## CONTACT

Laboratoire  
d'Informatique  
de Paris Nord  
(LIPN)  
CNRS-UMR 7030

Directrice :  
Frédérique  
BASSINO  
01 49 40 35 90  
Institut Galilée

**Vous avez des suggestions ou des commentaires  
à apporter au sujet de la Gazette de la recherche ?**

N'hésitez pas à transmettre vos remarques  
au service de communication de l'Institut Galilée :  
**[communication.galilee@univ-paris13.fr](mailto:communication.galilee@univ-paris13.fr)**