

INRAE



Méthodes d'analyse intégrative spatiotemporelle de données omiques. Transcriptome et développement embryonnaire bovin.

V Duranthon (BREED, PHASE) & D Laloë (GABI, GA)

> Introduction

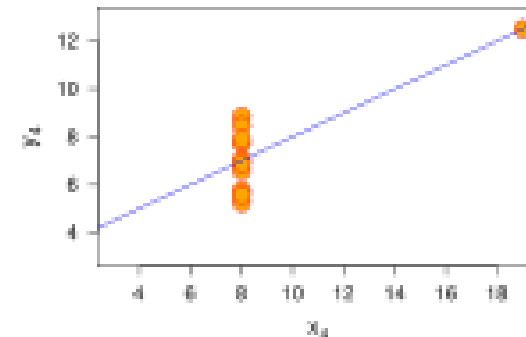
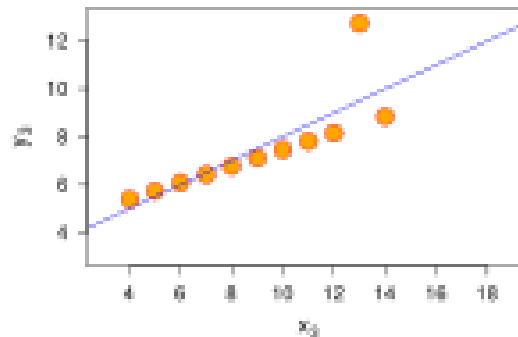
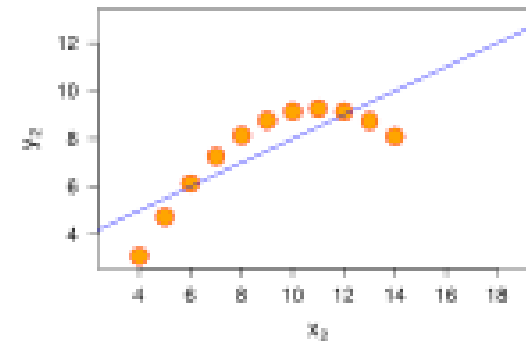
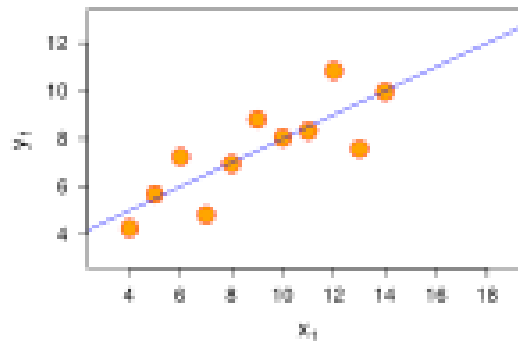
Ere des données massives

- **Volume important**
- **$p \gg n$**
- **Contrôle / organisation des données (Design, connaissance des données,...)**
- **Qu'est-ce qu'on cherche exactement ?**

> Introduction

Vieux pots et bonne soupe

- Analyse exploratoire des données (Tukey, Anscombe)
 - Les données avant le modèle
 - Pas (trop) d'hypothèses sur les distributions
 - Accent sur la visualisation



> Introduction

Vieux pots et bonne soupe

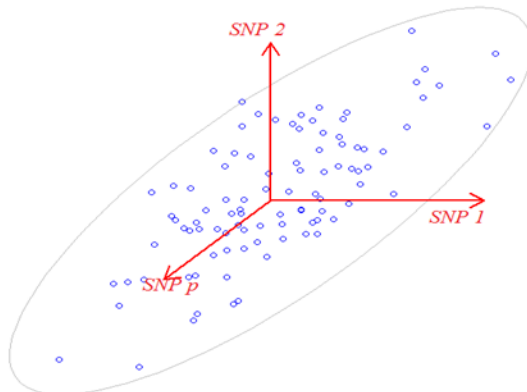
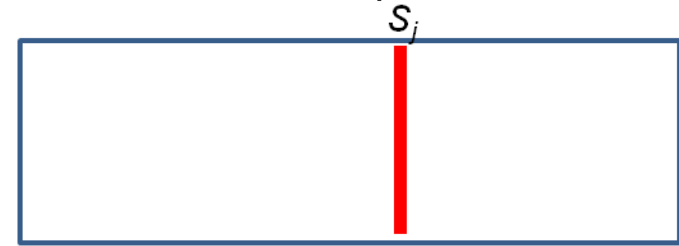
Analyses factorielles (ACP, AC, ACM,...) (*back to Pearson...*)

- Tables de données -> points dans des espaces vectoriels (espace des données, des variables)
- Réduction de dimensions, synthèse, formalisation, visualisation via un mécanisme unique (schéma de dualité, SVD)

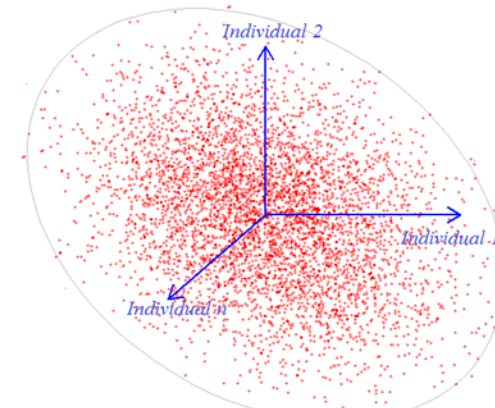
La i ème observation définie par p variables



La j ème variable définie par n observations



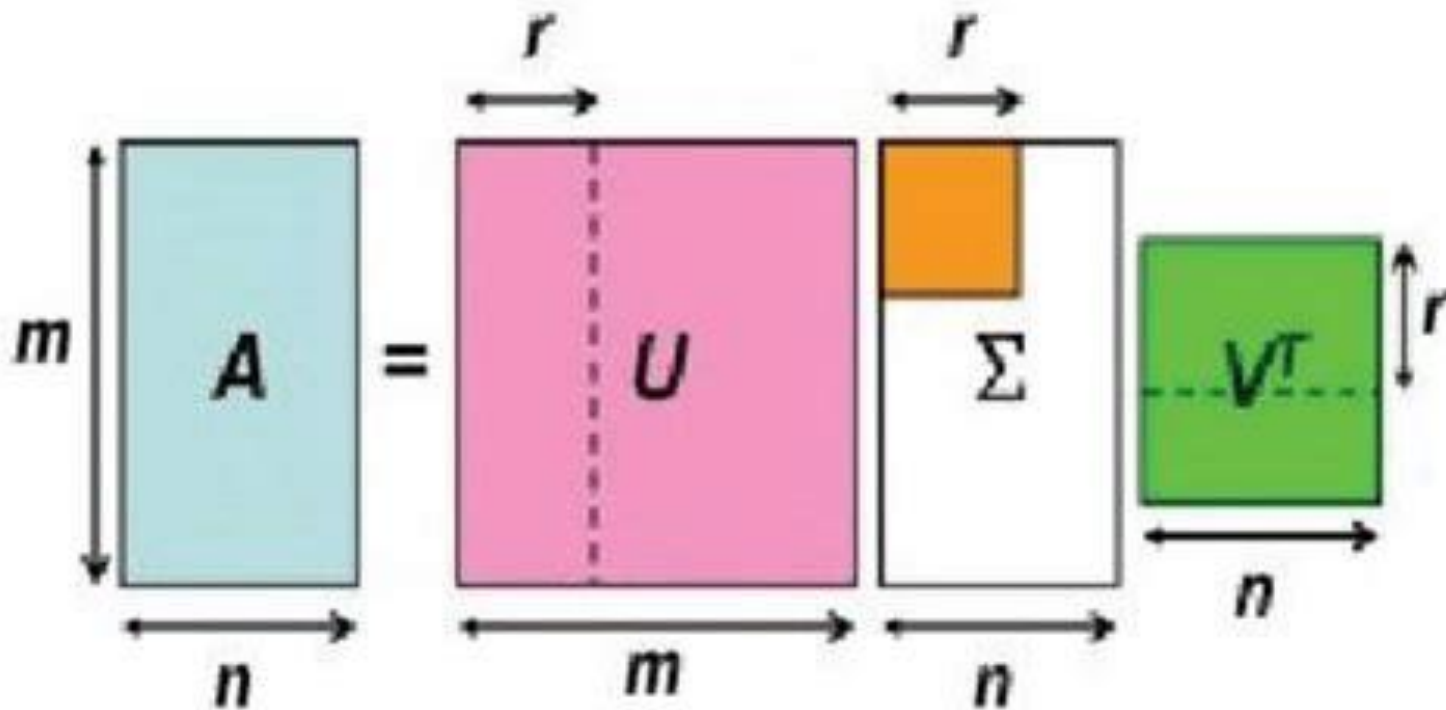
Un nuage de n points (observations) dans un hyperspace à p dimensions (variables)



Un nuage de p points (variables) dans un hyperspace à n dimensions (observations)

Décomposition en valeurs singulières

$$A = U \Sigma V^t$$



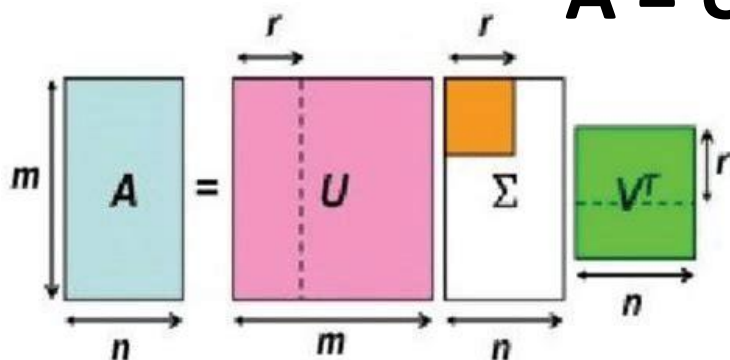
Σ : matrice diagonale des valeurs singulières $\sigma = \lambda^{1/2}$

Théorème de Eckart-Young -> optimisation / approximation de rang r

Décomposition en valeurs singulières

Schéma de dualité

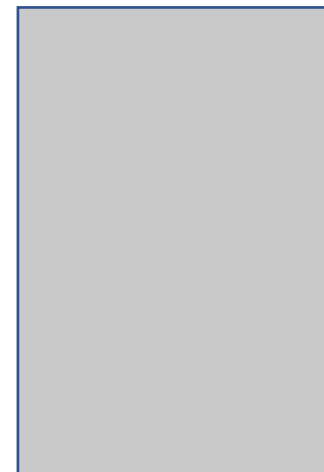
$$A = U \Sigma V^t$$



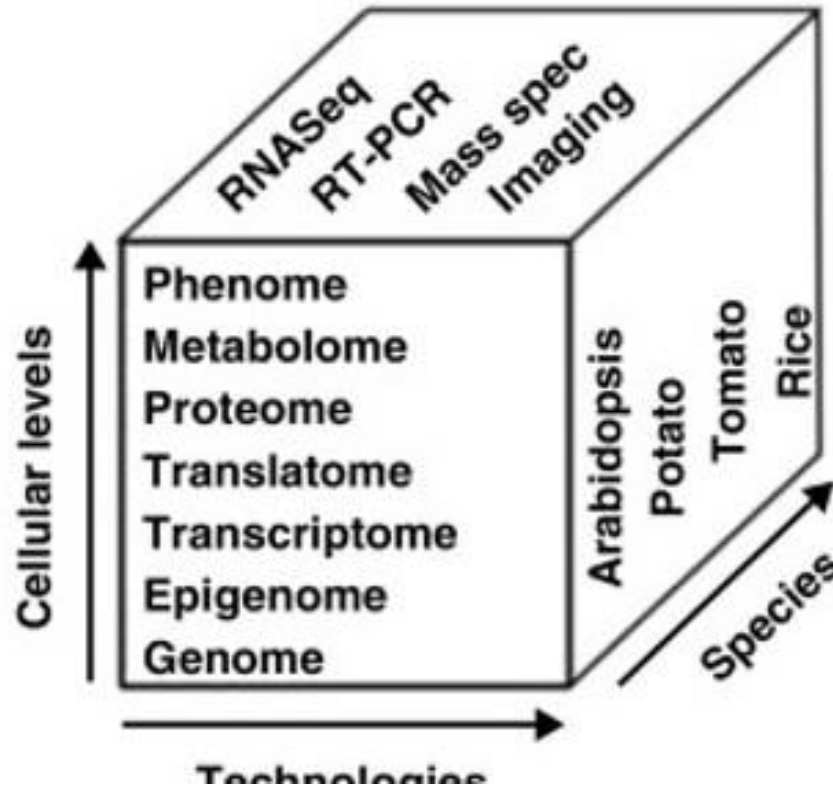
ACP : tableau de variables quantitatives

A C : tableau de contingence (table d'abondance)

ACM : tableau de variables qualitatives



Organisation hiérarchique de la complexité biologique (ou de l'information ?)



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

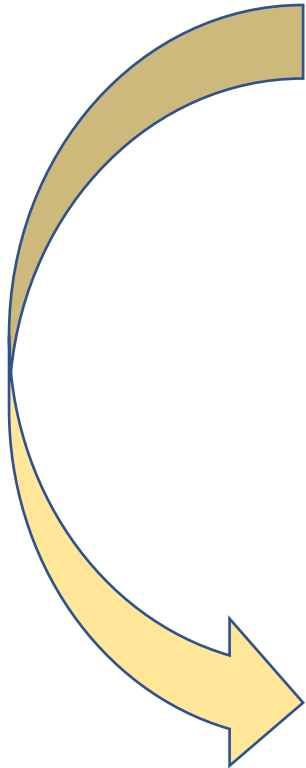
Current Opinion in
Plant Biology

More effort — more results: recent advances in
integrative 'omics' data analysis

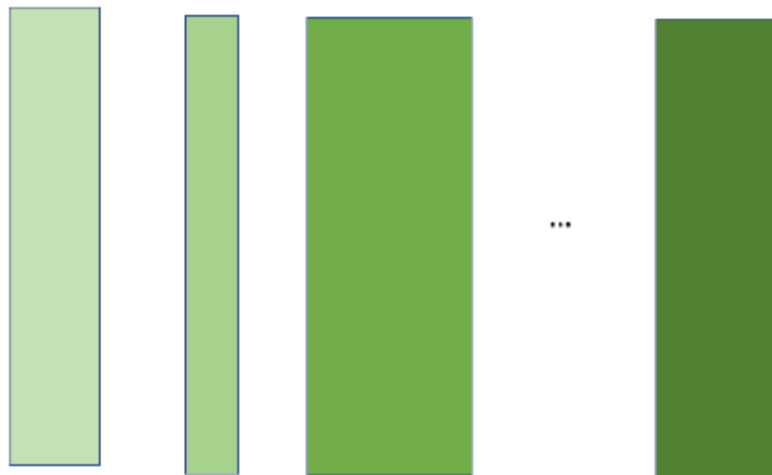
Dhivyaa Rajasundaram^{1,2,3} and Joachim Selbig^{1,2}



D'une à plusieurs tables



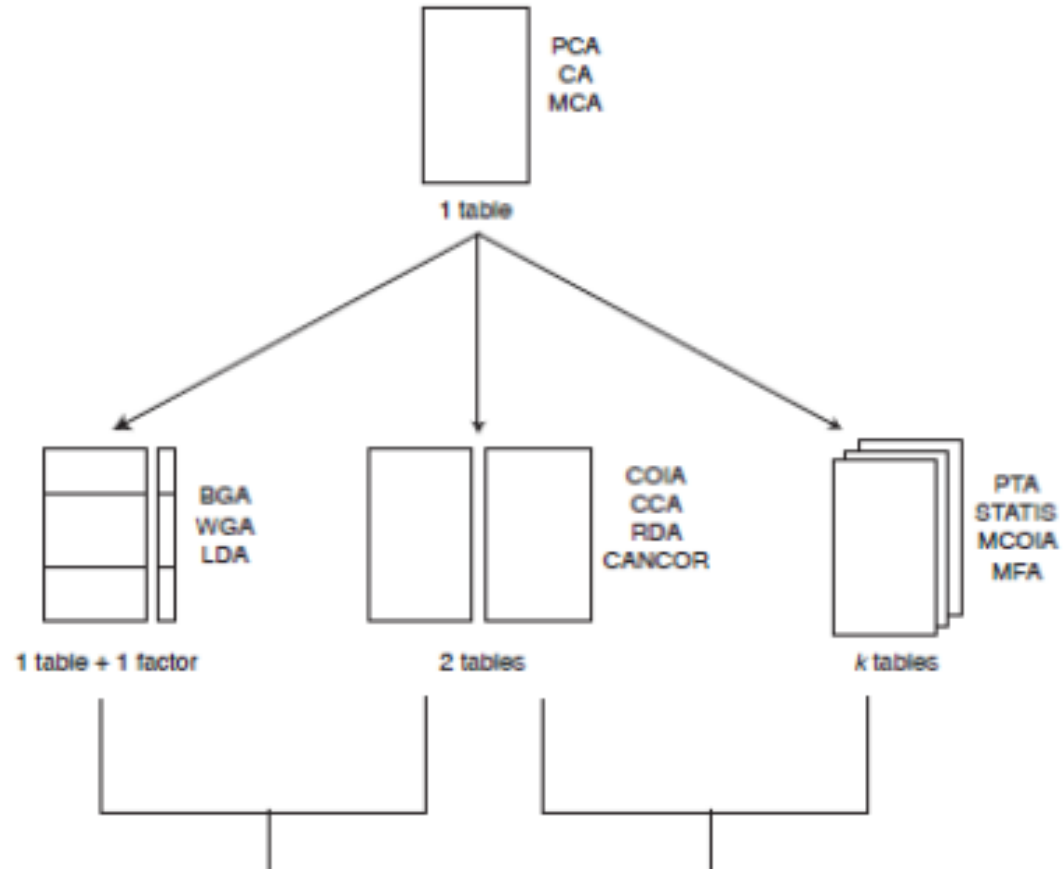
Mêmes observations, K tables de données



K blocs de données

D'une à plusieurs tables

Thioulouse, 2011. Simultaneous analysis of a sequence of paired ecological tables: A comparison of several methods. Ann. Appl. Stat. 5 (4) 2300 - 2325

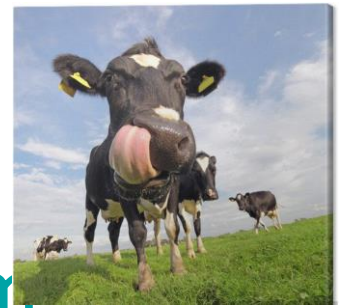


➤ Intégration de données

Analyses multitables

Ensemble d'individus décrits par plusieurs groupes de variables

- ▶ Relations entre tableaux (interstructure) - *Coefficient de corrélation*
- ▶ Recherche d'un compromis - *Droite de régression*
- ▶ Intrastructure (Ecart au compromis) - *Ecart à la droite de régression*



➤ Un exemple : le projet BoSex-Dim

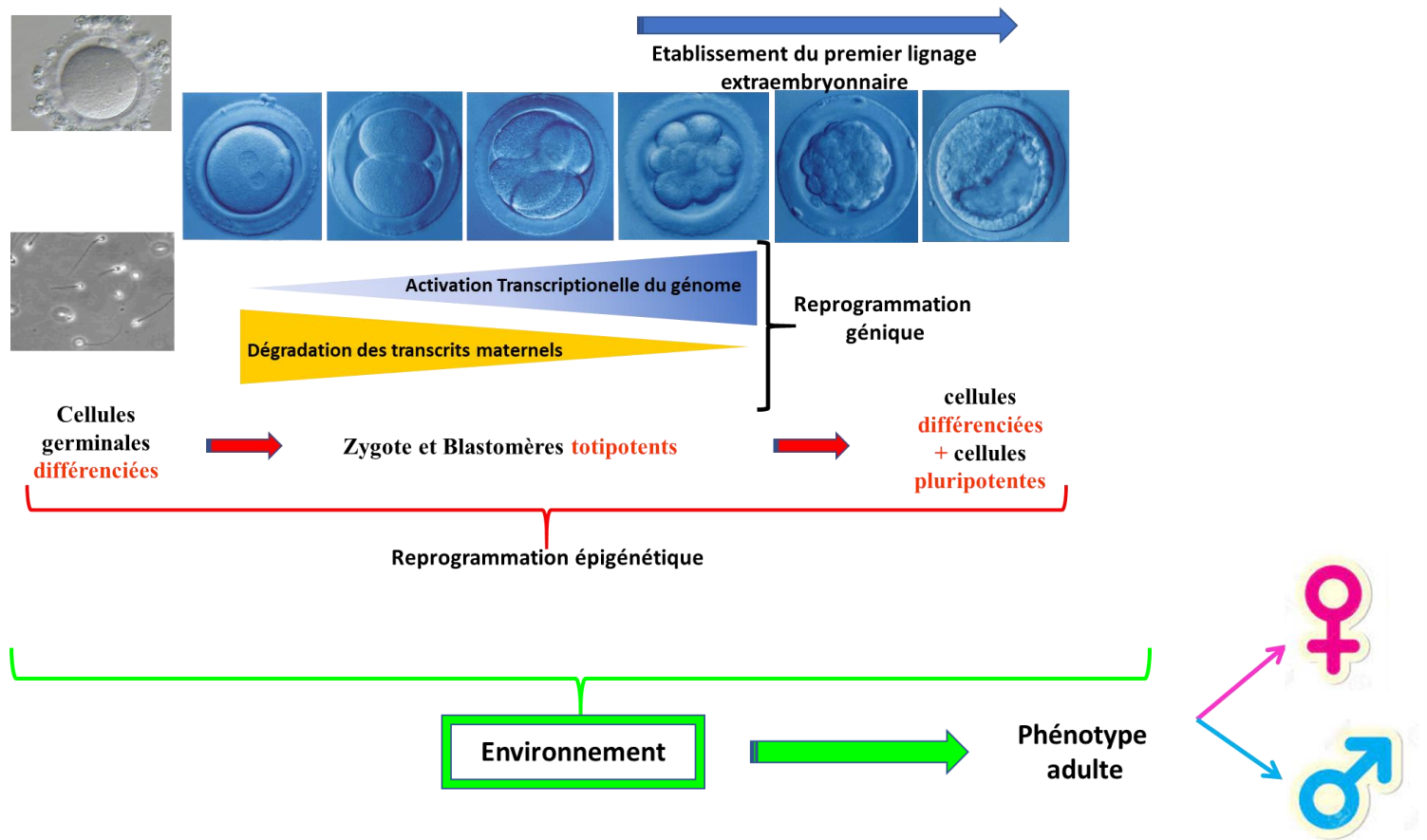
Effets du sexe chromosomique et de l'environnement sur le développement précoce des bovins

Gènes à expression sexuellement dimorphique et développement précoce chez les bovins : impact de l'environnement V Duranthon

Partenaires :1. INRAE BREED équipes EPEE, DGP, MECP2, PEPPS
GABI équipe GiBBS
2. Alice



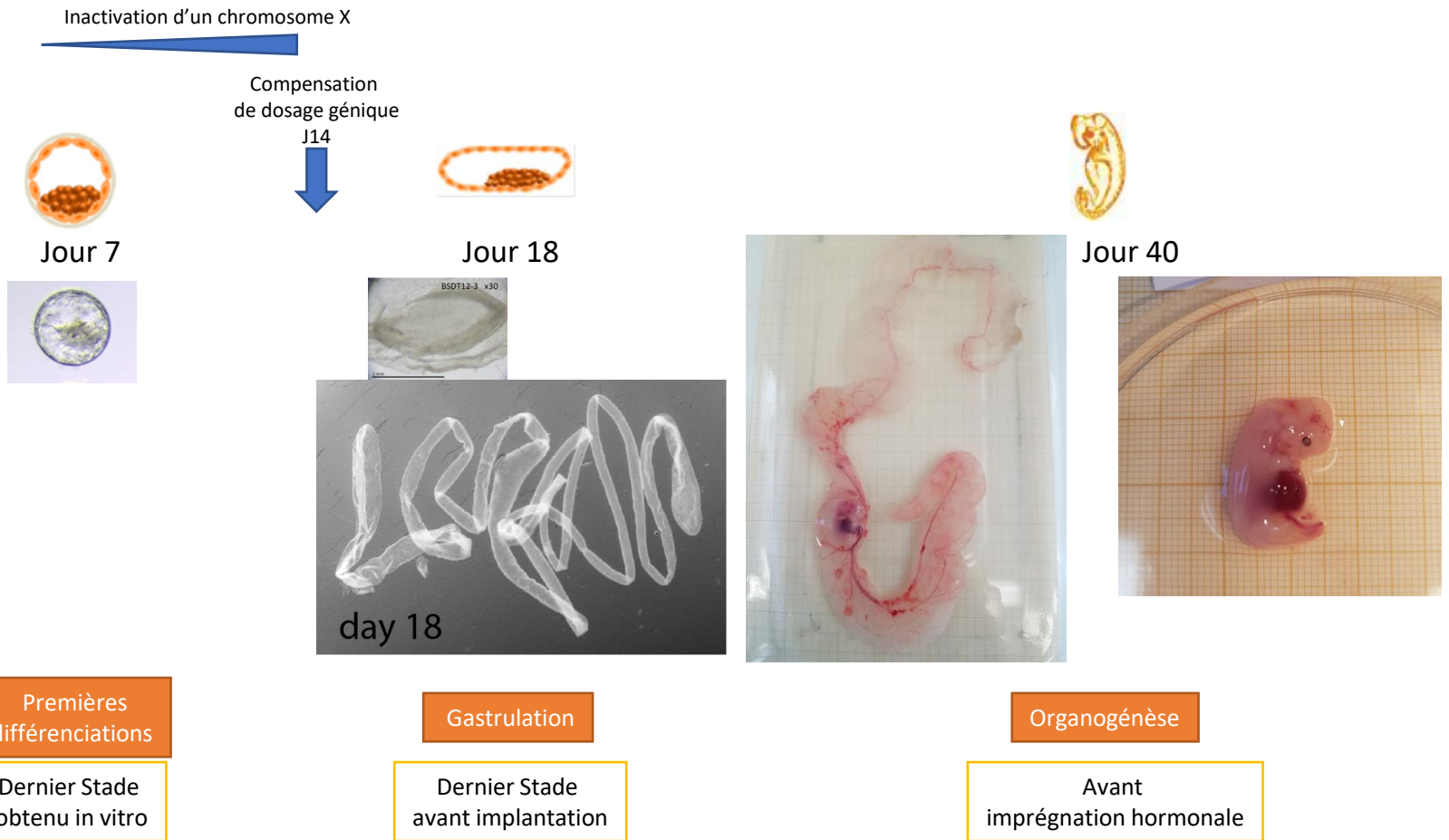
➤ Contexte biologique



➤ Contexte biologique

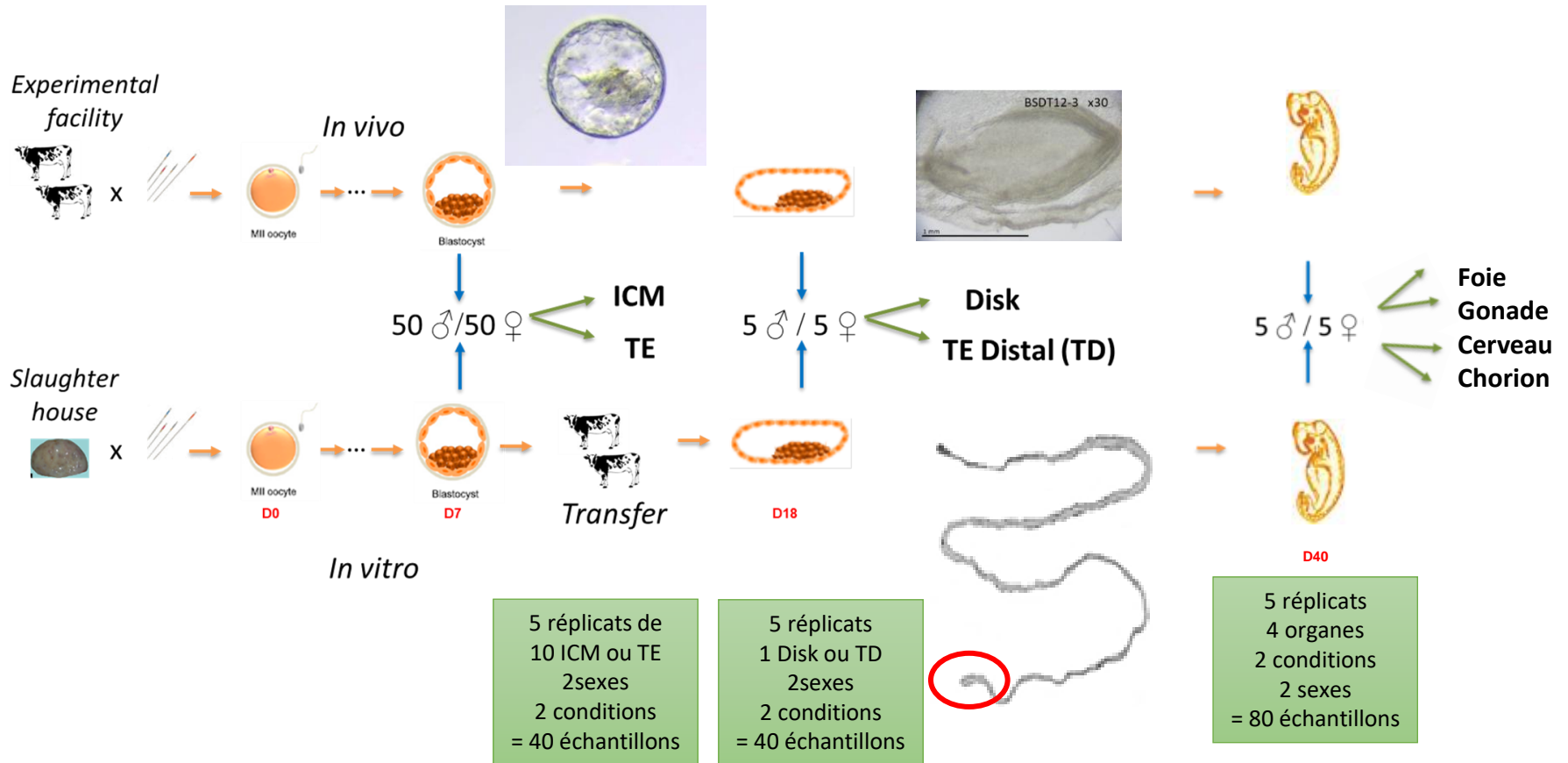
- L'environnement dans lequel se déroulent les premiers stades du développement embryonnaire influence le phénotype de l'individu à naître (concept de programmation péri-conceptionnelle).
 - La manifestation phénotypique de ces effets de l'environnement diffère souvent selon le sexe de l'individu.
 - Il existe donc des différences entre individus mâles et femelles avant toute imprégnation hormonale, et en particulier pendant la période préimplantatoire. Elles sont dues aux chromosomes sexuels:
 - présence du Y
 - nombre de X
- L'effet du nombre de X peut différer selon les espèces pour deux raisons:
- le stade à partir duquel l'inactivation d'un X est effective dans les embryons femelles
 - le nombre de gènes qui échappent à l'inactivation

Trois stades clefs du développement



INRAE

Plan expérimental pour les analyses de transcriptome



Total:160 transcriptomes

➤ Intégration de données ?

- **Blocs différents de données :**
 - **Transcriptome, méthylome, métabolome, morphologie, génome**
- **Répétition d'un même bloc de données:**
 - **Transcriptome :**
 - **3 temps : D7, D18, D40**
 - **8 tissus (ICM, TE ;TD, Dc; Chorion, Gonade, Cerveau, Foie**

TOTAL 156 échantillons

20 échantillons

J7
ICM

J7
TE

7 734
gènes en
commun

20 échantillons

J18
Dc

J18
Td

19
échantillons

J40
Chorion

J40
Cerveau

J40
Gonade

J40
Foie

16 602 gènes communs



Prétraitement

- **Transformation log (fonction RLOG de DESEQ2)**
- **Tableaux bicentrés ligne*colonne**
 - **Elimination effets taille**
 - **+ robuste**

- ACP tableau par tableau



Tableau ICM (J7)

Haut à gauche:
Eboulis des valeurs propres

Haut à droite:
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des échantillons
(groupés par Type*Sexe)
Axes 1 (Type) & 2 (Sexe)

Bas à droite:
Répartition des échantillons
(groupés par Type*Sexe)
Axes 1 & 3

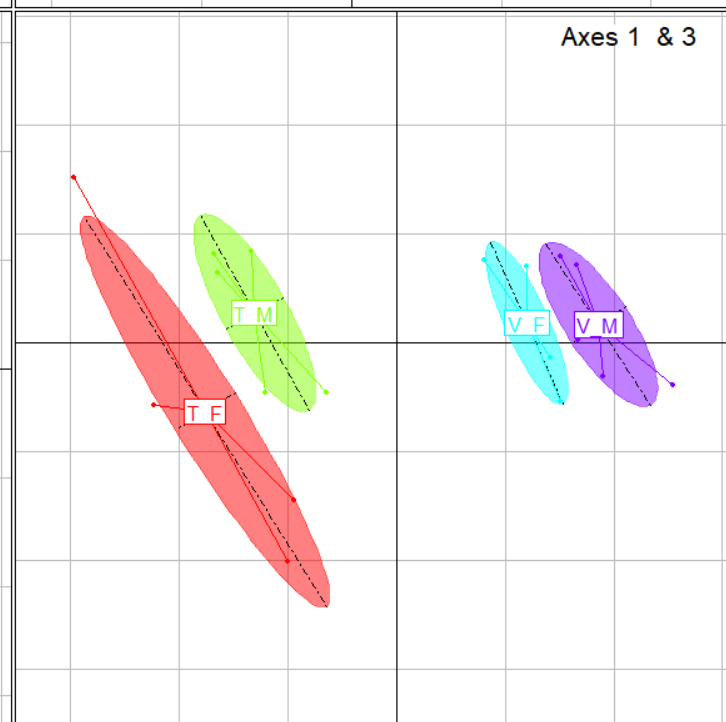
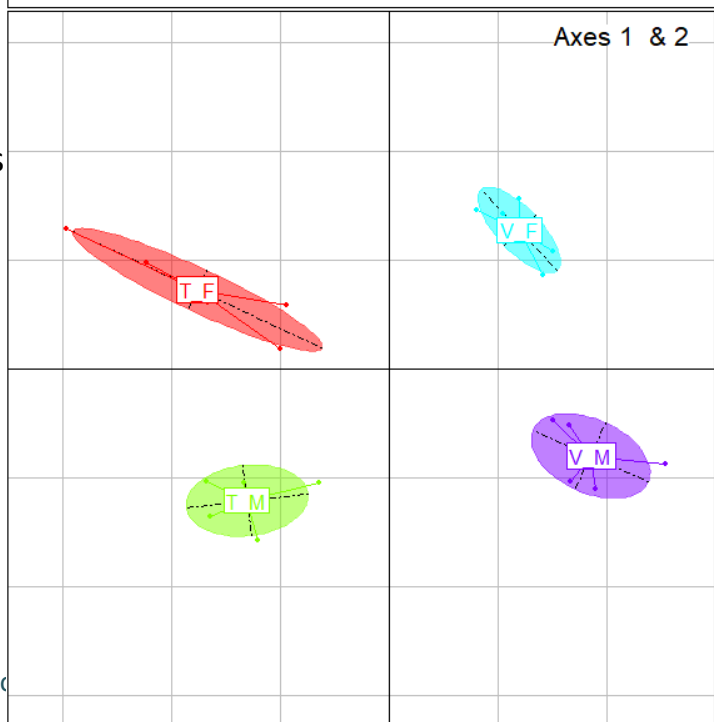
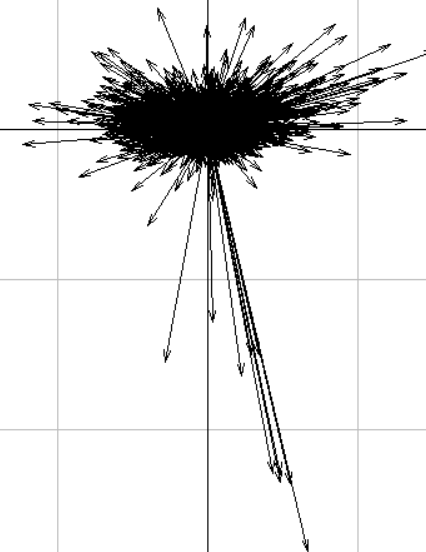
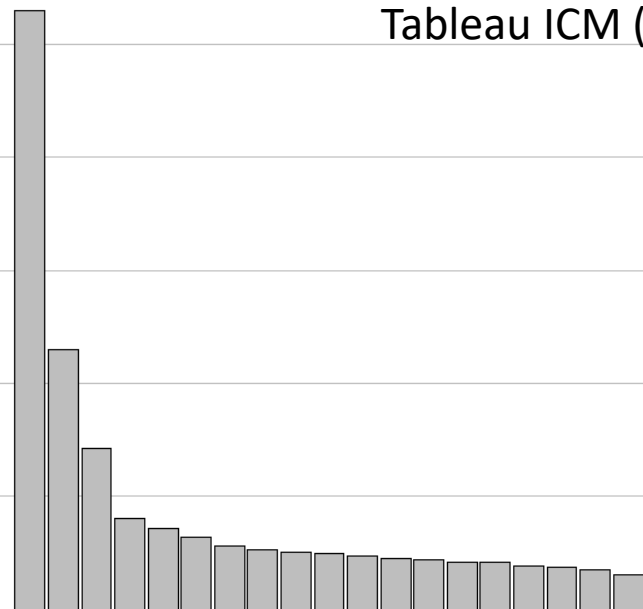
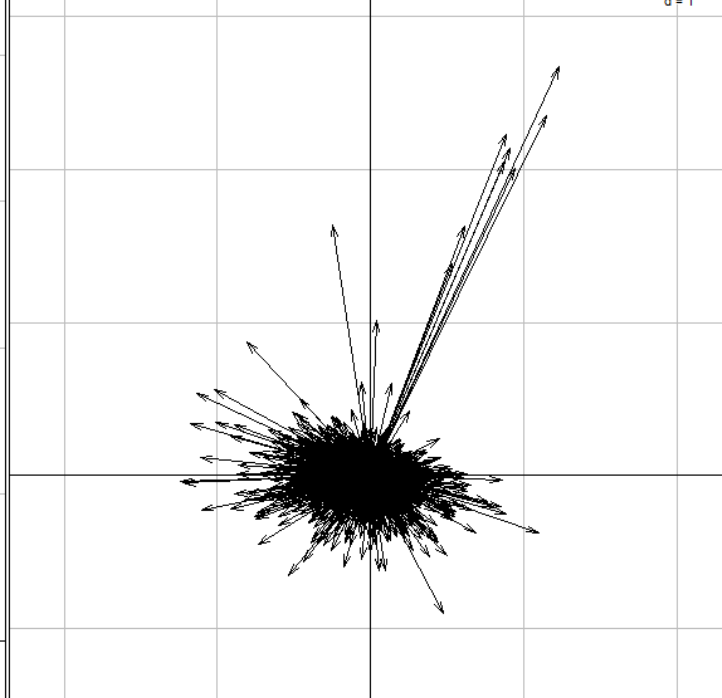
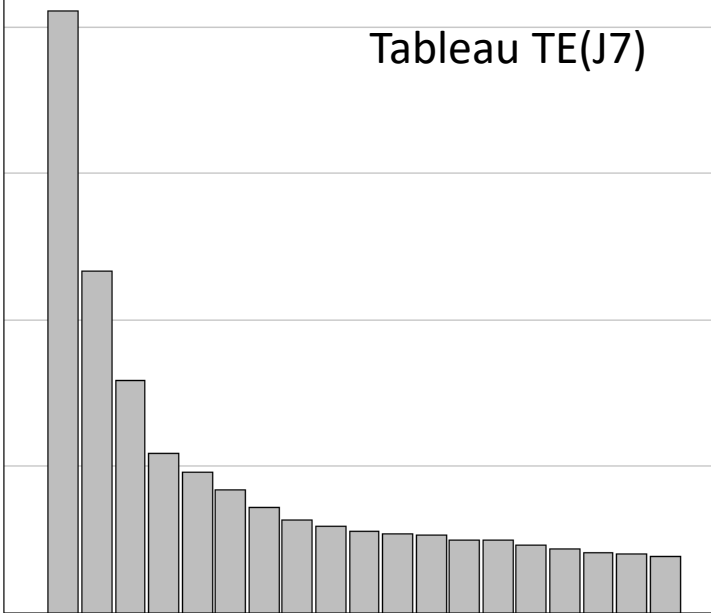


Tableau TE(J7)



Haut à gauche:
Eboulis des valeurs
propres

Haut à droite
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 (Type) & 2 (Sexe)

Bas à droite:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 & 3

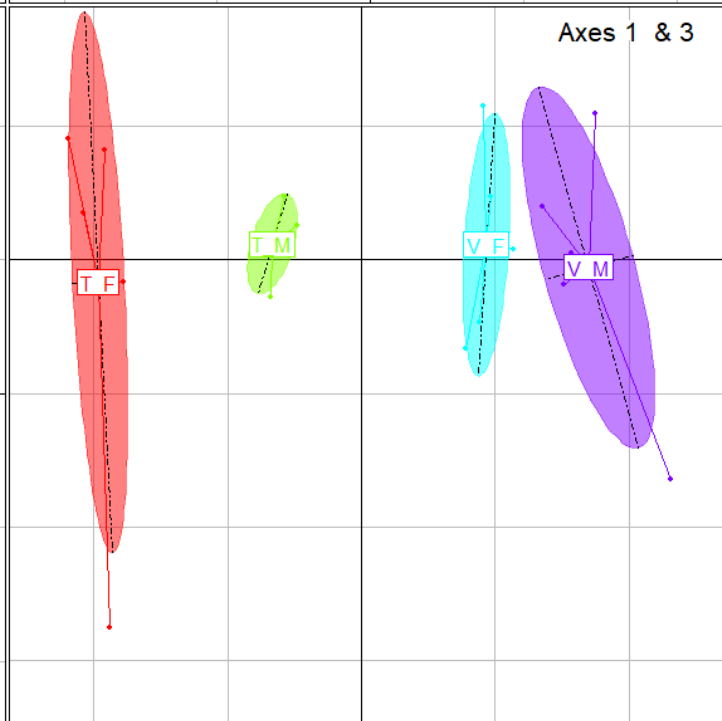
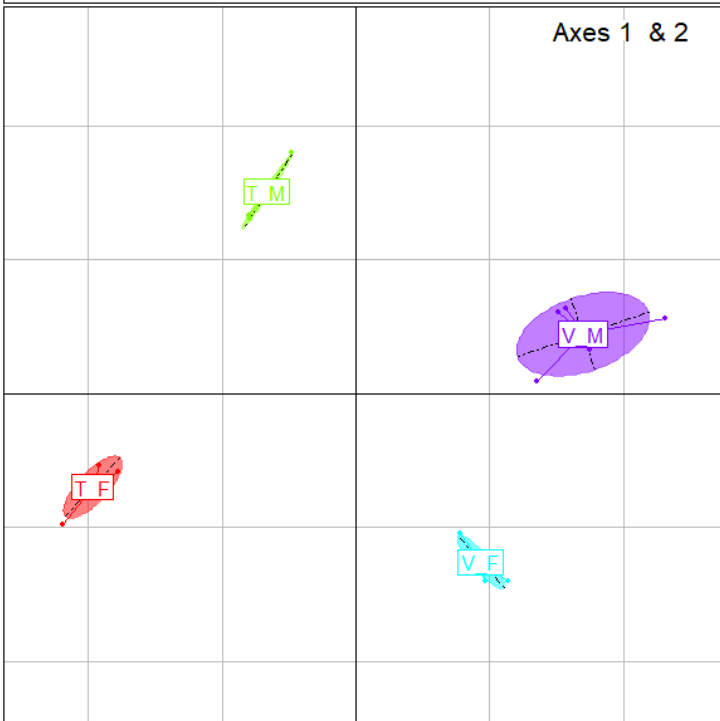
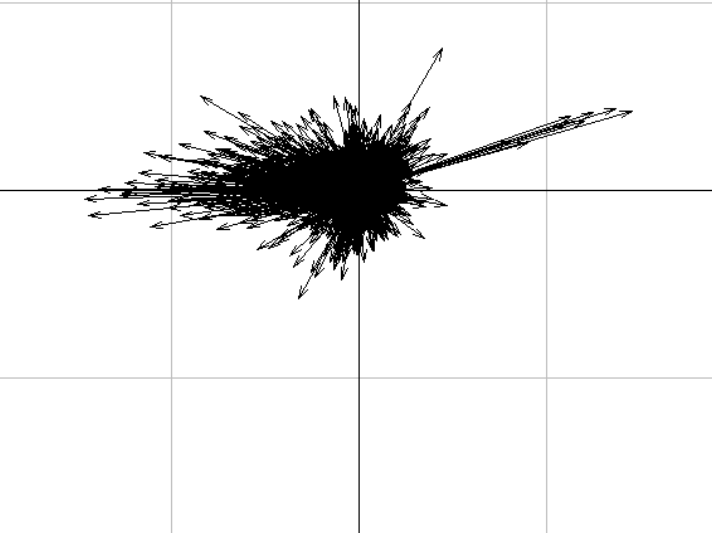
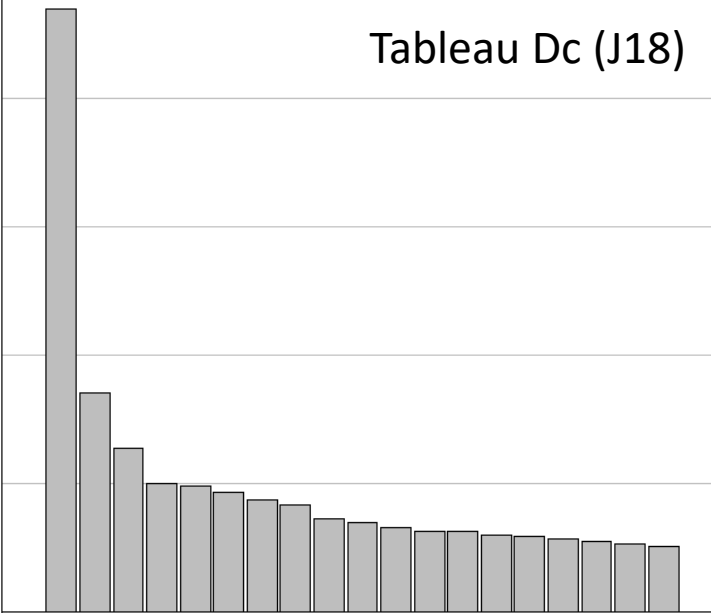


Tableau Dc (J18)



Haut à gauche:
Eboulis des valeurs propres

Haut à droite
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des échantillons (groupés par Type*Sexe)
Axes 1 (Sexe) & 2 (Type ?)

Bas à droite:
Répartition des échantillons (groupés par Type*Sexe)
Axes 1 & 3

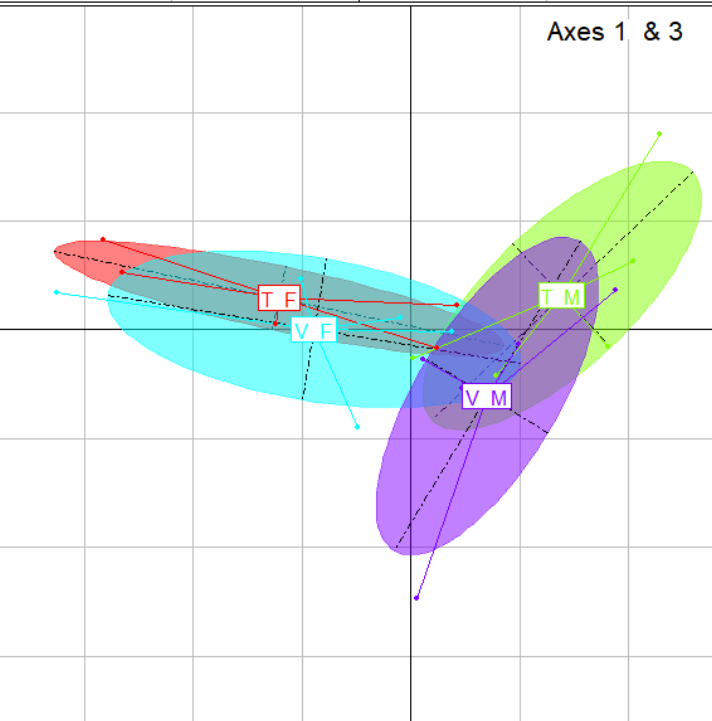
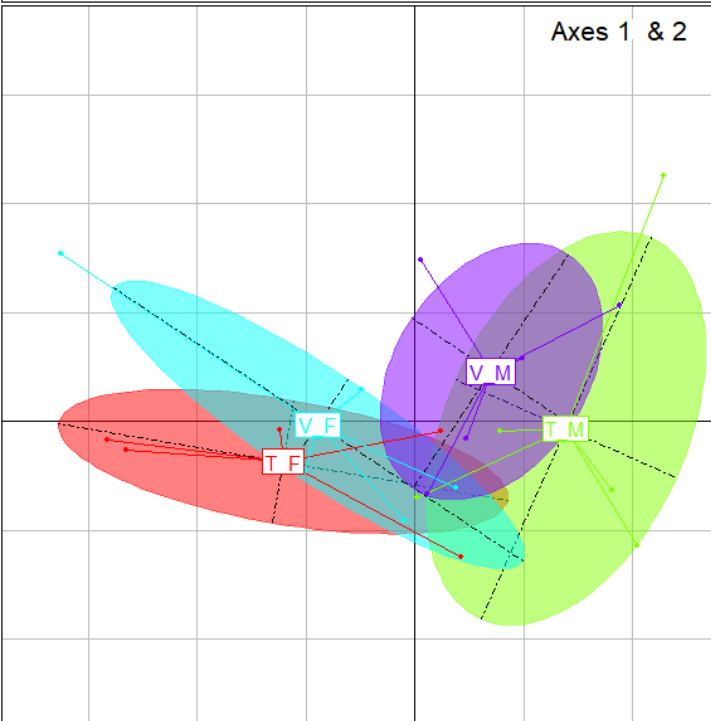


Tableau TD (J18)

Haut à gauche:
Eboulis des valeurs
propres

Haut à droite
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)

Axes 1 (Type ?) & 2
(Sexe)

Bas à droite:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 & 3

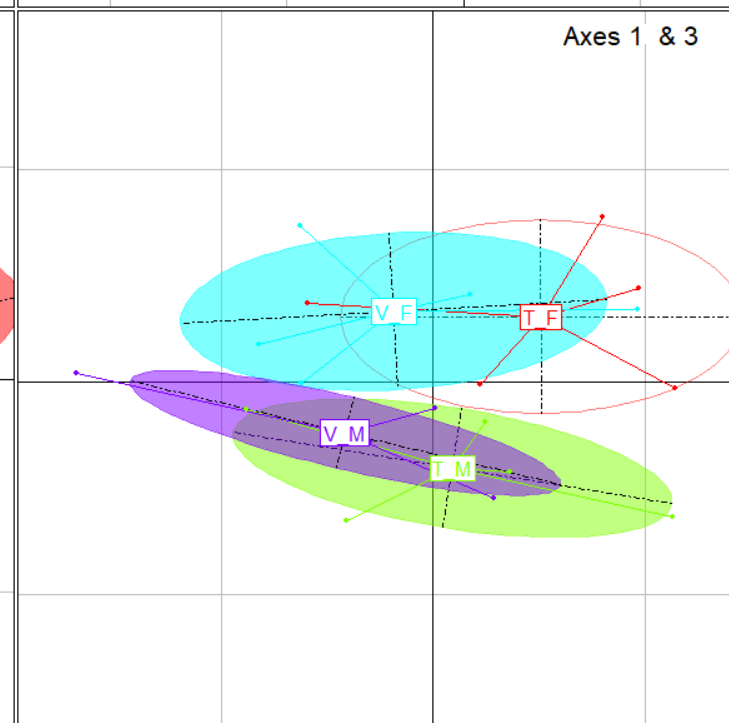
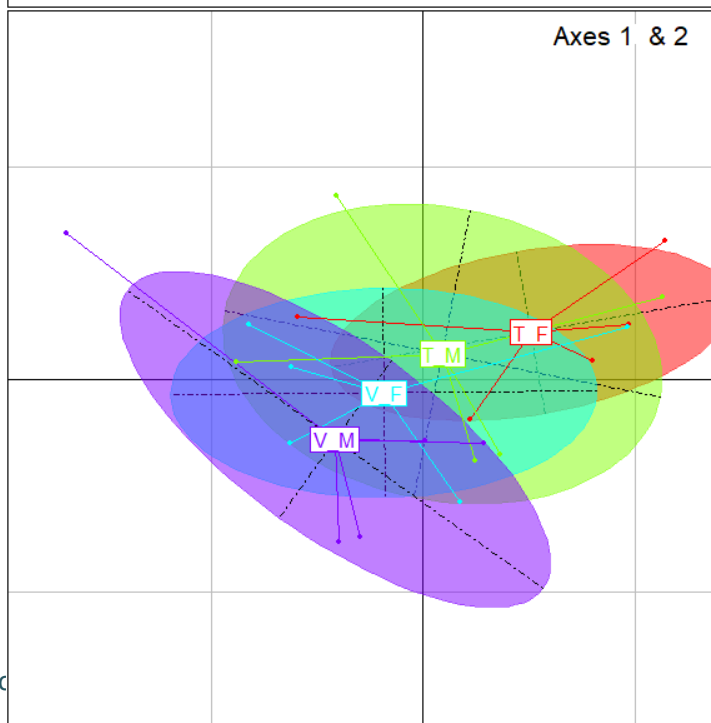
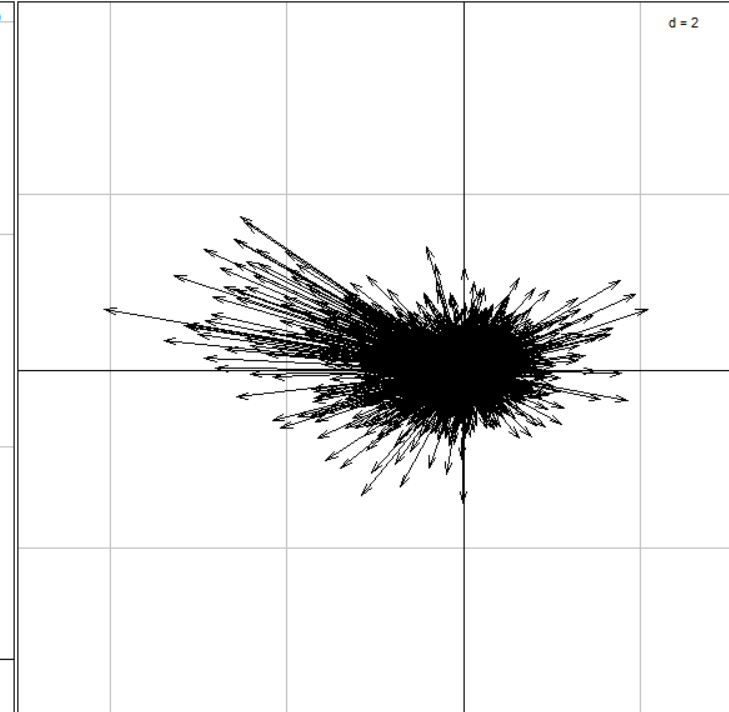
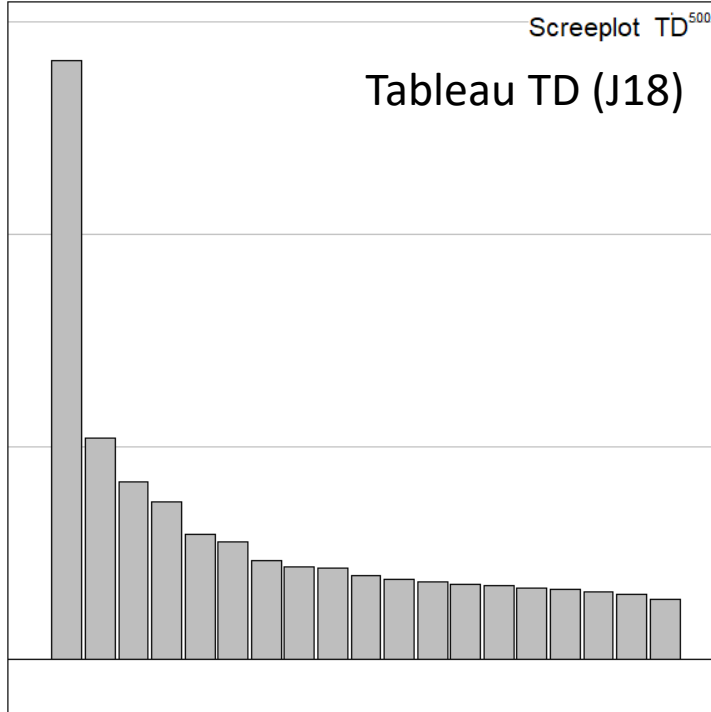


Tableau Cerveau (J40)

Haut à gauche:
Eboulis des valeurs
propres

Haut à droite
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 (Type ?) & 2
(Sexe)

Bas à droite:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 & 3

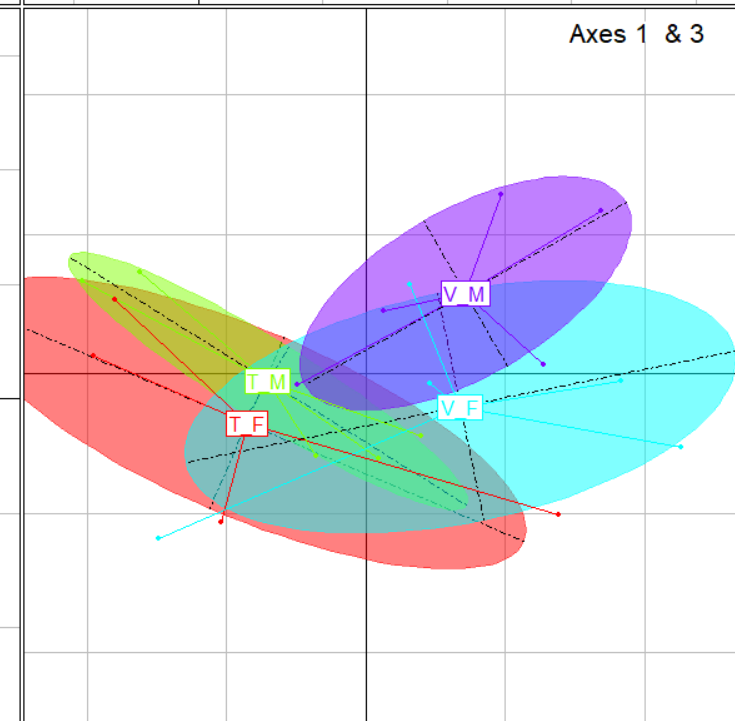
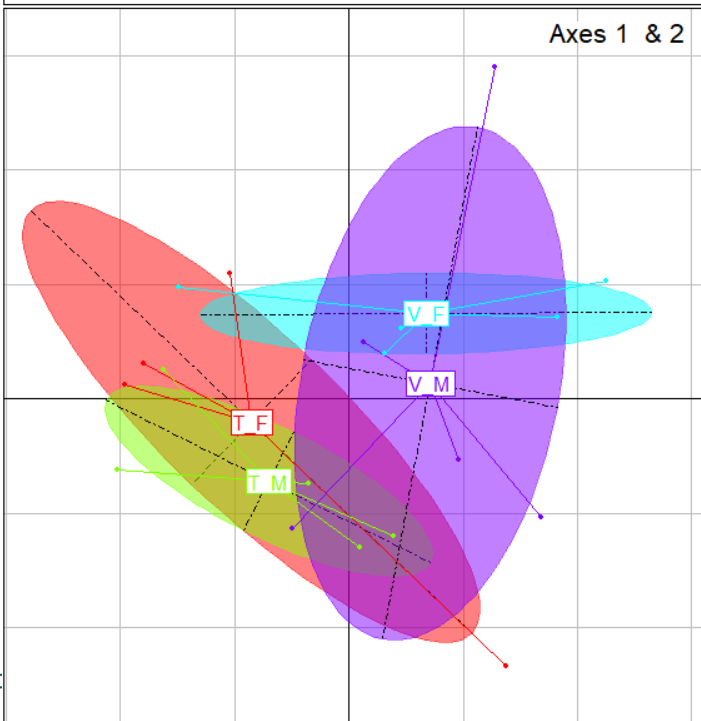
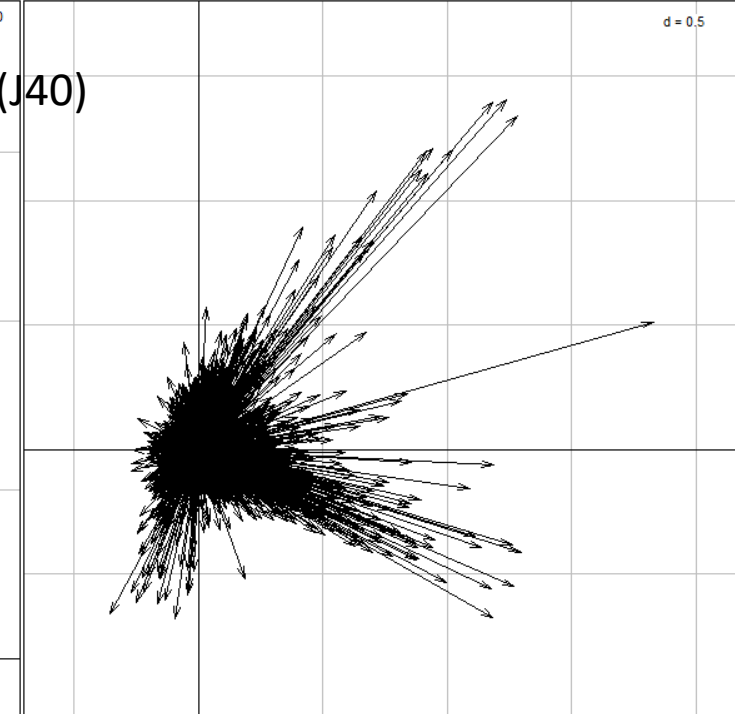
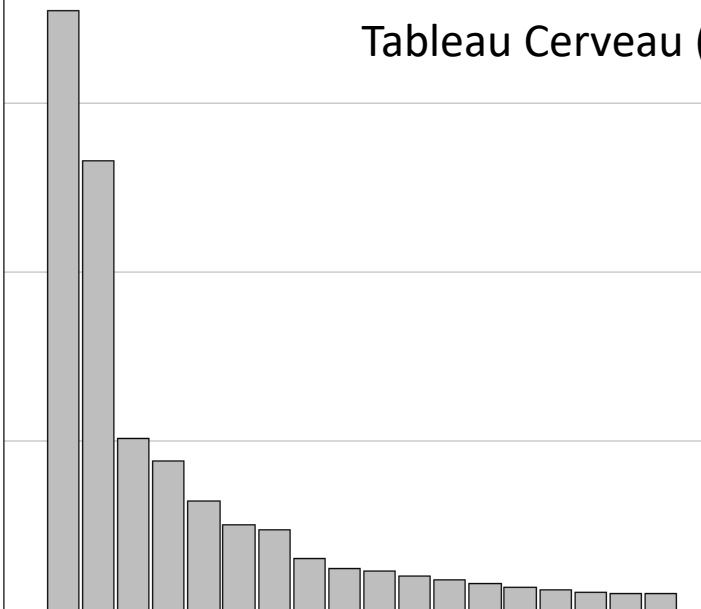


Tableau Chorion (J40)

Haut à gauche:
Eboulis des valeurs
propres

Haut à droite
Contribution des
gènes

Bas à gauche:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 (Sexe ?) & 2
(Type)

Bas à droite:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 & 3

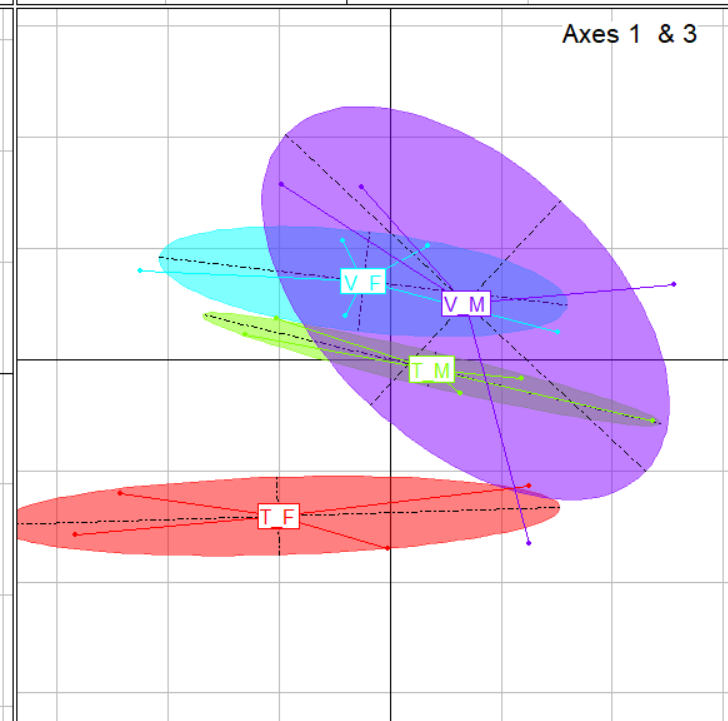
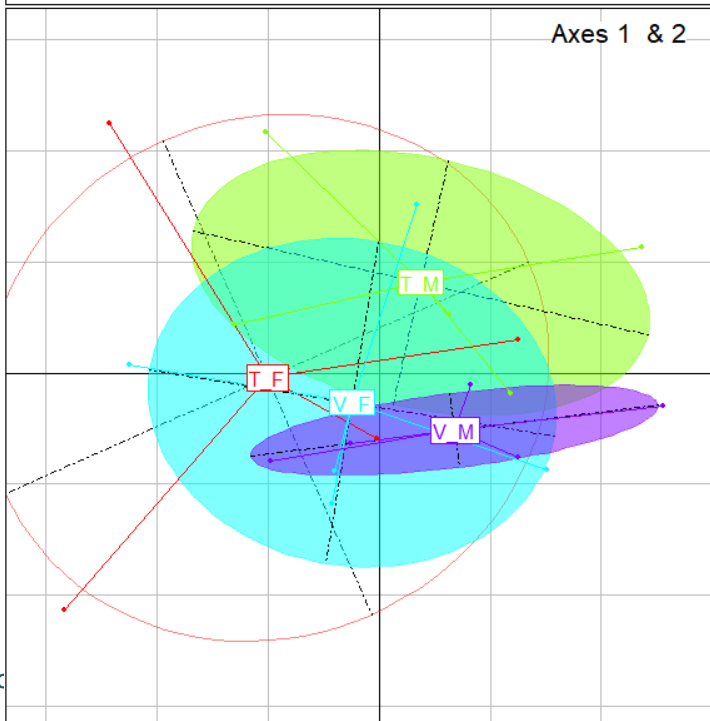
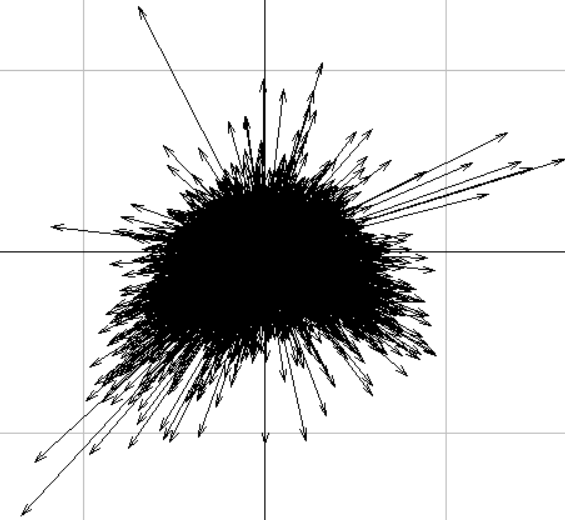
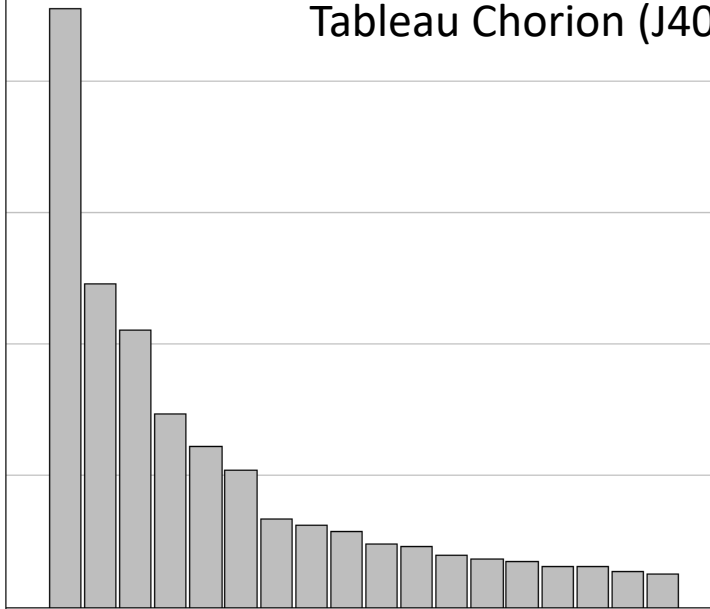
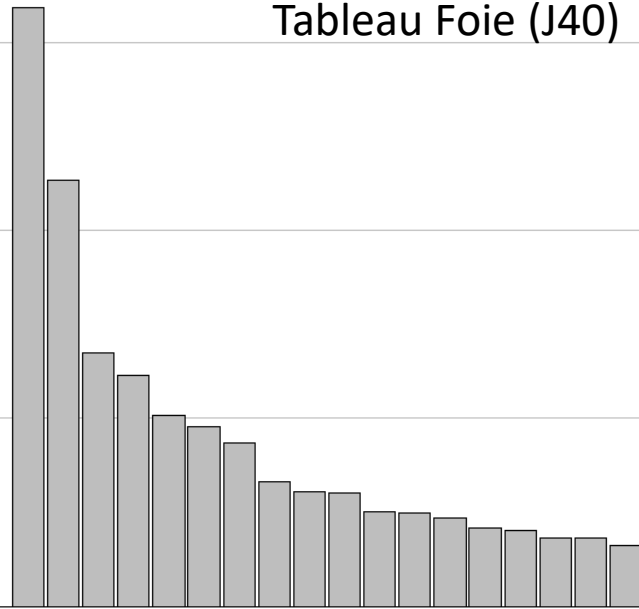


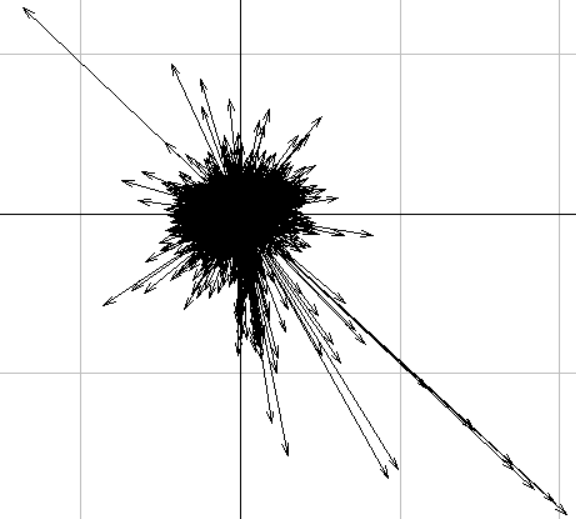
Tableau Foie (J40)



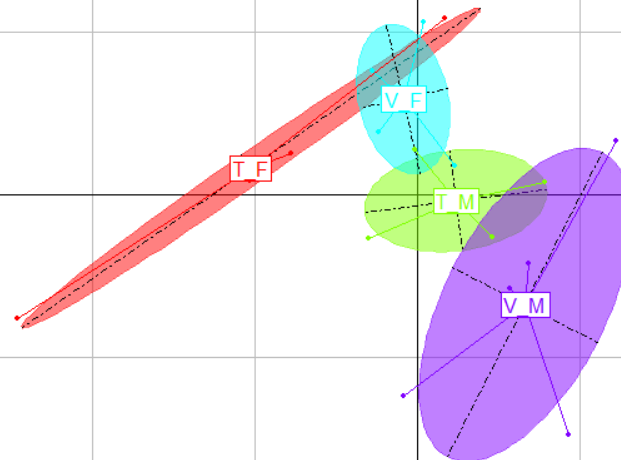
Haut à gauche:
Ebois des valeurs
propres

Haut à droite
Contribution des gènes

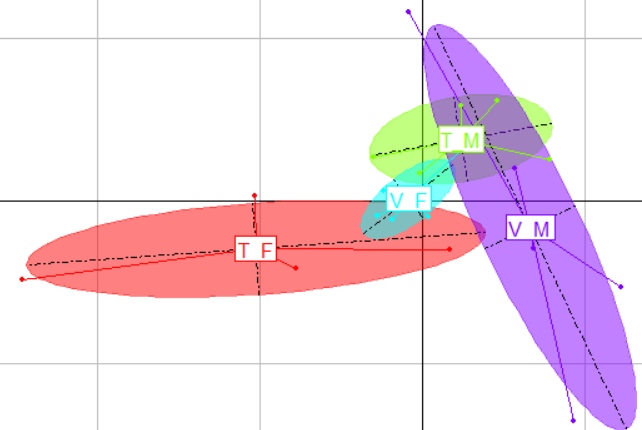
Bas à gauche:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 (Sexe) & 2 (?)



Axes 1 & 2



Axes 1 & 3



Bas à droite:
Répartition des
échantillons
(groupés par
Type*Sexe)
Axes 1 & 3

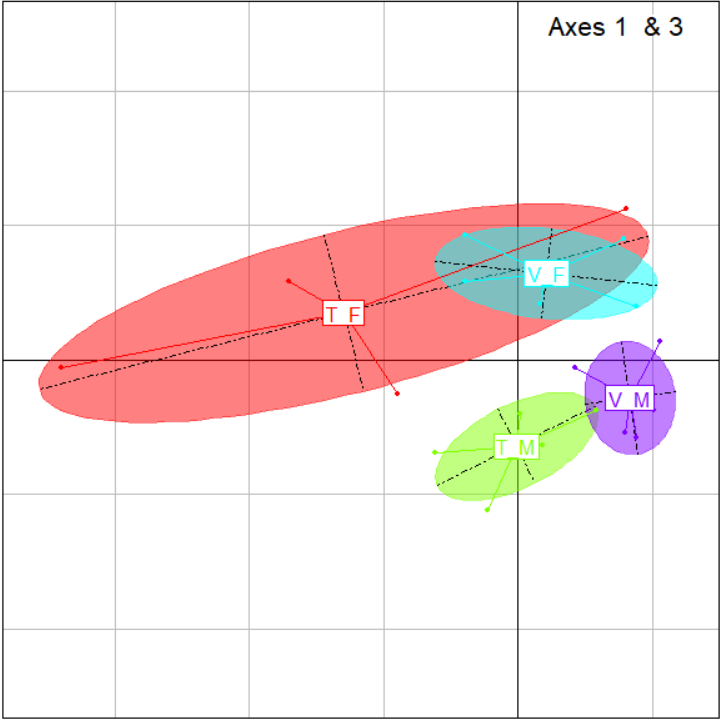
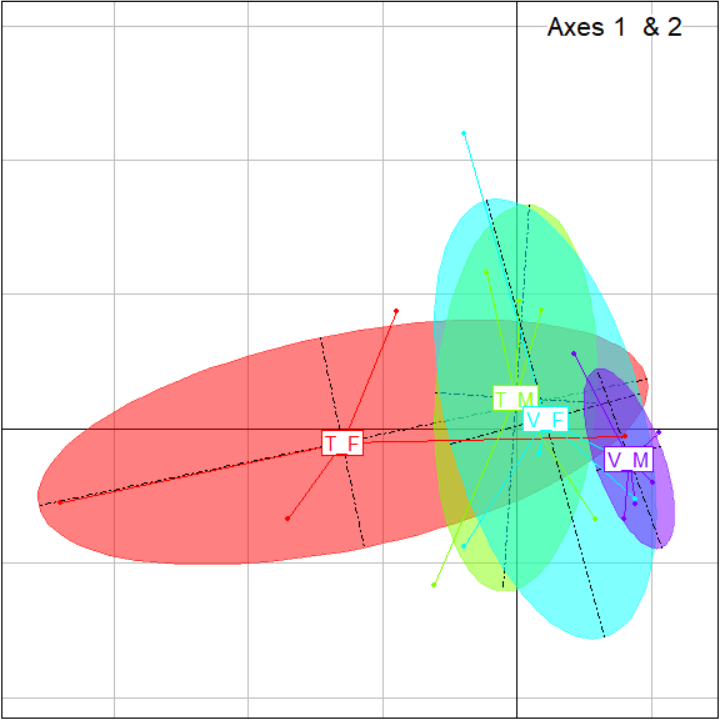
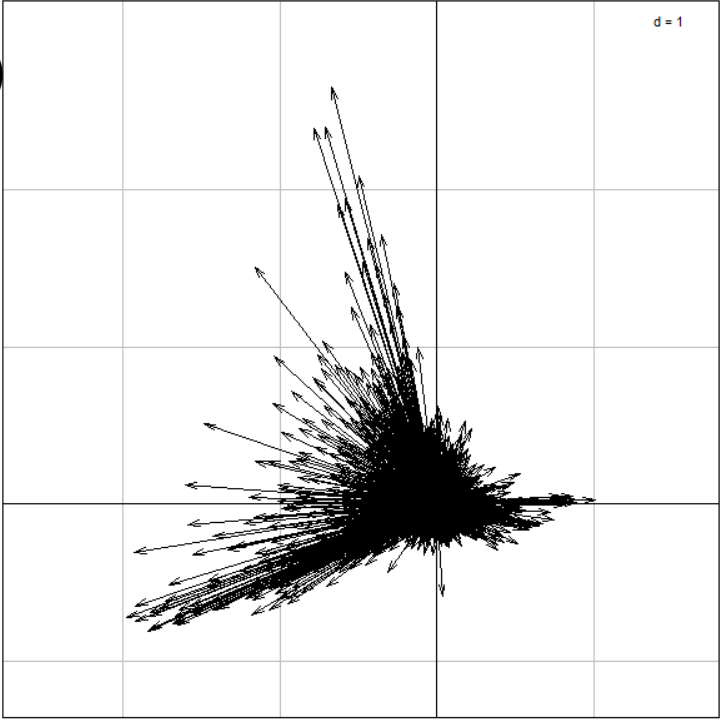
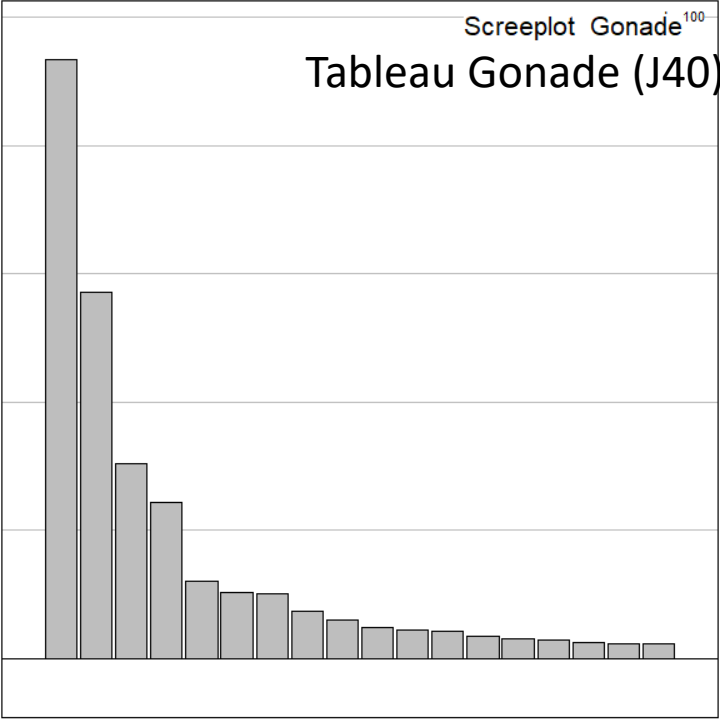
Tableau Gonade (J40)

Haut à gauche:
Eboulis des valeurs propres

Haut à droite
Contribution des gènes

Bas à gauche:
Répartition des échantillons (groupés par Type*Sexe)
Axes 1 (?) & 2 (?)

Bas à droite:
Répartition des échantillons (groupés par Type*Sexe)
Axes 1 & 3 (Type*Sexe)



- ICM (J7): l'axe 1 oppose le type, et l'axe 2 le sexe;
- TE (J7): idem;
- DC (J18); Axe 1, oppose le sexe;
- TD (J18): on retrouve les oppositions de J7 avec un axe 1 distinguant le type et un axe 3 le sexe;
- Cerveau (J40): Axe 1 : type
- Chorion (J40): ?
- Foie (J40) : Les axes $\frac{1}{2}$ opposent les sexes
- Gonade (J40): Axe 3 : sexe

INRAE

**Analyse transcriptome J40
Analyse triadique partielle
(ACP multi-tissus)**



TOTAL 156 échantillons

20 échantillons

J7
ICM

J7
TE

7 734
gènes en
commun

20 échantillons

J18
Dc

J18
Td

19
échantillons

J40
Chorion

J40
Cerveau

J40
Gonade

J40
Foie

16 602 gènes communs

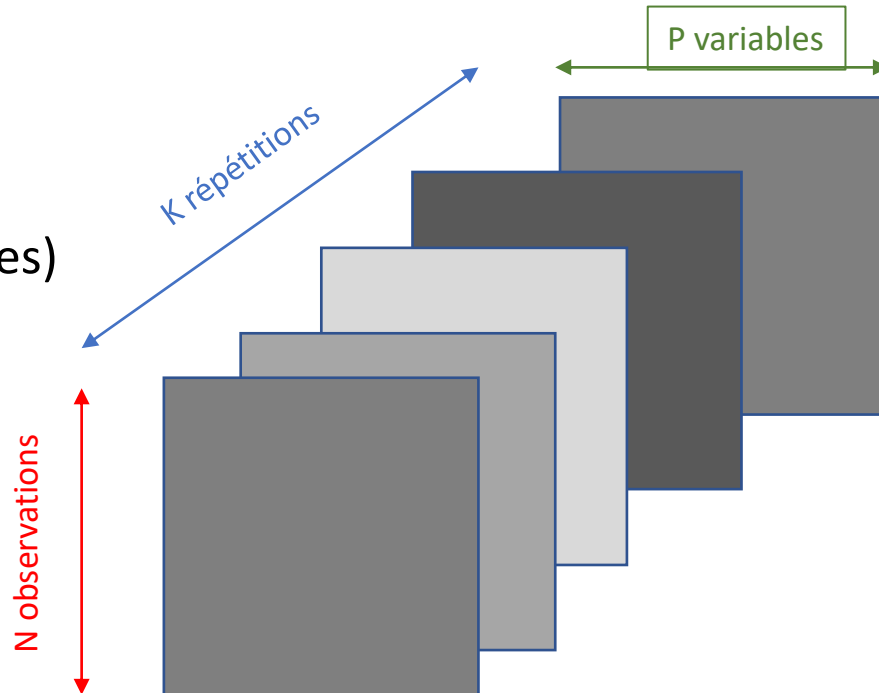


➤ Intégration de données ? Prise en compte de la structure

Structure en cube:

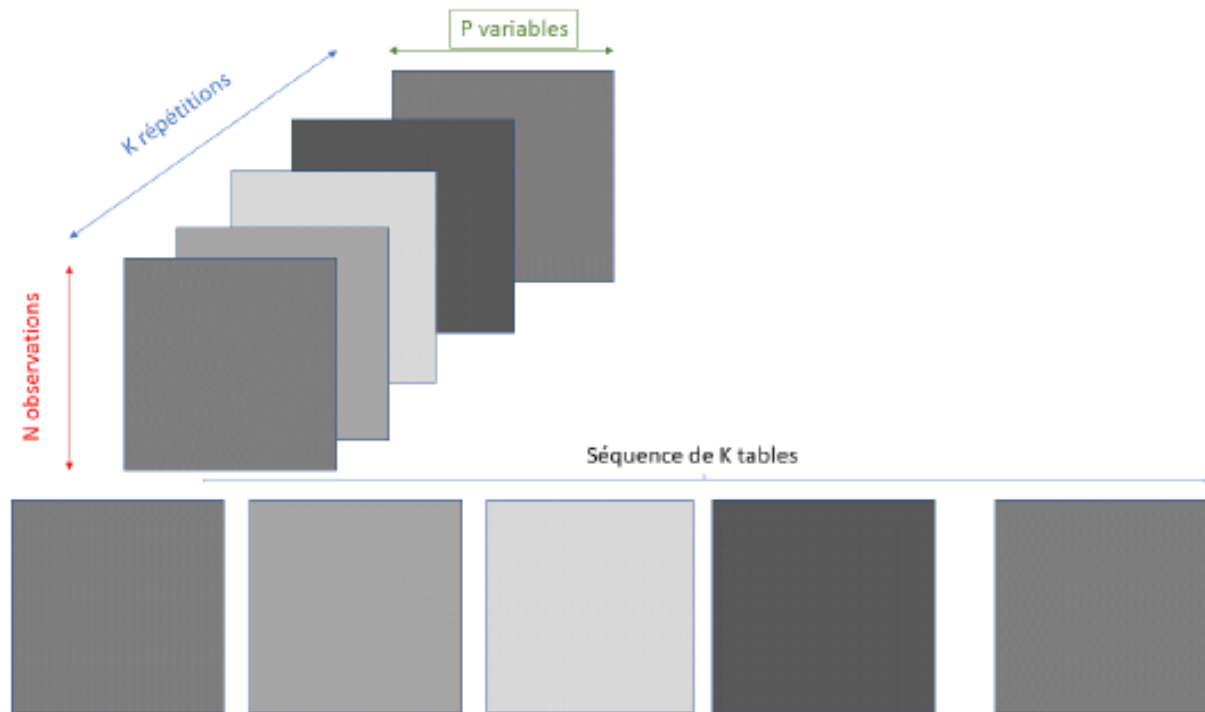
Mêmes observations; même variables; Répétition (espace, temps)

k = 4 tissus
n = 19 embryons (2 types*2sexes)
p = 16602 gènes



D'une structure en cube à une séquence de K tables

L'Analyse Triadique Partielle



Analyse Triadique Partielle

Table 1

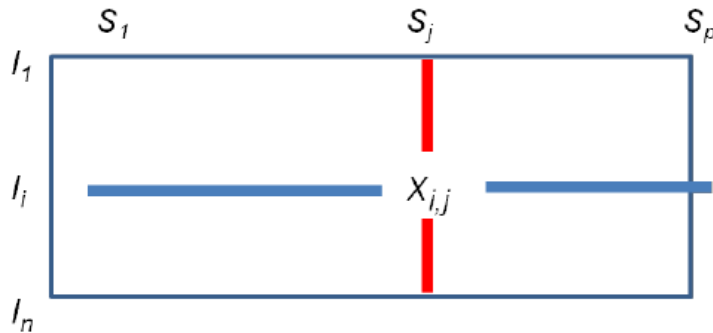
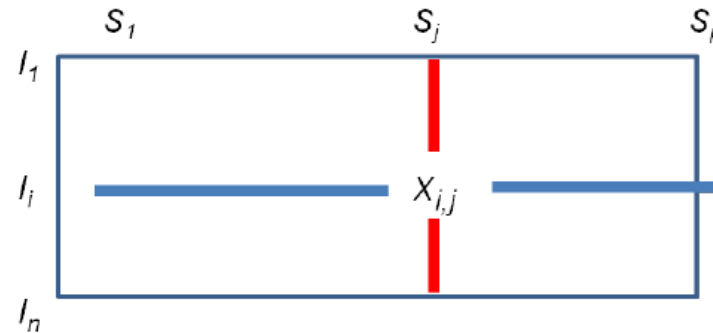


Table 2

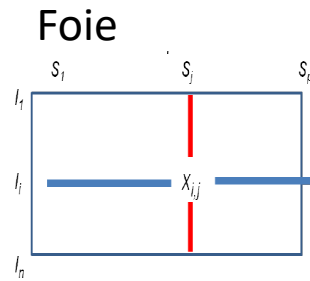
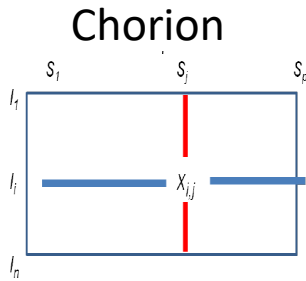


1. Relation entre tableaux :

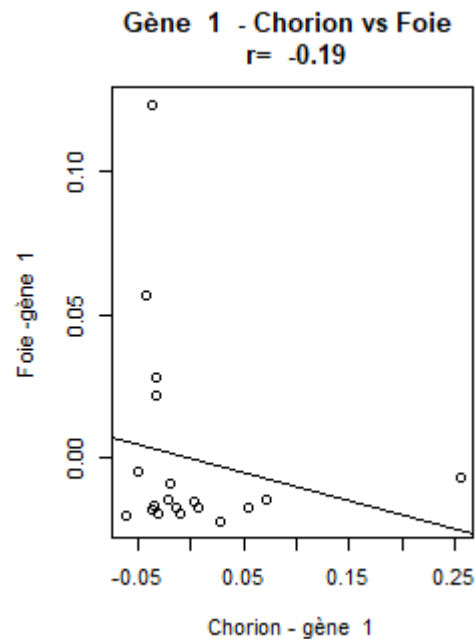
Comment quantifier la ressemblance entre deux tables ?

Analyse Triadique Partielle

1. Comment quantifier la ressemblance entre deux tables ?



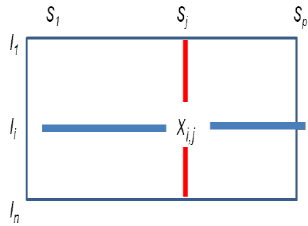
1 gène :
Corrélation entre
expression dans le
chorion et expression
dans le foie $r = -0,19$



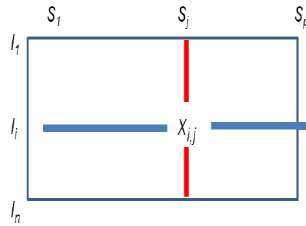
Analyse Triadique Partielle

1. Comment quantifier la ressemblance entre deux tables ?

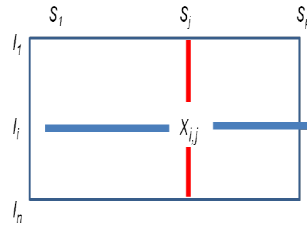
Chorion



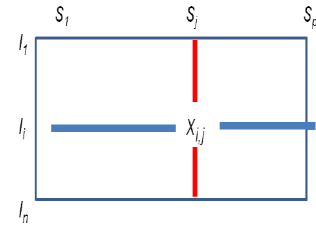
Foie



Cerveau



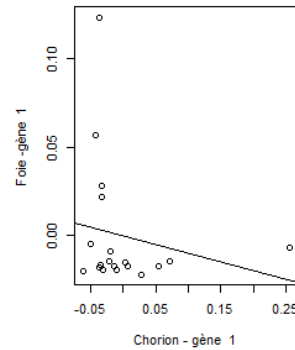
Gonade



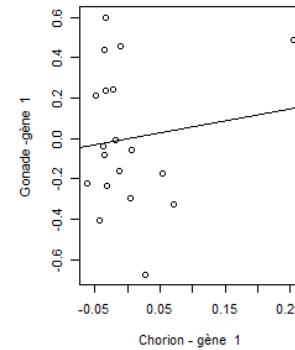
Gène 1

	chorion	foie	gonade	cerveau
chorion	1	-0,19	0,12	-0,04
foie	-0,19	1	0,05	0,07
gonade	0,12	0,05	1	0,22
cerveau	-0,04	0,07	0,22	1

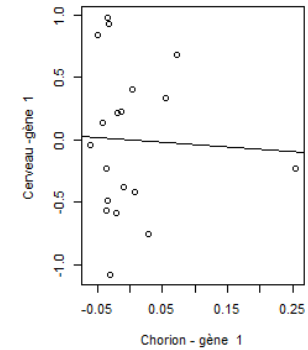
Gène 1 - Chorion vs Foie
 $r = -0.19$



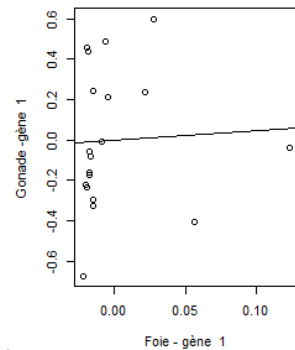
Gène 1 - Chorion vs Gonade
 $r = 0.12$



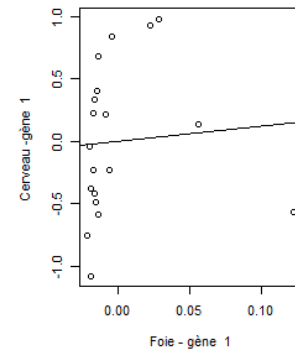
Gène 1 - Chorion vs Cerveau
 $r = -0.04$



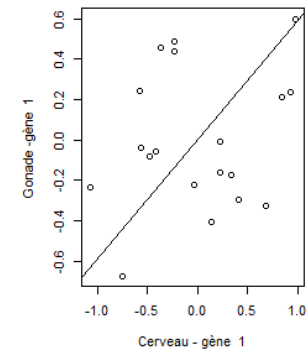
Gène 1 - Foie vs Gonade
 $r = 0.05$



Gène 1 - Foie vs Cerveau
 $r = 0.07$



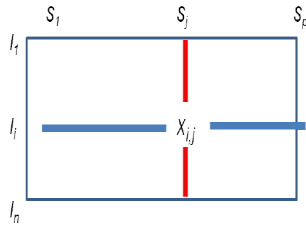
Gène 1 - Cerveau vs Gonade
 $r = 0.22$



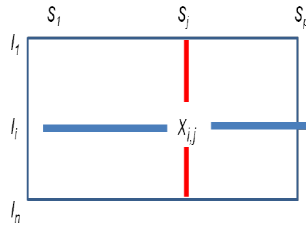
Analyse Triadique Partielle

1. Comment quantifier la ressemblance entre deux tables ?

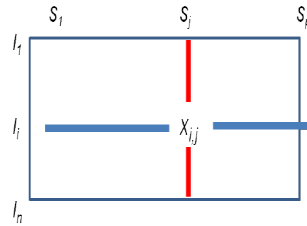
Chorion



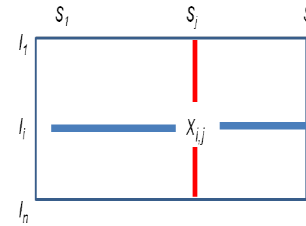
Foie



Cerveau



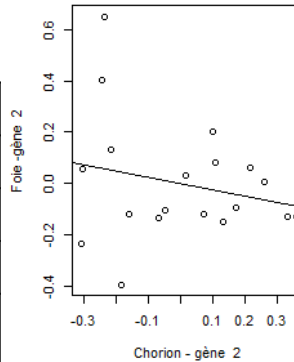
Gonade



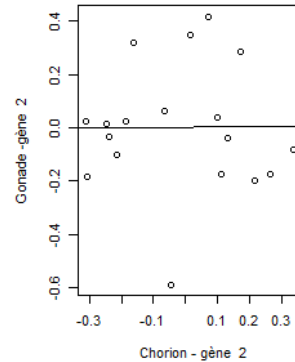
Gène 2

	chorion	foie	gonade	cerveau
chorion	1	-0,23	0,01	0,52
foie	-0,23	1	-0,11	0,1
gonade	0,01	-0,11	1	-0,09
cerveau	0,52	0,1	-0,09	1

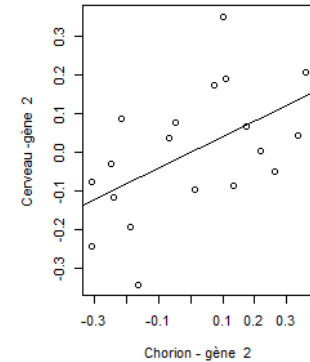
Gène 2 - Chorion vs Foie
 $r = -0.23$



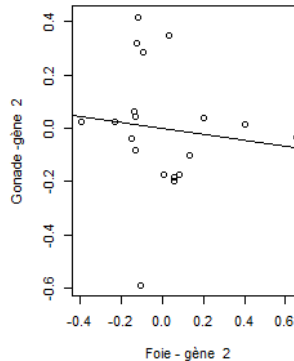
Gène 2 - Chorion vs Gonade
 $r = 0.01$



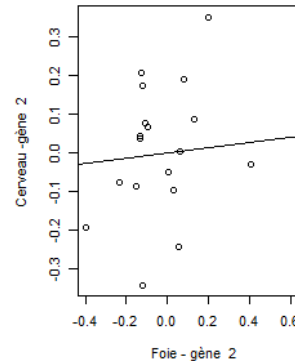
Gène 2 - Chorion vs Cerveau
 $r = 0.52$



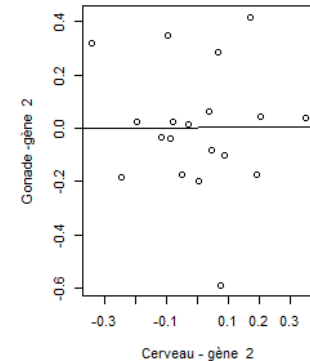
Gène 2 - Foie vs Gonade
 $r = -0.11$



Gène 2 - Foie vs Cerveau
 $r = 0.1$



Gène 2 - Cerveau vs Gonade
 $r = -0.09$



Analyse Triadique Partielle

1. Comment quantifier la ressemblance entre deux tables ?

Gène 1

	chorion	foie	gonade	cerveau
chorion	1	-0,19	0,12	-0,04
foie	-0,19	1	0,05	0,07
gonade	0,12	0,05	1	0,22
cerveau	-0,04	0,07	0,22	1

Gène 2

	chorion	foie	gonade	cerveau
chorion	1	-0,23	0,01	0,52
foie	-0,23	1	-0,11	0,1
gonade	0,01	-0,11	1	-0,09
cerveau	0,52	0,1	-0,09	1

Gène 16602

	chorion	foie	gonade	cerveau
chorion	1	0,52	0,18	0,03
foie	0,52	1	0,01	0,17
gonade	0,18	0,01	1	0,3
cerveau	0,03	0,17	0,3	1

Corrélations moyennes entre tables
(RV)

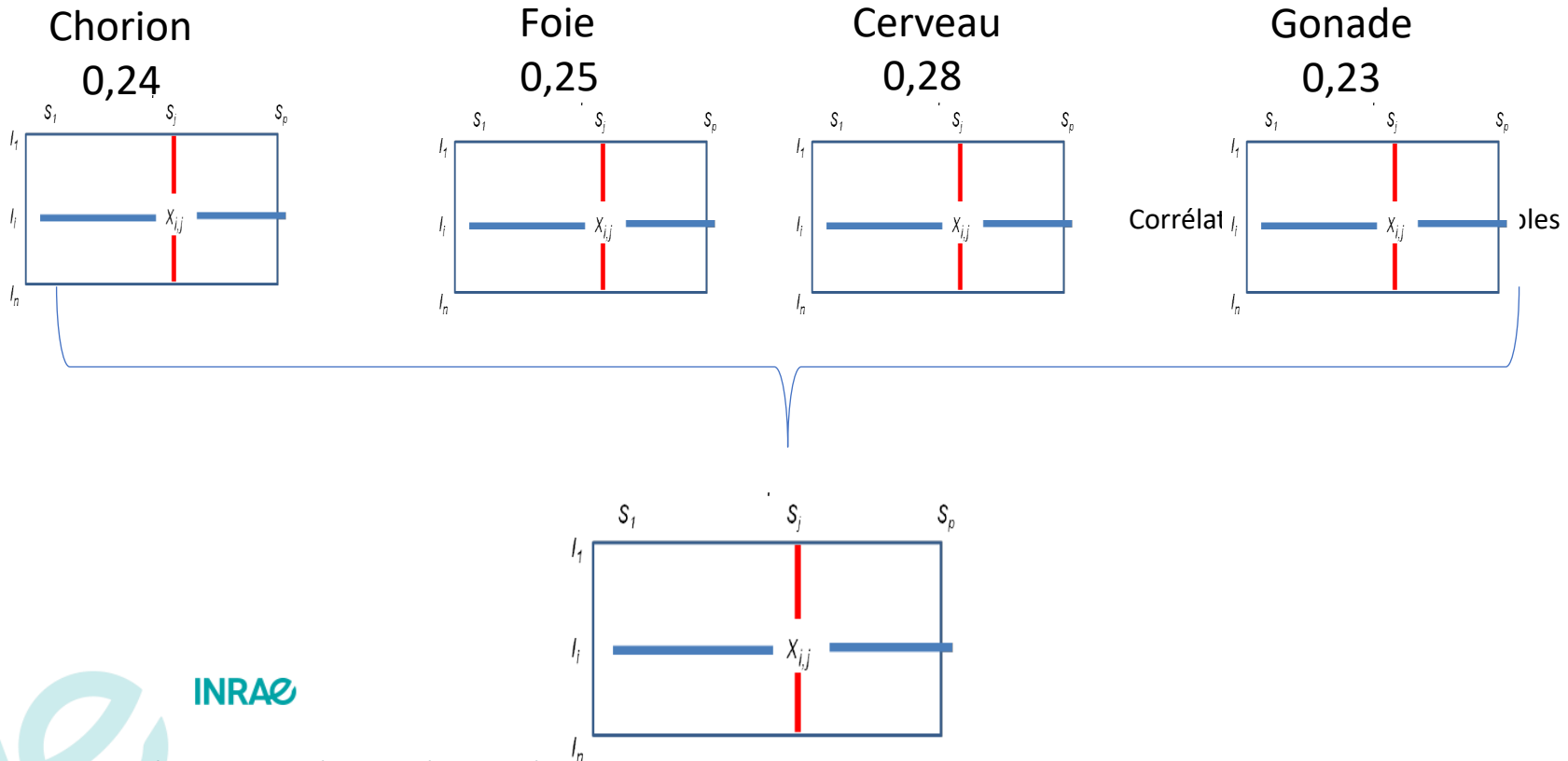
	cerveau	chorion	foie	gonade
cerveau	1.00	0.09	0.12	0.14
chorion	0.09	1.00	0.12	0.06
foie	0.12	0.12	1.00	0.06
gonade	0.14	0.06	0.06	1.00

Analyse Triadique Partielle

Etablissement d'un compromis: table moyenne

	cerveau	chorion	foie	gonade
cerveau	1.00	0.09	0.12	0.14
chorion	0.09	1.00	0.12	0.06
foie	0.12	0.12	1.00	0.06
gonade	0.14	0.06	0.06	1.00

Moyenne pondérée : plus les tables se ressemblent, plus leur poids dans la moyenne est importante



Analyse Triadique Partielle

2.Établissement d'un compromis : moyenne pondérée des tables

- Pondérée : plus les tables se ressemblent, plus elle pèsent dans le calcul de la moyenne
- Coordonnées des embryons : comment les individus s'organisent (par exemple en fonction du type et du sexe)
- Coordonnée / Contribution des gènes: Quel poids ont les gènes dans la construction de cette organisation

Analyse Triadique Partielle

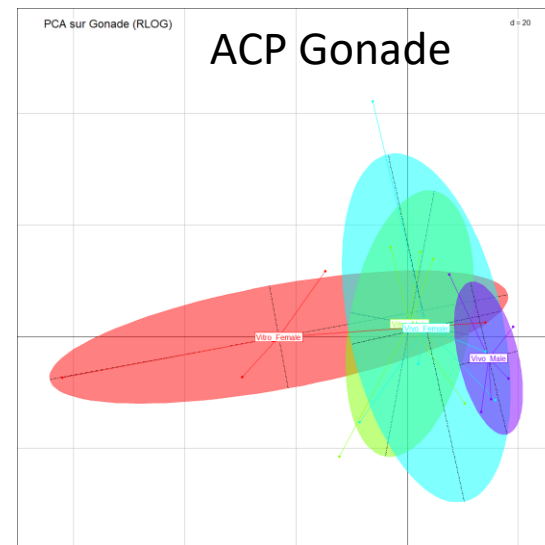
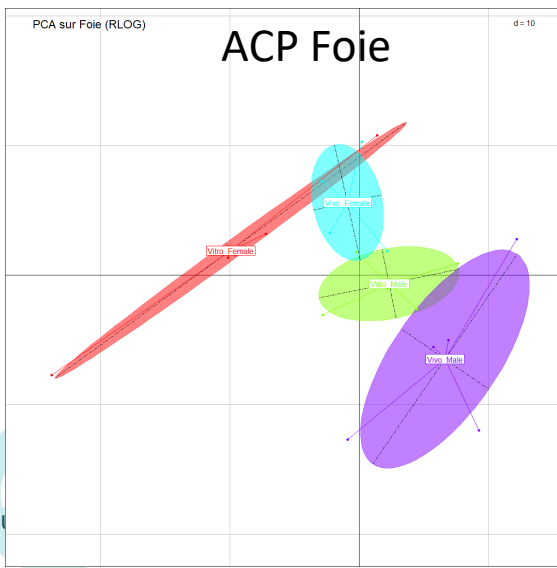
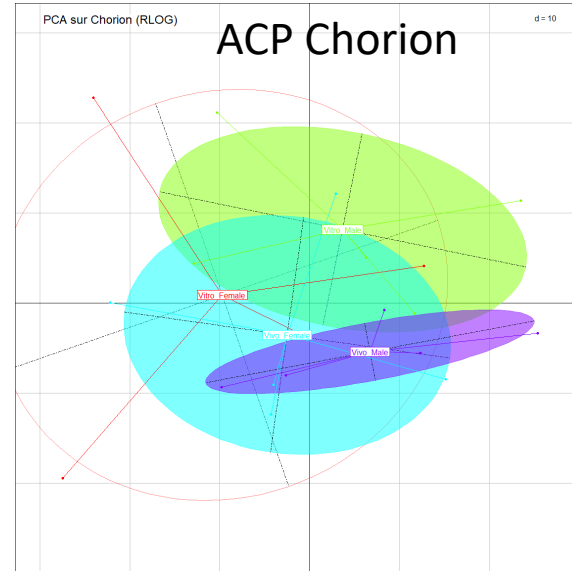
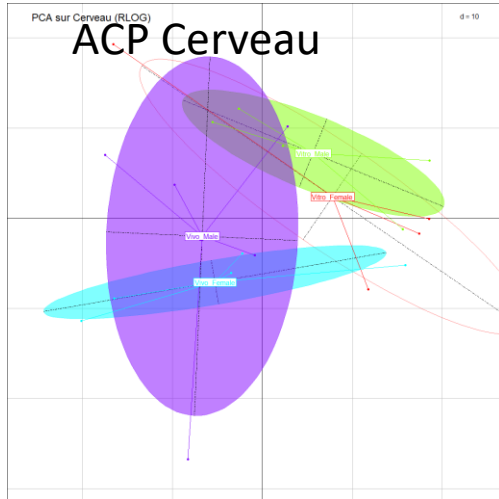
3 .Variations autour du compromis : Quel est le rôle de chaque tissu dans cette construction

- Coordonnées « partielles » des embryons :
Coordonnée / Contribution partielle des gènes

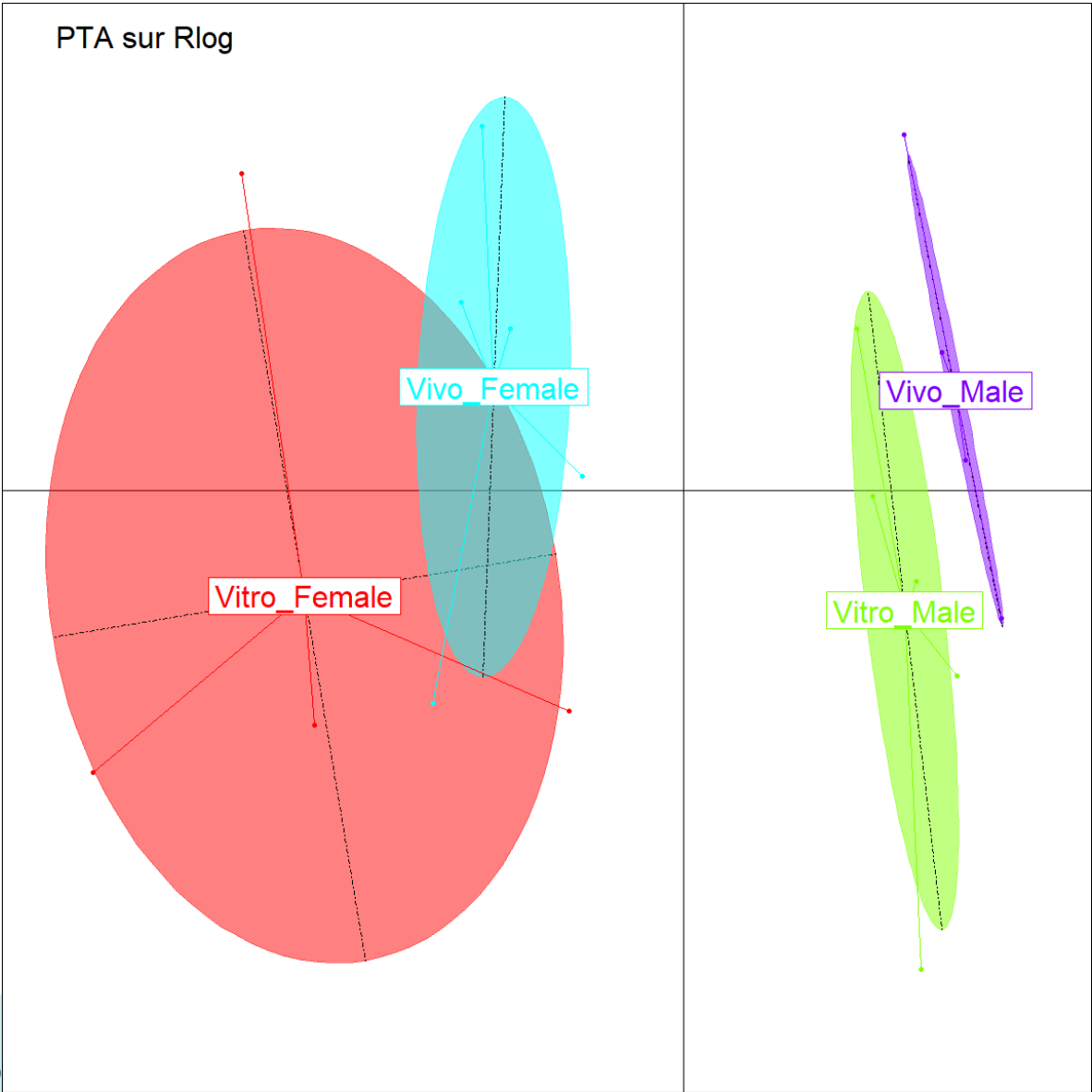
Pour chaque axe et chaque gène:

- Une coordonnée moyenne (compromis);
- 4 coordonnées partielles (foie, gonade, cerveau, chorion)
 - Si les 4 coordonnées sont +/- les mêmes : gène « cohérent » quel que soit le tissu
 - Si les coordonnées sont différentes, l'expression du gène est différent selon les tissus

Des ACP par tissu...



... A l'analyse du compromis entre les 4 tissus



1^{er} axe différenciant les sexes
2^{ème} axe différenciant les types

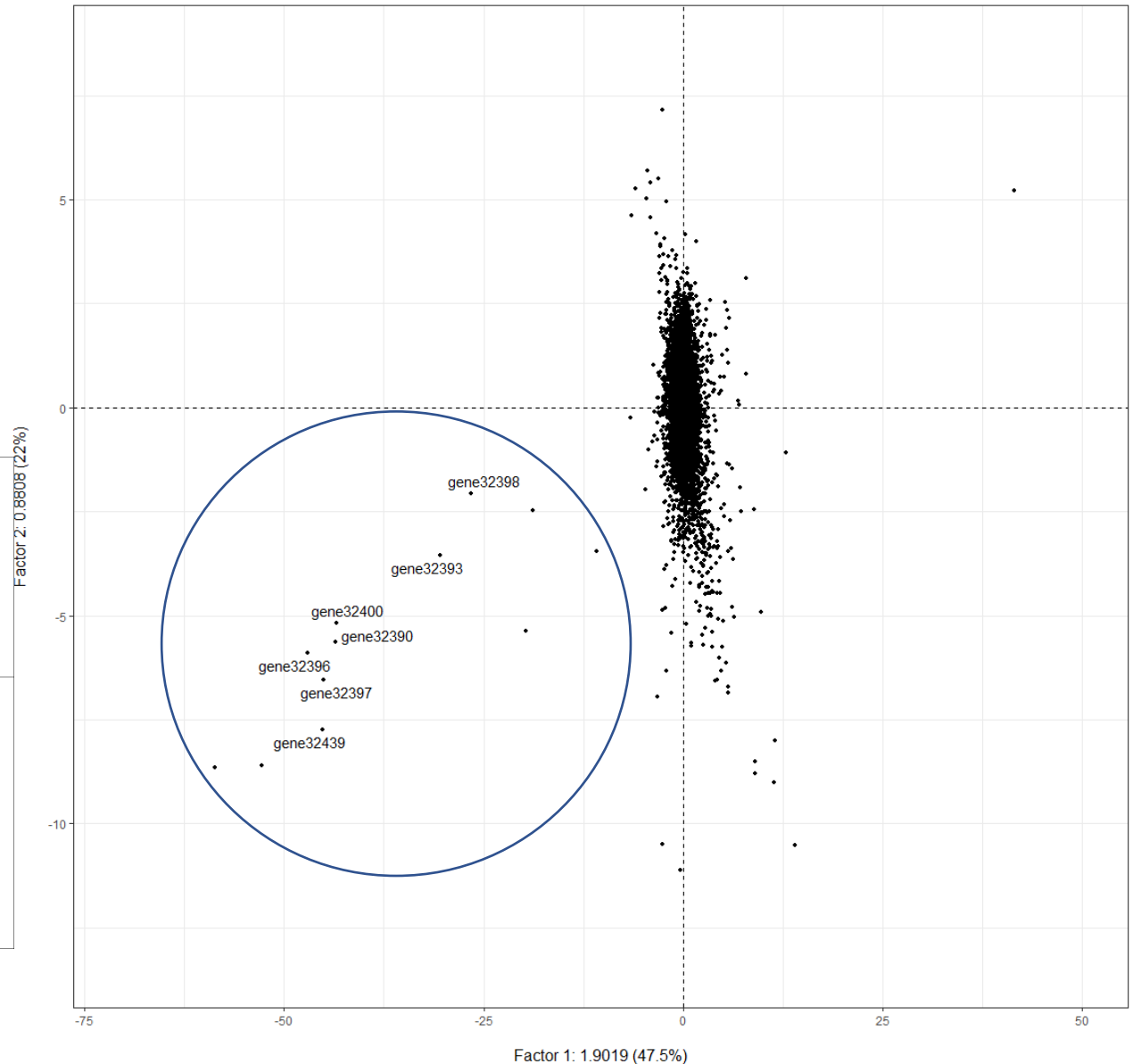
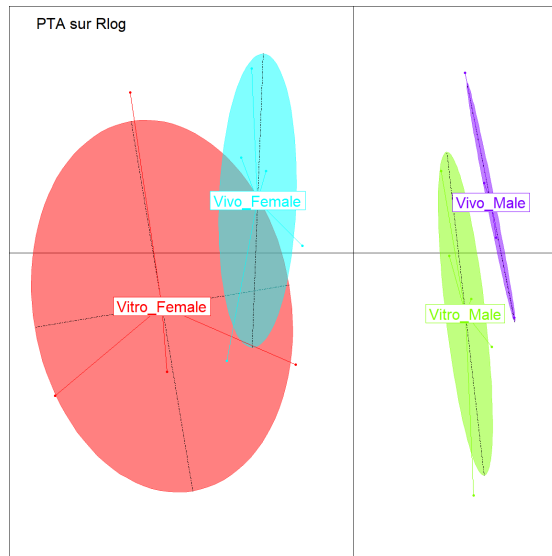
Analyse Triadique Partielle

Pour chaque axe et chaque gène:

- Une coordonnée moyenne (compromis);
- 4 coordonnées partielles (foie, gonade, cerveau, chorion)
 - Si les 4 coordonnées sont +/- les mêmes : gène « cohérent » quel que soit le tissu
 - Si les coordonnées sont différentes, l'expression du gène est différent selon les tissus

ACP sur les coordonnées partielles des gènes sur le premier axe

Le 1^{er} axe exhibe des gènes « cohérents » et influents pour la différenciation entre sexes



INRAE

ACP sur les coordonnées des gènes sur le premier axe

C	cerveau	chorion	foie	gonade	moy	ampli
gene32392	2,10	1,80	1,60	2,31	1,95	0,71
gene32401	1,84	1,66	1,50	2,01	1,75	0,51
gene32396	1,54	1,55	1,33	1,99	1,60	0,66
gene32439	1,43	1,44	1,41	1,85	1,53	0,44
gene32397	1,42	1,54	1,34	1,82	1,53	0,48
gene32390	1,62	1,14	1,13	1,95	1,46	0,82
gene32400	1,55	1,28	1,14	1,88	1,46	0,74
ENSBTAG00 000054758	-1,60	-0,81	-1,05	-2,13	-1,40	1,32
gene32393	0,91	1,09	0,90	1,32	1,06	0,41



- Ce sont des gènes localisés sur le Y ou sur le X*: pas très étonnant qu'on les retrouve ici.
- Les résultats valident l'approche: preuve de concept
- Regardons ce que cela donne pour l'effet condition...



 Vivo



 Vitro

C	cerveau	chorion	foie	gonade	moy	ampli	Gene name
ENSBTAG00000010991	1,292	0,067	0,041	-1,129	0,068	2,421	TTR
ENSBTAG00000018843	-0,039	-0,173	-0,019	-1,466	-0,424	1,447	SERPINA1
ENSBTAG00000014075	0,029	-0,196	-0,032	-1,424	-0,406	1,453	ITIH2
ENSBTAG00000000522	-0,045	-0,236	0,006	-1,398	-0,418	1,404	AHSG
ENSBTAG00000017531	0,018	-0,060	-0,003	-1,352	-0,349	1,370	FETUB
ENSBTAG00000001915	0,002	0,010	-0,031	-1,337	-0,339	1,347	APOH
ENSBTAG00000017294	0,024	0,013	0,015	-1,303	-0,313	1,327	ORM1
ENSBTAG00000008505	0,029	-0,039	-0,081	-1,270	-0,340	1,299	APOB
ENSBTAG00000039808	-0,009	-0,024	-0,016	-1,252	-0,325	1,244	SERPINA6
ENSBTAG00000001638	-0,008	0,047	-0,014	-1,222	-0,299	1,269	FGA
ENSBTAG00000001271	-0,002	0,024	-0,030	-1,223	-0,308	1,246	PLG
ENSBTAG00000005122	-0,007	0,008	-0,052	-1,219	-0,317	1,227	KNG1
ENSBTAG00000009212	0,000	-0,020	0,008	-1,206	-0,304	1,214	APOA2
ENSBTAG00000017131	-0,042	-0,274	-0,017	-1,172	-0,377	1,155	AFP
ENSBTAG00000022120	0,023	-0,052	-0,033	-1,194	-0,314	1,216	FGB
ENSBTAG00000006745	-0,009	0,064	-0,034	-1,152	-0,283	1,216	FGG
ENSBTAG00000013103	1,113	0,227	0,030	0,142	0,378	1,083	COL1A1
ENSBTAG00000021466	1,110	0,136	-0,017	0,112	0,335	1,127	COL3A1
ENSBTAG00000007705	1,049	0,085	-0,059	0,184	0,315	1,108	COLEC12
ENSBTAG000000030190	1,015	0,273	-0,075	-0,033	0,295	1,090	COL6A3
ENSBTAG00000001745	1,011	0,116	0,025	0,111	0,315	0,986	LUM



En conclusion

- Augmente la structuration des observations (1^{er} axe= sexe; 2nd axe = vivo/vitro) par rapport à l'analyse tissu / tissu
- Permet d'établir une typologie de l'action des gènes selon la différenciation
- 1^{er} axe : gènes cohérents (même action sur les quatre tissus) : « gene »
- 2^{ème} axe : gènes bcp moins cohérents, différentiels sur un seul tissu:
 - Surexpression vitro pour la gonade
 - Surexpression vivo pour le cerveau,
 - Combinaison des deux (TTR)

INRAE

Analyse Intégrative sur les 8 transcriptomes
BoSexDim



TOTAL 156 échantillons

20 échantillons

J7
ICM

J7
TE

7 734
gènes en
commun

20 échantillons

J18
Dc

J18
Td

19
échantillons

J40
Chorion

J40
Cerveau

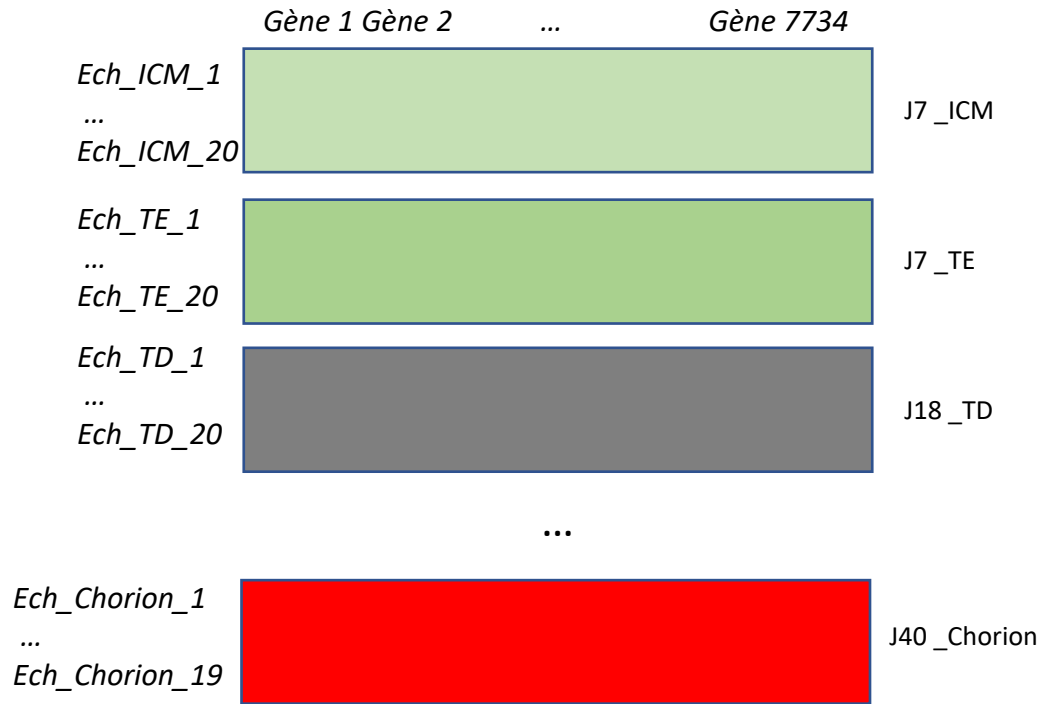
J40
Gonade

J40
Foie

16 602 gènes communs



Principe de l' Analyse Factorielle Multiple sur les 8 transcriptomes BoSexDim



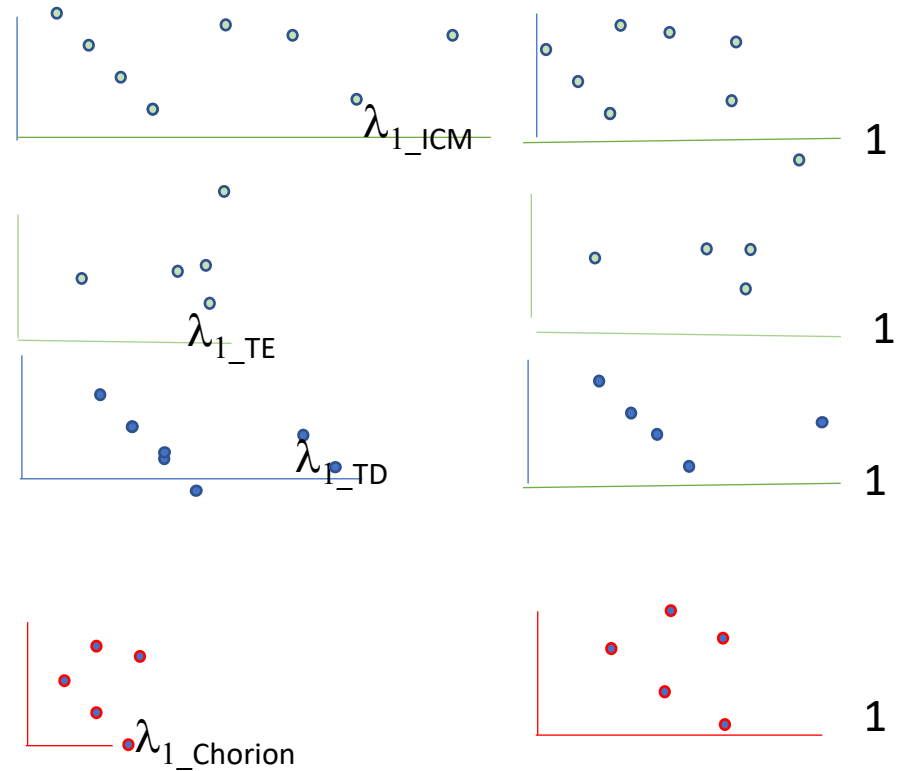
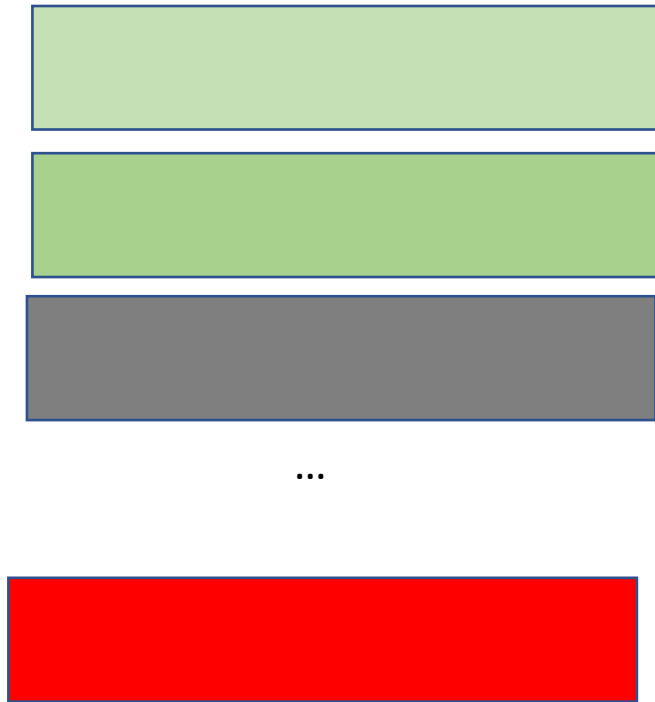
8 tableaux appariés
par les gènes
Echantillons
(considérés) différents

=156 échantillons

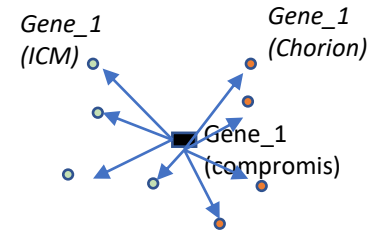
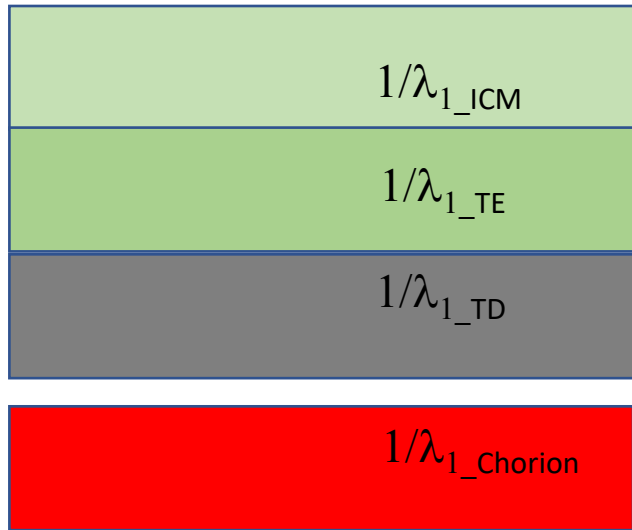
=8 blocs de données

Etape de pondération par $1/\lambda_1$:

Standardisation par l'échelle du premier axe de l'ACP de chaque bloc de données



ACP sur la combinaison des blocs pondérés



ACP :

- représentation des gènes
 - * 1 point compromis
 - * 8 points partiels
- Représentation des échantillons



Marche pas

On ne prend pas en compte la structuration des échantillons en sexe*type

-> Trouver autre chose...

Ce ne sont pas les mêmes échantillons, mais il y a une structure en sexe*type (cf plus haut)

-> Analyse sur les moyennes des échantillons par sexe*type

Analyse triadique partielle 8 transcriptomes

On retrouve une structure en cube, avec

$n=4$

$K = 8$

$P=26205$

Relations entre tissus

RV

	cerveau	chorion	foie	gonade	ICM	TE	Dc	TD
cerveau	1.00	0.14	0.26	0.17	0.08	0.08	0.14	0.15
chorion	0.14	1.00	0.11	0.15	0.09	0.06	0.17	0.09
foie	0.26	0.11	1.00	0.17	0.12	0.14	0.11	0.13
gonade	0.17	0.15	0.17	1.00	0.08	0.07	0.14	0.09
ICM	0.08	0.09	0.12	0.08	1.00	0.40	0.11	0.09
TE	0.08	0.06	0.14	0.07	0.40	1.00	0.10	0.12
Dc	0.14	0.17	0.11	0.14	0.11	0.10	1.00	0.18
TD	0.15	0.09	0.13	0.09	0.09	0.12	0.18	1.00

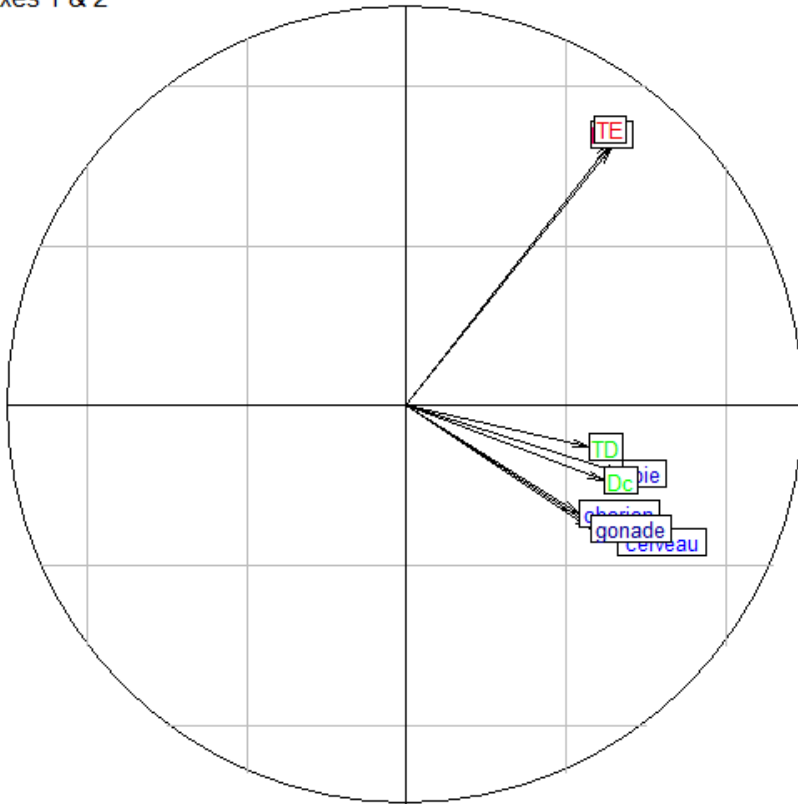
Analyse Triadique partielle 8 transcriptomes

Relations entre tissus

Cercle des corrélations

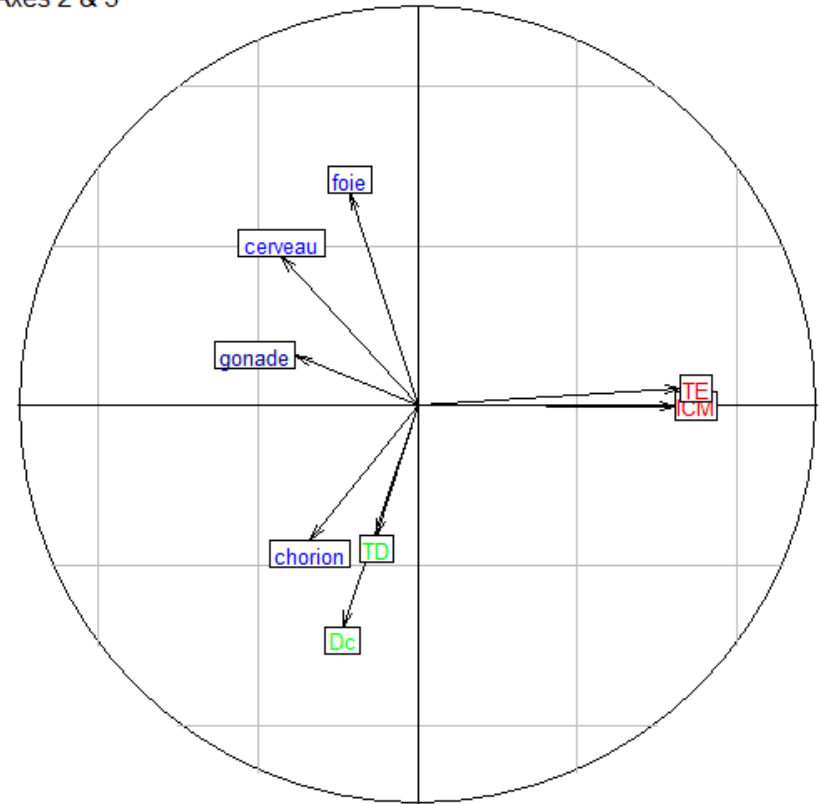
PTA - Tous gènes, RV
Axes 1 & 2

d = 0.4



PTA - Tous gènes, RV
Axes 2 & 3

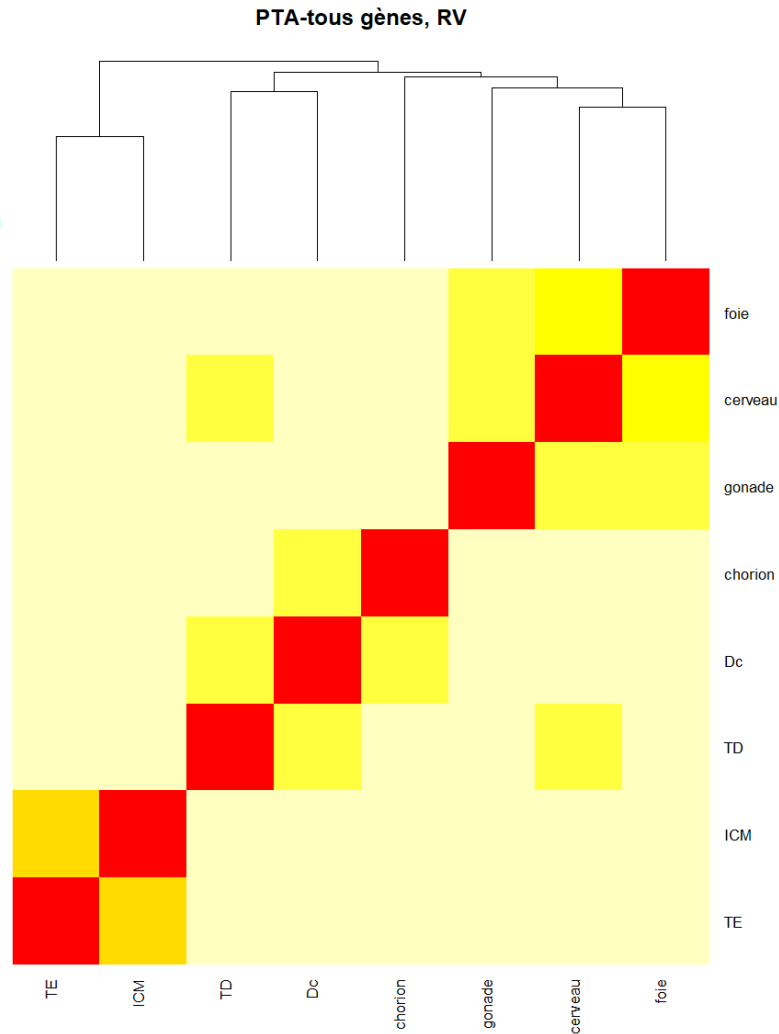
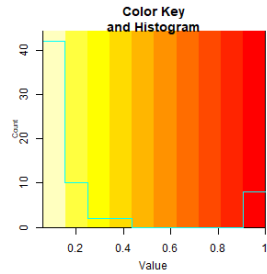
d = 0.4



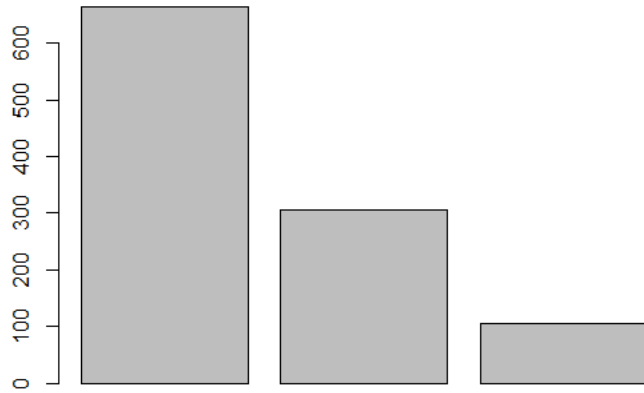
Analyse Triadique partielle 8 transcriptomes

Relations entre tissus

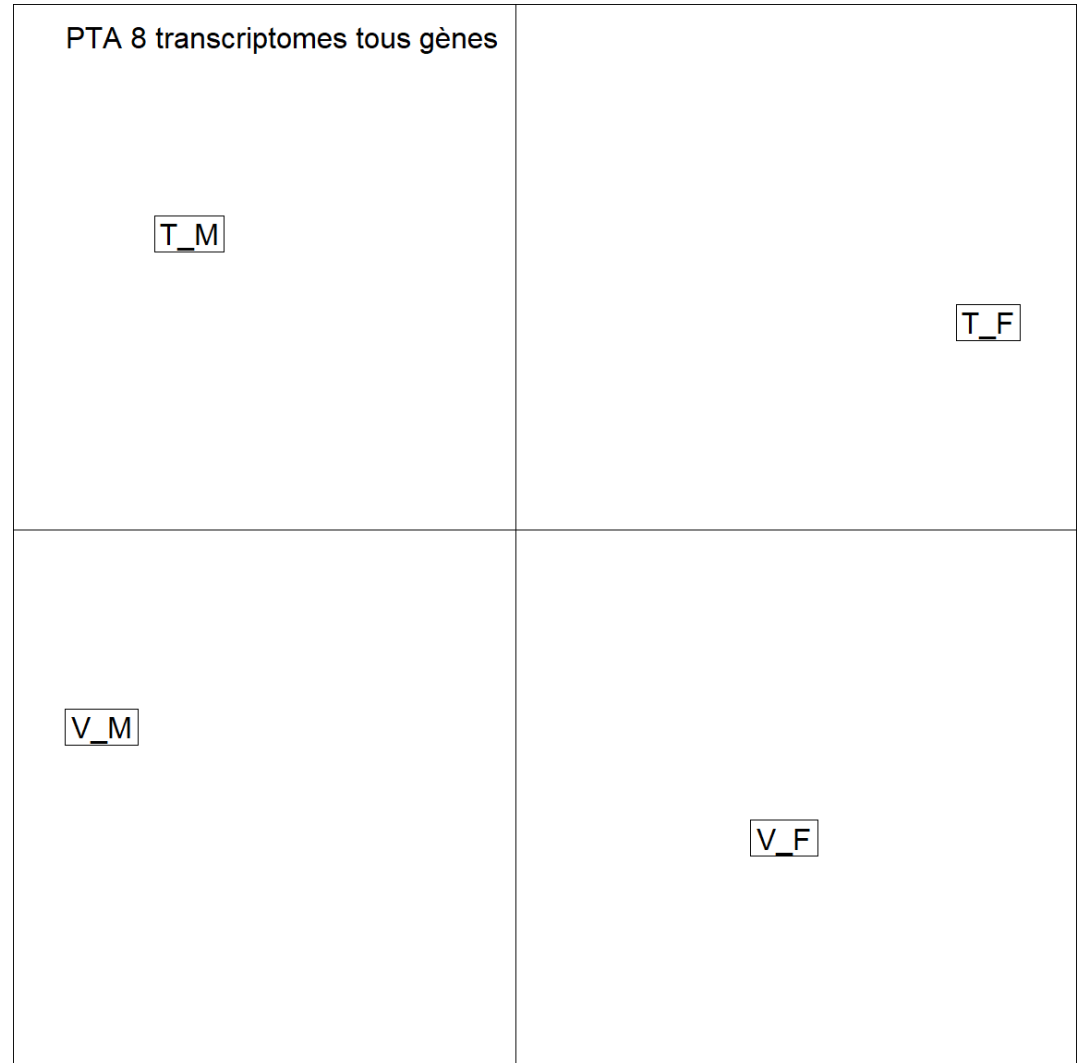
Heatmap



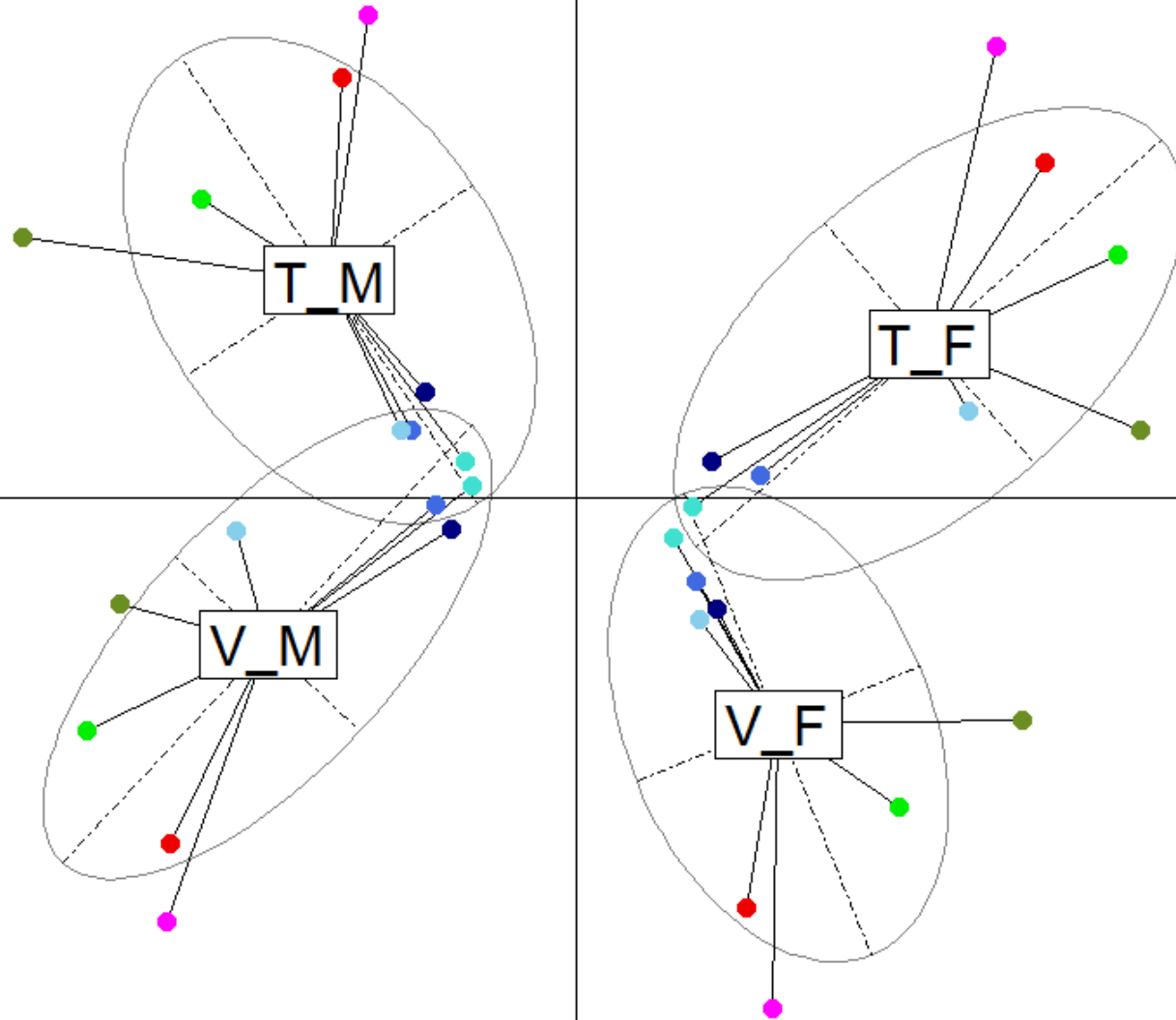
Embryons (type*sexe)



Sexe(62%) Type (29%)

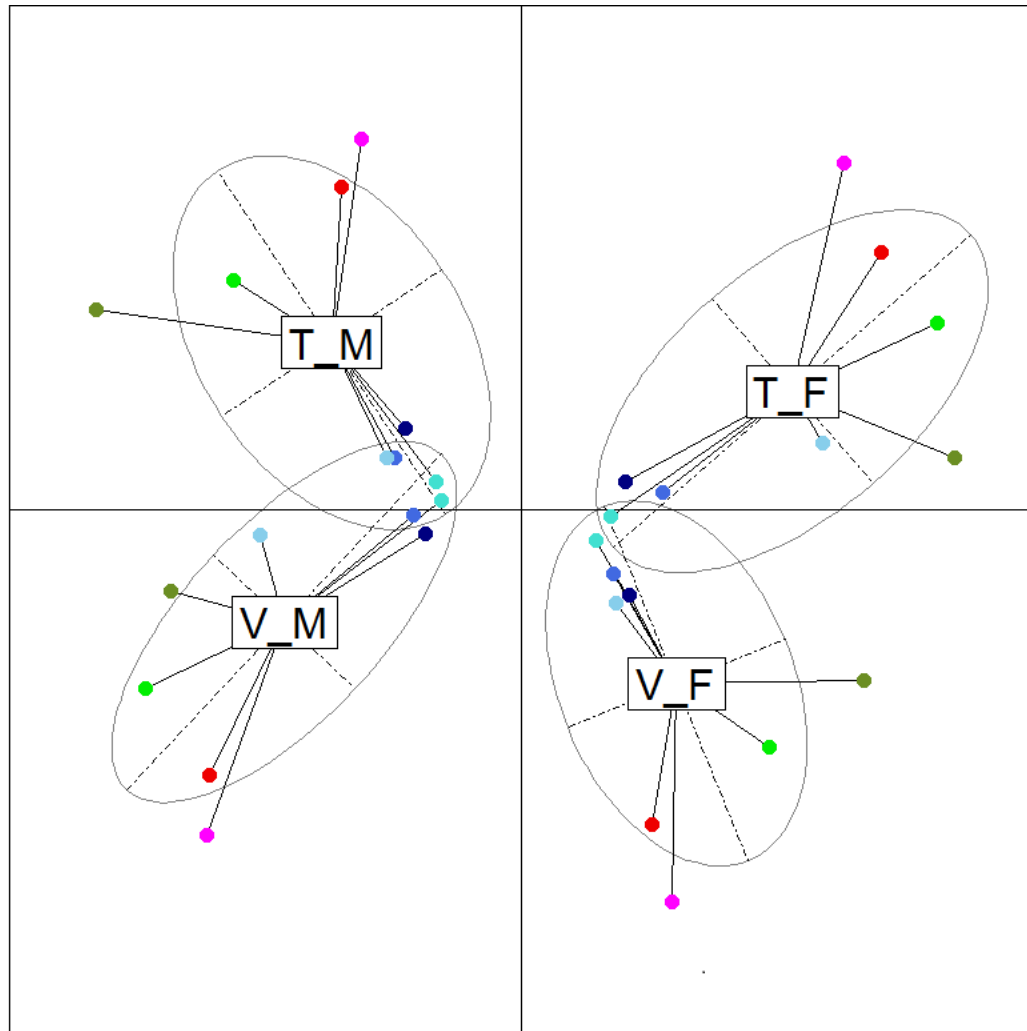


Embryons (type*sexe)



- cerveau
- chorion
- foie
- gonade
- ICM
- TE
- Dc
- TD

Embryons (type*sexe)



- cerveau
- chorion
- foie
- gonade
- ICM
- TE
- Dc
- TD

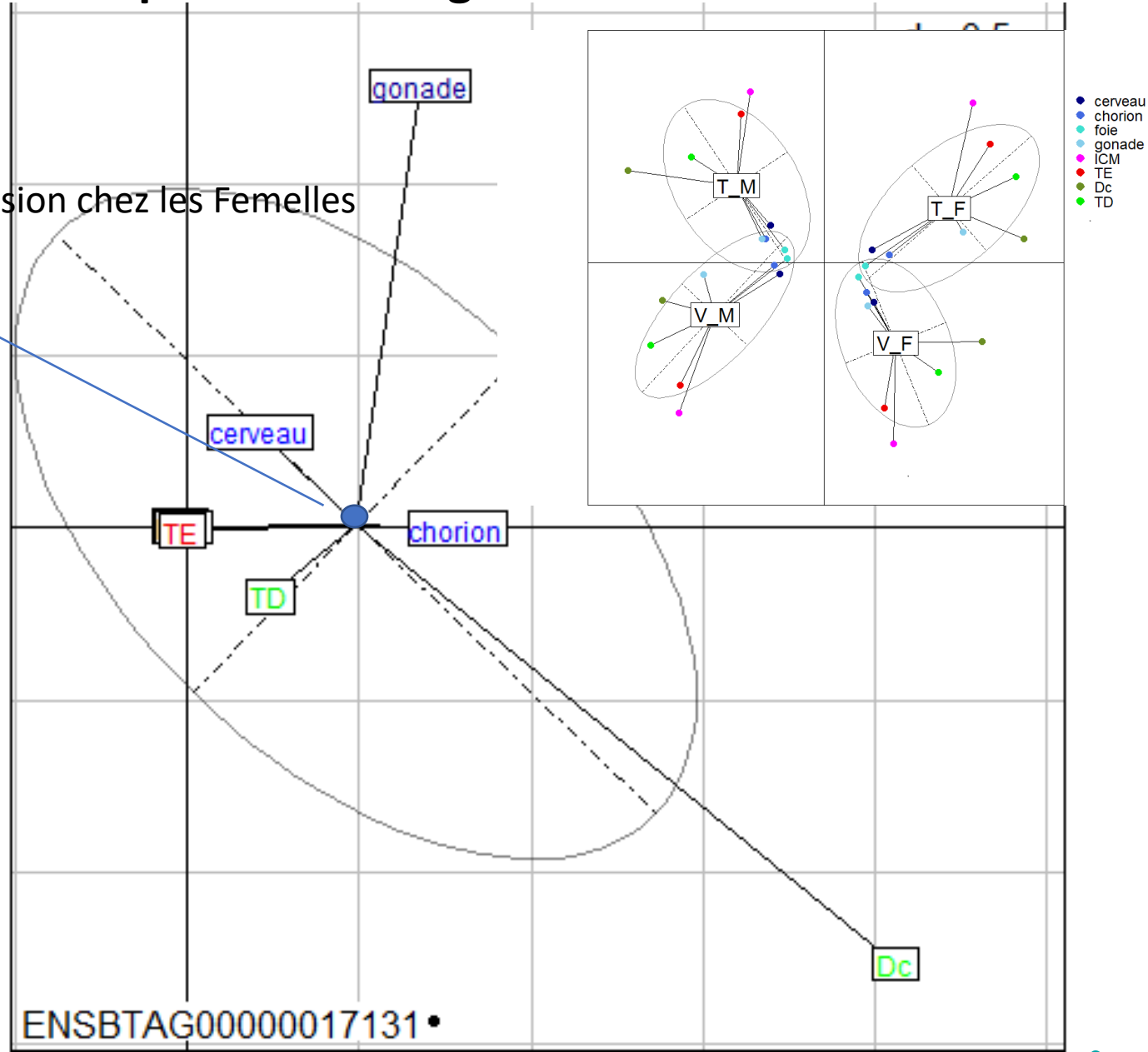
J7 : Type/Sexe

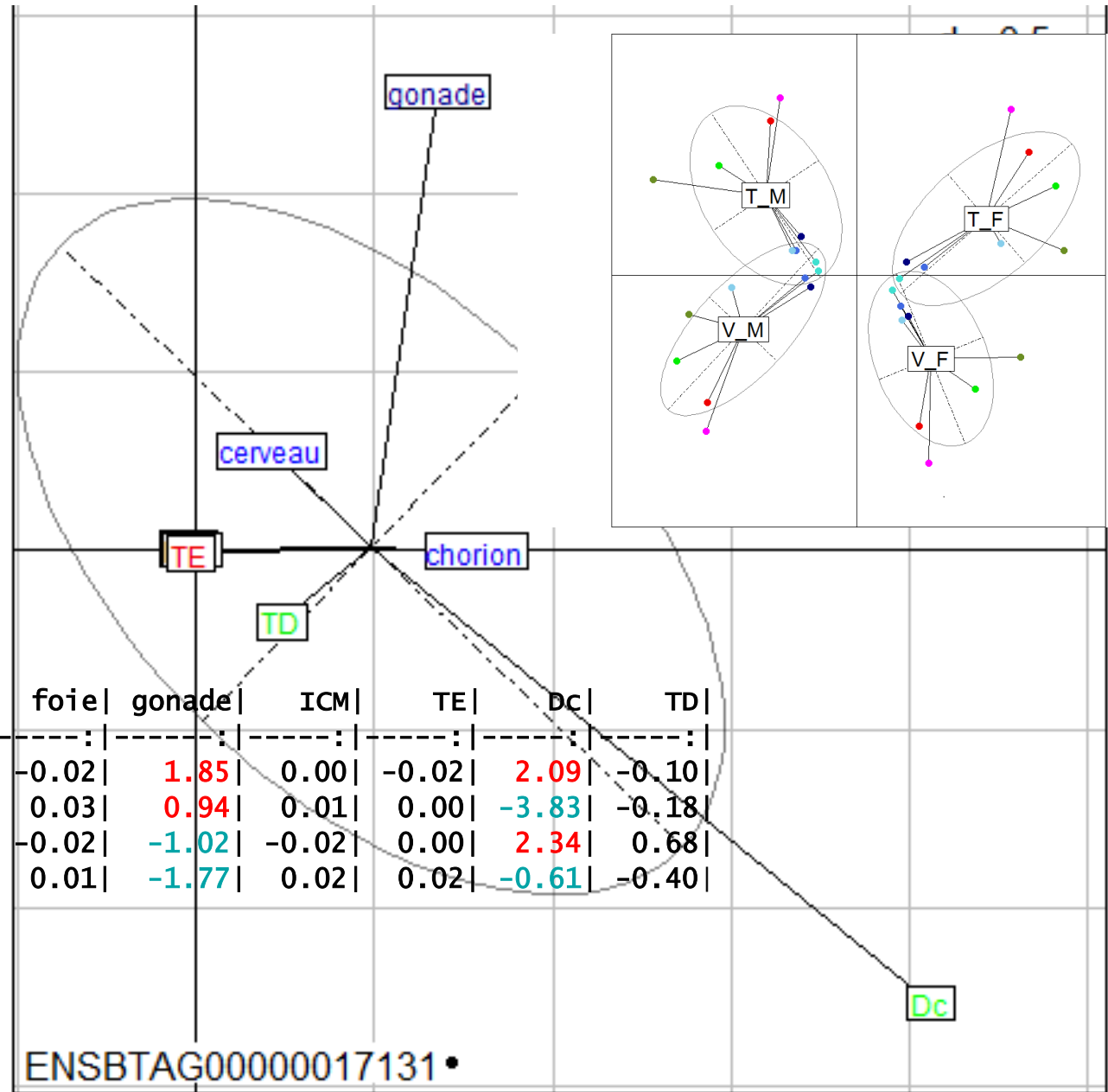
J18: Sexe / Type

J40 : Sexe

Expression d'un gène

En moyenne, surexpression chez les Femelles





Intégration des transcriptomes via l'analyse triadique partielle

- Structuration commune aux 8 transcriptomes
 - Spécificité des tissus
 - « Comportement » des gènes selon les tissus
-
- > Structuration des transcriptomes
 - -> aller plus loin dans la clusterisation des gènes...

Remerciements

Ludivine Laffont
Sylvie Ruffini
Nathalie Peynot
Nathalie Daniel
Vincent Brochard

Catherine Archilla
Anne Aubert Frambourg
Luc Jouneau
Béatrice Mandon-Pépin
Eric Pailhoux

Alice Jouneau
Isabelle Hue
Eugénie Canon
Christophe Richard

Aurélie Bonnet
Daniel Le Bourhis
Olivier Desnoes
L. Le Berre
Pascal Salvetti
Laurent Schibler

Hélène Jammes
Aurélie Chaulot-Talmon
Valérie Gélín
Marjolaine Andre
Geneviève Jolivet

Florence Jaffrézic
Andrea Rau