

## Programme EuroMéditerranée 3+3

**Rapport de suivi à mi-parcours des projets sélectionnés en 2011  
(5 pages maximum)**

**Nom du projet :**

**M3CD = Mathematical Models and Methods of Cell Dynamics**

**Porteur du Projet (Inria) :** (Nom et équipe-projet impliquée)

**Jean Clairambault (EPI Mamba, ex-Bang ; NB : l'EPI Bang, terminée au 31 décembre 2013 se poursuit en l'EPI Mamba, créée au 1<sup>er</sup> janvier 2014)**

**Autres participants :**

Préciser les autres partenaires impliqués (équipe-projet Inria, université, centre de recherche)

**EPI Dracula (Mostafa Adimy, Lyon)**

**IAC-CNR (Roberto Natalini, Rome)**

**LMDP-Université Cadi Ayyad (Hassan Hbid, Marrakech)**

**MoMinBi-Institut Pasteur (Slimane Ben Miled, Tunis)**

### **1 - Bilan 2011-2013**

#### **1-1 Rappel des objectifs** (début au 1<sup>er</sup> janvier 2012)

The objectives of the present project are to continue and deepen the study of cell proliferation dynamics and cellular mechanisms by using mathematical models, together with computer models, that take into account structure variables. The questions addressed have been divided into five parts, as listed in the abstract:

- 1) Analysis of structured models in cell population dynamics;
- 2) Dynamics of normal and pathological hematopoiesis;
- 3) Dynamics of adaptation, in particular by drug resistance, in competing cell or parasite populations, healthy and pathological or pathogenic (cancer, bacteria, parasites);
- 4) Dynamics of chemical and physical determinants of filament formation and intracellular spatial organization of the cytoskeleton conformation;
- 5) Coupling of the molecular mechanisms of control of the cell division cycle and cell proliferation.

## 1-2 Bilan scientifique

- 1) Structured models in cell population dynamics: **Completed McKendrick-like model of the cell division cycle in proliferating cell populations with theoretical therapeutic optimisation;**
- 2) Dynamics of normal and pathological haematopoiesis: **Several models for Acute Myeloblastic Leukaemia, with stability analysis and optimal theoretical control algorithms**
- 3) Dynamics of adaptation, in particular by drug resistance: **Models of adaptive dynamics structured in a drug resistance phenotype expression trait, under cytotoxic and cytostatic drugs**
- 4) Dynamics of chemical and physical determinants of filament formation and intracellular spatial organisation of the cytoskeleton conformation: ...
- 5) Coupling of the molecular mechanisms of control of the cell division cycle and cell proliferation: **Models of the intracellular spatio-temporal dynamics of protein p53**

## 1-3 Bilan des activités

Souligner l'activité générale du projet au cours des deux premières années (visites, organisation d'événements, etc...)

**Mamba (ex-Bang, Paris) :** a) Thèses soutenues : Annabelle Ballesta juin 2011 ; Luna Dimitrio septembre 2012 ; Tommaso Lorenzi juin 2013. Thèses en cours : Jan Elias 2011-2014, Youssef Bourfia (co-tutelle UPMC avec Marrakech). Thèse financée à venir : Andrada Maran 2014-2016. Postdocs passés : Frédérique Billy 2011-2012, Annabelle Ballesta 2011-2012. Postdocs en cours : Tommaso Lorenzi début 01/11/2013, Rebecca Chisholm début 01/12/2013.

b) Missions pour conférences et workshops: SM2A Marrakech septembre 2012, Paris septembre 2012 (Roberto Natalini, soutenance de thèse de Luna Dimitrio), Tunis novembre 2012 (workshop M3CD), Lisbonne février 2013 (DSABNS, Amira Kebir).

c) Invitations : Hassan Hbid, Youssef Bourfia, Slimane Ben Miled, Amira Kebir pour des visites de travail à Paris (plus une réunion de travail Adimy-Clairambault-Kebir à Lisbonne, février 2013), et Rym Jaroudi (stage M2 Tunis, invitée à Paris en octobre 2013).

**Dracula, Lyon :** a) Thèses soutenues : Polina Kurbatova novembre 2011 ; Emmanuelle Terry octobre 2012 ; Erwan Hingant septembre 2012 ; Romain Yvinec octobre 2012. Thèses en cours : Loïc Barbarroux 2013-2016 ; Abdennasser Chekroun 2012-2015 ; Marine Jacquier 2012-2015.

b) Missions pour conférences et workshops: SM2A Marrakech septembre 2012, Tunis novembre 2012 (workshop M3CD), Lisbonne février 2013.

c) Invitations : Khalil Ezzinbi, Hassan Hbid, Youssef Bourfia, Slimane Ben Miled, Amira Kebir pour des visites de travail à Lyon.

**Mominbi, Tunis :** Organisation du premier workshop M3CD à Tunis en novembre 2012 (26-28)

Invitation, Hassan Hbid pour visite de travail à Tunis.

Mission: Slimane Ben Miled et Amira Kebir visites de travail à Paris/Lyon (Bang/Dracula) en novembre 2013 ; Amira Kebir mission à Lisbonne, février 2013.

Stage : Rym Jaroudi (stage M2 Tunis, supervision S. Ben Miled, A. Kebir, J. Clairambault), invitée à Paris en octobre 2013)

### **IAC-CNR, Rome**

Thèse soutenues : Monika Twarogowska, février 2012, Luna Dimitrio, septembre 2012 (cotutelle avec UPMC Paris).

Thèse en cours : Maria Grazia Notarangelo 2011-2014, Ezio Di Costanzo, 2011-2014.

### **LMDP, Marrakech**

Le congrès de la Société de Mathématiques Appliquées organisé à Marrakech du 10 au 13 Septembre 2012 a permis la rencontre des partenaires de tous les centres du projet dans le cadre d'une session spéciale sur la dynamique cellulaire. En plus des exposés présentés, cette rencontre était une opportunité pour faire le point sur l'avancement des travaux en commun et sur les thèses en cotutelles (Thèses de Luna entre Paris et Rome et celle de Youssef Bourfia entre Marrakech et Paris). Elle nous a aussi donné la possibilité de mieux préparer le workshop sur la dynamique cellulaire qui a eu lieu à Tunis (Institut Pasteur) en Novembre 2012. Ce Workshop a vu la participation de presque tous les partenaires du projet. En plus des Tunisiens, J. Clairambault, et ses deux thésards Luna et Jan de Paris, Mostafa Adimy et ses thésards, Hbid, Bourfia ...etc. Bref, Plus de 35 chercheurs et Doctorants ont pris part à ce workshop dont le programme était riche et instructif pour les jeunes chercheurs (voir programme sur le site <http://euromedbiomaths.org/atelier-M3CD-Tunis/>)

Au niveau des déplacements entre les centres partenaires du projet indépendamment des deux rencontres citées ci-dessous :

- Mission d'Aziz Ouhinou à Marseille février 2012 (école maths-cancer CIRM Luminy)
- Youssef Bourfia a effectué une visite à Paris et à Lyon dans le cadre du co encadrement de sa thèse (J. Clairambault à Paris, M. Adimy à Lyon).
- H. Hbid a effectué une visite à Tunis, durant cette visite, il a participer au Co encadrement d'une thèse de Magistère de Melle Sonda Walha, la thèse a été soutenue au LAMSIN a Tunis en Décembre 2012.
- H. Hbid et Y. Bourfia ont participé au workshop organisé à Tunis sur la thématique du projet.
- Cours de Master de Mathématiques Appliquées au LAMSIN en Novembre 2012. plus des discussions sur des travaux en collaboration avec les collègues de Tunis.
- Mostafa Adimy a effectué une mission en Janvier 2013 à Marrakech. Durant cette mission, M. Adimy a discuté avec les collègues de Marrakech des travaux en collaboration, notamment ceux liés à la thèse Youssef Bourfia.
- Visite de Hassan Hbid à Tunis en 2013 pour des missions de longues durées. Durant ces visites plusieurs activités ont été réalisées:
  - Cours pour Master du LAMSIN, Animation de Séminaires,
  - Rapports sur la thèse d'habilitation du Dr Alia Ben Kahla sur la modélisation de la régulation des réseaux de gènes, habilitation soutenue en Novembre 2013 et sur la thèse de Lotfi Souden de l'Université de Sfax
  - Co encadrement de mémoires de Masters et de thèses.
- Visite de Benjamin Roche a Marrakech, cette visite a permis le lancement d'un sujet sur les cellules cancéreuses. Un travail sur le sujet a été présenté à la conférence de l'Institut Jacques Monod sur le sujet en Novembre 2013.
- Visite de Youssef Bourfia à Paris et à Lyon durant les mois de Novembre, Décembre 2013 et Janvier 2014. Bourfia a participé à la réunion du programme doctoral international, à la conférence COMMISCO et a présenté une communication et discuté

avec Jean Clairambault et Mostafa Adimy l'avancement de sa thèse en co-tutelle dont la soutenance est prévu pour la fin de cette année 2014.

- Visite de A. Edderaz à Paris en Novembre et Décembre. A. Edderaz a participé à la réunion du programme doctoral international, à la conférence COMMISCO.

#### **1-4 Production :** Liste des publications : voir l'**Annexe 1**

### **2 – Proposition de prolongation 2014-2015**

#### **2-1 Ajustement des objectifs (si nécessaire)**

Objectifs conservés ; le point 3) sera précisé en un point 6) Evolutionary dynamics of cancer cells under different selective pressure (environment, immune cells, therapeutical agents) et un point 7) Multi-scale modeling of the immune response.

D'autres ajustements sont à prévoir en fonction de l'arrivée de nouveaux participants dans le réseau en 2014-2015 : Marcello Delitala (Politecnico di Torino) qui propose la précision de ce point 6) et Oscar Angulo (Valladolid) pour le point 7.

#### **2-2 Programme de travail pour 2014-2015**

Le programme initial (points **1 à 5**) sera maintenu, reposant sur des invitations et des workshops, et complété par les points additionnels **6 et 7** :

**6)** Cell competition for resources and survival is studied as a process of Darwinian evolution, which involves different sub-populations and leads, case by case, to the selection of the fittest ones within the biological contexts at hand.

Applications to biology and medicine are developed, such as the dynamics of cancer cells and the role played by specific therapeutic agents, the action of the immune system and the competition between T-cells and tumor cells. In general, aspects of complexity in the biological sciences are object of study and modeling. In more detail, the focus is on evolutionary aspects related to iterative selection, that is,

- Cancer cell development under different environmental pressures; genetic/epigenetic alterations and competition for resources. Understanding this interaction (genetic/epigenetic) will be done through multi-agent and multi-scale between tumor and tissue (MoMInBi team, Ph.D. of Ghassen HADDAD).

- Competition phenomena involving tumor-immune interactions and immune response against cancer; selection of specific cancer clones (e.g. able to escape immune surveillance) as a consequence of the immune pressure and the action exerted by the immune system over cancer cells; effects of intra-tumor heterogeneity on immune response; selective recognition process and clonal expansion of immune cells with adaptation and learning aspects of the immune system.

- Effects of therapeutic agents and immunotherapies on the evolutionary dynamics of tumor cells (e.g. selection of the fittest cancer clones); virtual analysis of different therapeutic protocols (e.g. metronomic approach, MTD, bang-bang) and optimal combination of different anti-cancer drugs.

The reference mathematical formalism is the one of continuous structured populations, which allows to define more realistic models as well as to inspect interesting features of the systems under study (e.g. intra-tumor heterogeneity). Besides modeling activity, numerical simulations and qualitative analyses of mathematical problems are performed, aiming at verifying adherence to the biological reality of the proposed models and exploring possible emergent behaviors. We propose to develop an

evolutionary mathematical model- an evolutionary game- to predict how to adapt the treatment according to the evolution of cancer cells, hoping to stop the progression of this disease in the body. The idea is to assume the treatment of cancer as a game in which oncologists select a treatment and tumors respond by an adaptation strategy (MoMinBi, MSc and PhD of Rym Jaroudi).

This objective (6) is strictly related to the objective (3) of the project (Dynamics of adaptation... in competing cell ... populations...). In this context, T. Lorenzi during his PhD thesis, supervised by Marcello Delitala (POLITO-Italy) has spent a visiting research period at UPMC-Paris under the supervision of and Jean Clairambault (INRIA, Paris) and Benoît Perthame (UPMC, Paris) and he has joined their team (Mamba, ex-Bang) on Dec. 1st, 2013 for 2014-2015, thus ensuring a close collaborative link between Mamba and POLITO teams.

Inside objective (6), we add activity in “Optimization of Plasmids intracellular transport in cancer therapy. Description of space-time evolution of plasmid injected in muscle cell to stimulate immune response” (IAC-CNR team, PhD of Maria Grazia Notarangelo).

7) The objective 7 will consist in developing a multi-scale model incorporating description of the CD8 immune response both at the molecular and the cellular levels, from previous models developed by the team “Dracula”. We will consider both an agent-based model approach and the coupling of continuous molecular and cellular models formed by ordinary, delay or partial differential equations. Such a multi-scale model will permit to predict late cellular outcomes from early molecular inputs.

### **2-3 Demande budgétaire pour les années 2014 et 2015**

Missions : transports Nord->Sud pour les participants côté Nord et dépenses locales pour les visiteurs du Sud, et vice versa.

Workshops : un en janvier 2014 (26-28) à Marrakech organisé, au moins 2 autres en 2014-2015 dont un plus important (qui pourrait être à Paris) pour la clôture du réseau en 2015.

Jusqu'ici, les 6 k€ / an attribués à Bang et Dracula ensemble par la DRI ont été intégralement dépensés. Il est vraisemblable qu'un workshop côté Nord pour la clôture du réseau demandera une dépense supplémentaire à prévoir, pour laquelle une subvention complémentaire sera alors (en 2015) sollicitée auprès de la DRI.

### **2-4 Remarques diverses** (telles que les ajustements dans les équipes, ou les objectifs, etc.)

- Nos activités de modélisation mathématique se font en collaboration avec des collègues biologistes, en particulier pour Mamba (ex-Bang) du CdR St Antoine (INSERM-UPMC), Paris, avec lesquels nous soumettons des réponses à aap nationaux transdisciplinaires.

- Dans le courant de la 2<sup>e</sup> année, comme mentionné plus haut, Marcello Delitala du Politecnico de Turin, et Oscar Angulo de l'Université de Valladolid (Espagne) ont souhaité nous rejoindre pour la 2<sup>e</sup> période (2014-2015) de l'exercice, sur nos thèmes qui sont aussi les leurs. Nous les accueillons très volontiers, sur la base financière de fonctionnement du réseau : ils prennent en charge leurs transports et nous prenons en charge intégralement leurs dépenses locale.

**Signé : Jean Clairambault, coordonnateur du réseau M3CD**

## Annexe 1 : liste des publications

- Adimy M., Angulo O., Lopez-Marcos J.C., Lopez-Marcos M.A., Asymptotic behavior of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics, *International Journal of Computer Mathematics* (2013), in press.
- Adimy M., Angulo O., Marquet C., Sebaa L., A mathematical model of multistage hematopoietic cell lineages, *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B* (2013), in press.
- Adimy M., Crauste F., Delay Differential Equations and Autonomous Oscillations in Hematopoietic Stem Cell Dynamics Modeling, *Mathematical Modeling of Natural Phenomena* (2012) 7, 6, 1-22.
- Adimy M., Ezzinbi K., Marquet C., Center manifolds for some partial functional differential equations with infinite delay in fading memory spaces, *Journal of Concrete and Applicable Mathematics* (2012) 10, 3-4, 168-185.
- Adimy M., Ezzinbi K., Marquet C., Ergodic and weighted pseudo-almost periodic solutions for partial functional differential equations in fading memory spaces, *Journal of Applied Mathematics and Computing* (2013), in press.
- Adimy M., Marquet C., On the stability of hematopoietic model with feedback control, *Comptes Rendus Mathématique* (2012) 350, 3-4, 173-176.
- Ciuperca I. Sorin, Hingant E., Palade L. Iulian, Pujo-Menjouet L., Fragmentation and monomer lengthening of rod-like polymers, a relevant model for prion proliferation, *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B* (2012) 17, 3, 775-799.
- Fischer S., Kurbatova P., Bessonov N., Gandrillon O., Volpert V., Crauste F., Modeling erythroblastic islands: using a hybrid model to assess the function of central macrophage, *Journal of Theoretical Biology* (2012) 298, 92-106.
- Terry E., Marvel J., Arpin C., Gandrillon O., Crauste F., Mathematical model of the primary CD8 T cell immune response: stability analysis of a nonlinear age-structured system, *Journal of Mathematical Biology* (2012) 65, 263-291.
- Lorz, A., Lorenzi, T., Clairambault, J., Escargueil, A., Perthame, B. Effects of space structure and combination therapies on phenotypic heterogeneity and drug resistance in solid tumours. Submitted, 2013. [Preprint available](#).
- Eliaš, J., Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. Modelling p53 dynamics in single cells: physiologically based ODE and reaction-diffusion PDE models. In revision, 2013. [Preprint of 1st version available](#)
- Clairambault, J. Deterministic mathematical modelling for cancer chronotherapeutics: cell population dynamics and treatment optimisation. To appear in "Mathematical Oncology 2013", A. d'Onofrio and A. Gandolfi Eds., Birkhäuser, New York. [Preprint available](#)
- Eliaš, J., Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. [The p53 protein and its molecular network: modelling a missing link between DNA damage and cell fate](#). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA Proteins and Proteomics)*, 1844:232-247, 2014.
- Ballesta, A., Clairambault, J. Physiologically based mathematical models to optimize therapies against metastatic colorectal cancer: a mini-review. *Current Pharmaceutical Design*, [Pubmed abstract](#), and [corrected proofs](#), published on line, March 2013.
- Clairambault, J., Fercoq, O. Physiologically structured cell population dynamic models with applications to combined drug delivery optimisation in oncology. To appear in "Mathematical modelling of cancer growth and treatment", M. Bachar, J. Batzel, M. Chaplain Eds., *Lecture Notes in Mathematics Biosciences (LNMBIOS subseries)*, Springer, New York. [Preprint available](#)

- Billy, F., Clairambault, J., Delaunay, F., Feillet, C., Robert, N. Age-structured cell population model to study the influence of growth factors on cell cycle dynamics. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 10(1):1-17, 2013. [Preprint available](#)
  - Billy, F., Clairambault, J. Designing proliferating cell population models with functional targets for control by anti-cancer drugs. *DCDS-B*, 18(4):865-889, 2013. In [Special issue on cancer modelling or Preprint](#)
  - 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., Hochberg, M.E. [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.
  - Dimitrio, L., Clairambault, J., Natalini, R. [A spatial physiological model for p53 intracellular dynamics](#). *Journal of Theoretical Biology*, 316:9-24, 2013. [Preprint available](#)
  - Lorz, A., Lorenzi, T., Hochberg, M.E., Clairambault, J., Perthame, B. Populational adaptive evolution, chemotherapeutic resistance and multiple anti-cancer therapies. *Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 47:377-399, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1051/m2an/2012031> [Preprint available](#)
  - Ballesta, A., Clairambault, J., Dulong, S., Lévi, F. A systems biomedicine approach for chronotherapeutics optimization: focus on the anticancer drug irinotecan. In: "New Challenges for Cancer Systems Biomedicine", D'Onofrio, Alberto, Cerrai, Paola, Gandolfi, Alberto eds., Part V, pp. 301-327, SIMAI Lecture Notes, Springer, New York, 2012. [Preprint available](#)
  - Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O. Optimisation of cancer drug treatments using cell population dynamics. 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, 2013. [Preprint available](#)
  - Clairambault, J. Can theorems help treat cancer? *J. Math. Biol.*, 66( 7):1555-1558, 2013. doi:10.1007/s00285-012-0518-9. [Preprint](#)
  - 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 (Greece), September 2012, AIP Conf. Proc. 1479, pp. 1323-1326.
  - Billy, F., Clairambault, J., Fercoq, O., Gaubert, S., Lepoutre, T., Ouillon, T., Saito, S. [Synchronisation and control of proliferation in cycling cell population models with age structure](#). *Mathematics and Computers in Simulation*, 96:66-94, 2014. Available on line, April 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.matcom.2012.03.005>.
  - Avila Alonso, J. L., Bonnet, C., Clairambault, J., Özbay, H., Niculescu, S.-I., Merhi, F., Tang, RP., 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
  - Özbay, H., Bonnet, C., Benjelloun, H., Clairambault, J. [Stability analysis of cell dynamics in leukemia. Mathematical Modelling of Natural Phenomena](#), 7(1):203-234, 2012.
  - Jaroudi, R, BenMiled S., Kebir, A., Clairambault, J. Adaptive dynamics of tumor cells population and cancer treatments. Poster colloque scientifique de l'Institut Pasteur de Tunis 28-29 novembre 2013.
- E. Di Costanzo, R. Natalini, L. Preziosi, A hybrid mathematical model for self-organizing cell migration in the zebrafish lateral line, arXiv:1311.2255 [q-bio.CB] , manuscript submitted 2013
- A. Amadori, A. Calzolari, R. Natalini, B. Torti; Rare Mutations in Evolutionary Dynamics, preprint 2013, arXiv:1211.4170, manuscript submitted 2013.

- G. Bretti, R. Natalini, M. Ribot, A hyperbolic model of chemotaxis on a network: a numerical study, *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, in press, Published online by Cambridge University Press: 09 luglio 2013, DOI:10.1051/m2an/2013098.
- R. Natalini, M. Ribot, M. Twarogowska.; A well-balanced numerical scheme for a one dimensional quasilinear hyperbolic model of chemotaxis, *Comm. Math. Sci.* 12 (2014), 13-29, online dal 30 agosto 2013.
- F. Clarelli, C. Di Russo, R. Natalini and M. Ribot, A fluid dynamics model of the growth of phototrophic biofilms, *J. Math. Biol.* 66 (2013), no. 7, 1387–1408.
- R. Natalini, M. Ribot. Asymptotic High Order Mass-Preserving Schemes for a Hyperbolic Model of Chemotaxis, *SIAM Journal on Numerical Analysis* 50 (2012), pp. 883-905.
- A. Amadori, B. Boccabella, R. Natalini. A hyperbolic model of spatial evolutionary game theory. *Comm. Pure Appl. Analysis* 11, (2012), 981 – 1002. doi: 10.3934/cpaa.2012.11.981
- Bacaër, Nicolas; Ait Dads, El Hadi, On the biological interpretation of a definition for the parameter  $R_0$  in periodic population models. *J. Math. Biol.* 65, No. 4, 601-621 (2012).
- M. L. Hbid, E. Sánchez and R. Ouifki, Hopf bifurcation via the Poincaré procedure in delay-differential equations with two delays, *Revista Matemática Complutense, Online First™*, 8 mai 2012.
- J. Blot, P. Cieutat and K. Ezzinbi, Measure theory and pseudo almostautomorphic functions, *New development and applications, Nonlinear Analysis, Theory Methods and Applications*, 2012.
- J. Blot, P. Cieutat and K. Ezzinbi, New approach for weighted pseudo-almost periodic functions under the light of measure theory, basic results and applications, *Applicable Analysis*, 2012.
- Youssef Elfoutayeni, Mohamed Khaladi Using vector divisions in solving the linear complementarity problem, *Journal of Computational and Applied Mathematics* 236 (2012) 1919–1925.
- Adimy, Mostafa; Ezzinbi, Khalil; Marquet, Catherine, Center manifolds for some partial functional differential equations with infinite delay in fading memory spaces. *J. Concr. Appl. Math.* 10, No. 3-4, 168-185 (2012).
- Blot, Joël; Cieutat, Philippe; Ezzinbi, Khalil, Measure theory and pseudo almost automorphic functions: new developments and applications. *Nonlinear Anal., Theory Methods Appl., Ser. A, Theory Methods* 75, No. 4, 2426-2447 (2012).
- Ait Dads Elhadi ; Fatajou, Samir; Khachimi, Lahcen, Pseudo almost automorphic solutions for differential equations involving reflection of the argument. *ISRN Math. Anal.* 2012, Article ID 626490, 20 p., electronic only (2012).
- Maniar, Lahcen; Schnaubelt, Roland, Stability of periodic solutions to parabolic problems with nonlinear boundary conditions. *Adv. Differ. Equ.* 17, No. 5-6, 557-604 (2012).
- Benjamin Roche, Kathleen Sprouffske, Hassan Hbid, Dorothée Missé and Frédéric Thomas Article, Peto's paradox revisited: theoretical evolutionary dynamics of cancer in wild populations, *EVOLUTIONARY APPLICATIONS* Volume 6, Issue 1, January 2013, Pages: 109–116.
- Hbid, M.L.; Sánchez, E.; Ouifki, R. Hopf bifurcation via the Poincaré procedure in delay-differential equations with two delays. (English), *Rev. Mat. Complut.* 26, No. 1, 193-213 (2013).
- Blot, Joël; Cieutat, Philippe; Ezzinbi, Khalil New approach for weighted pseudo-almost periodic functions under the light of measure theory, basic results and applications. (English) *Appl. Anal.* 92, No. 3, 493-526 (2013).
- Ezzinbi, Khalil; Zabsonre, Issa, Pseudo almost periodic solutions of infinite class for some functional differential equations. (English) *Appl. Anal.* 92, No. 8, 1627-1642 (2013).



Benhassi, E.M.Ait; Ammari, K.; Boulite, S.; Maniar, L. Exponential energy decay of some coupled second order systems. (English) Semigroup Forum 86, No. 2, 362-382 (2013).

Ben Hassi, El Mustapha Ait; Khodja, Farid Ammar; Hajjaj, Abdelkarim; Maniar, Lahcen, Carleman estimates and null controllability of coupled degenerate systems. (English) Evol. Equ. Control Theory 2, No. 3, 441-459, electronic only (2013).

*Articles soumis ou en préparation :*

- M. Adimy, Y. Bourfia et Hassan Hbid, Stabilité et bifurcation d'un modèle de la dynamique de l'hématopoïèse avec mortalité densité dépendante. (en cours de rédaction).

- M. Adimy, Y. Bourfia et Hassan Hbid, Stabilité et bifurcation d'un modèle d'équation avec retard distribué dépendant de l'état provenant de la dynamique de l'hématopoïèse avec taux de prolifération densité dépendant. (soumis)

- Benjamin Roche, Youssef Bourfia et Hassan Hbid, Modélisation de l'influence des cellules invisibles sur l'évolution du cancer. (en préparation)

- Eva Sanchez, Moulay L Hbid, Rafael Bravo de la Parra, Mathematical Analysis of a Structured Population Model with a Two-Stage Life History (soumis au JMAA)