

**Rapport des travaux de Thèse d'Université d'Angélique Perrillat-Mercerot en vue de délivrer
l'autorisation de soutenance prévue le 22 octobre 2019 pour l'obtention du diplôme de Doctorat de la
Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées de l'Université de Poitiers.**

École Doctorale : Sciences et Ingénierie des Systèmes, Mathématiques, Informatique - SISMI

Secteur de Recherche : Mathématiques et applications

Directeur de Thèse : Professeur Alain Miranville et Professeur Rémy Guillevin.

Titre des travaux

**Modélisation et étude du métabolisme énergétique cérébral. Applications à l'imagerie des gliomes
diffus de bas grade.**

Rapporteur.

Jean-Noël Vallée, MD, PhD, Engineer

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier - CHU Amiens-Picardie – UPJV, 80000 Amiens.

Neuroradiologie Diagnostique & Interventionnelle et Rachis Interventionnel

Habilité à Diriger les Recherches (HDR) en Neurosciences

Docteur en Médecine de Spécialité - Lauréat de la Faculté de Médecine de l'Université Paris Descartes, Paris 5

Diplômé de Radiochirurgie et Radiothérapie Stéréotaxique, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6

Diplômé de Radiologie et Imagerie Médicale, DES de l'Université Paris Descartes, Paris 5

Ancien Interne & Ancien Assistant Chef de Clinique des Hôpitaux de Paris, Université Paris Diderot, Paris 7

3ème Cycle (DEA) de la Faculté des Lettres & Civilisations, Université Lyon 3

2ème Cycle de l'Institut d'Administration des Entreprises (IAE), Université Lyon 3

Docteur en Sciences Physiques, Université Paris 13 Sorbonne Paris-Cité - 2 Brevets Internationaux

Ingénieur INSA/Central - Modélisation mathématique - Lauréat du Prix ACADEMINSA Ingénieur 2000

Préalable. Le Gliome Diffus de Bas Grade (GDBG) est une tumeur du tissu glial de soutien du système nerveux central cérébral, infiltrante, et d'évolution généralement lente et inéluctable vers le glioblastome de pronostic vital défavorable.

Contexte.

Depuis 2012, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers propose un protocole d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) particulier pour la détection, la caractérisation et le suivi des Gliomes Diffus de Bas Grade (GDBG).

Le CHU de Poitiers, dans le cadre du diagnostic et la prise en charge des gliomes de bas grade, dispose d'une configuration exceptionnelle d'une part d'une salle d'imagerie comportant une IRM à haut-champ 7 Tesla et d'autre part d'un bloc opératoire hybride avec l'intégration d'une salle d'imagerie comportant une IRM à haut-champ 3 Tesla.

Depuis 2016, l'équipe DACTIM-MIS (Data Analysis and Computations Through Imaging Modeling- Mathématiques, Imagerie, Santé) du Laboratoire de Mathématiques et Applications (LMA - UMR 7348) de l'Université de Poitiers travaille conjointement avec le CHU de Poitiers et l'équipe ICONES (Images Couleur, mouvement, relief et surface) du laboratoire XLIM (UMR CNRS 7552) sur la recherche en traitement d'image, informatique et mathématiques pour l'amélioration de l'acquisition et de l'interprétation de données cérébrales, en particulier en intégrant la modélisation mathématique.

Ces travaux, s'inscrivant dans la démarche de l'utilisation de la modélisation mathématique pour la compréhension de mécanismes biologiques et médicaux complexes tels que ceux liés au développement tumoral, sont effectués à l'Université de Poitiers, Laboratoire de Mathématiques et Applications (LMA - UMR 7348) au sein de l'équipe DACTIM-MIS.

L'objectif de ce travail de thèse a pour but la compréhension et l'analyse des échanges énergétiques complexes s'effectuant entre les diverses cellules des cerveaux sains ou gliomateux selon une approche par modélisation via des systèmes d'équations des mécanismes énergétiques cérébraux et s'articule autour de trois axes :

- 1- Synthèse de l'apport de la modélisation mathématique dans l'approche des comportements gliomateux, en particulier pour les échanges énergétiques,
- 2- Modélisations en 1D de flux en substrats énergétiques dans le milieu cérébral, analyse et simulations,
- 3- Modélisations en dimension supérieure des échanges en lactate entre neurones et astrocytes, analyse et simulations.

Le document remis est composé de quatre parties : *Contexte biologique et physique*, *Contexte historique*, *Études 1D : des flux locaux à globaux* et *Études avec considérations spatiales*, soit treize chapitres. Après une introduction qui pose la problématique et l'intérêt de l'étude en se basant sur les motivations et approches proposées, les principales contributions et l'organisation du manuscrit, les deux premières parties fournissent un état des lieux biologique, physique et historique des connaissances liées à l'étude des gliomes de bas grade. Les deux dernières parties présentent des approches par modélisation effectuées durant la thèse et découlant des connaissances actuelles. Enfin une conclusion propose un bilan et des perspectives de ces travaux. Les références au manuscrit sont citées dans l'ordre alphabétique et le document se termine par la liste des contributions.

Les travaux de recherche. Méthodologie et applications

Partie 1. Contexte biologique et physique.

Le chapitre 1 *Cartographie cérébrale* est constitué d'un état de l'art conséquent sur la physiologie cérébrale, l'activité neuronale et le rôle des substrats et de l'énergie métabolique. En particulier il présente le substrat à la base de plusieurs études menées dans la thèse : le lactate. Il a pour but de déterminer les connaissances nécessaires à la mise en place de modèles mathématiques adaptés à une réalité biologique sur la base d'un recueil de références et sélection des informations biologiques pertinentes. Ce chapitre introduit de façon cohérente les notions essentielles à la compréhension de la portée des travaux.

Le chapitre 2 *Investigations et acquisitions* présente les fondements de l'IRM et en particulier de la séquence de SRM. Il propose également une étude statistique du lactate chez des patients sains et une comparaison des examens réalisés grâce à l'IRM et la tomодensitométrie. Il a pour but d'expliquer la pertinence du choix de l'IRM comme fournisseur de données à l'étude et d'étudier les variations en heure (3 niveaux), en région (16 niveaux) et en sujet (27 niveaux) des concentrations en lactate sur la base méthodologique d'une étude statistique type ANOVA à trois facteurs pour 1293 données issues de la SRM de patients sains.

Les résultats ont mis en évidence que la variabilité de la concentration du lactate était significativement influencée par le facteur sujet et le facteur région redéfini en deux groupes de régions cérébrales et n'était pas influencée par le facteur heure. L'intégration et l'interaction des 3 niveaux de facteur (sujet, région et heure) aurait mérité d'être explicité dans les conclusions de l'analyse ANOVA, ainsi que la prise en compte du risque alpha à hauteur de 0.01. Lors de la deuxième analyse ANOVA reconsidérant le facteur région à 2 groupes de niveaux, l'inflation du risque alpha ne semble pas avoir été pris en considération ce qui est d'une importance pour la signification des résultats et des conclusions qui en découlent.

Le chapitre 3 *Gliome diffus de bas grade* introduit de façon cohérente les notions essentielles à la compréhension de la portée des travaux tant sur la pathologie des tumeurs cérébrales, la classification, la détection, le suivi clinique, les stratégies thérapeutiques des gliomes diffus de bas grade, que sur les liens entre gliome et mécanismes énergétiques. Il a pour but de déterminer les mécanismes évolutifs des gliomes diffus de bas grade en lien avec le fonctionnement énergétique cérébral, en particulier l'étude des liens entre l'évolution du lactate (de la LDH et des MCTs) et la présence et le développement des gliomes.

Partie 2. Contexte historique.

Le Chapitre 4 *État des lieux historique des connaissances* permet d'expliquer comment l'utilisation des mathématiques s'impose aujourd'hui pour l'optimisation de l'information acquise grâce aux technologies actuelles, et l'intérêt de la modélisation mathématique dans ce cadre donné permettant de repositionner le questionnement au regard de la problématique étudiée.

Le Chapitre 5 *Modélisation biomathématique du gliome* est une revue portant sur la modélisation mathématique : intérêt, concept, modalités, méthodes de validation, limites et applications à l'imagerie des gliomes.

Le Chapitre 6 *Cadre de l'étude* reprend les travaux effectués par Aubert & Costalat sur le métabolisme énergétique cérébral et en particulier sur les flux en lactate. Les résultats des études reliés sont présentés ainsi que les critiques et limites d'une telle modélisation. Ce chapitre permet de comprendre les fondements de la démarche adoptée dans le manuscrit, s'inscrivant dans une continuité de recherche. En particulier les sections "Résultats" et "Critiques et limites" sont détaillées et soutenues par diverses références. Les limites soulignées comme étant dues à des simplifications ne sont pas investiguées dans le reste du manuscrit. Un organigramme apporte une vue aisée sur l'ensemble de la thèse.

Partie 3. Études 1D : *des flux locaux à globaux.*

Le Chapitre 7 *Échanges locaux entre cellule et sang* présente l'étude d'un modèle proposé initialement par Aubert et Costalat. Ce modèle local se base sur l'étude des flux de lactate via la Barrière Hémato- Encéphalique (BHE) entre une cellule et le sang. Après avoir présenté le modèle sous forme de flux, donné les équations du système lent-rapide choisi et fourni les indices de Sobol reliés, deux études analytiques sont réalisées, l'une portant sur la dynamique globale ($\# > 0$) et l'autre sur la dynamique limite ($\# = 0$). Des simulations sont effectuées et comparées à des données in vivo. L'objectif est de comprendre la dynamique du lactate entre une cellule et le sang, d'étudier l'influence des paramètres du modèle (en particulier J et $\#$), et d'établir des comparaisons avec des données in vivo sur la base méthodologique d'étude des indices de Sobol d'ordre 1 reliés au modèle, d'étude analytique (existence, unicité, bornes pour les solutions) du système de deux EDOs, d'étude asymptotique, d'étude comparative des trajectoires des deux systèmes (calculs et simulations), et d'ajustement non-linéaire des simulations sur des données issues de la SRM. Les résultats ont mis en évidence l'existence, de l'unicité et de bornes pertinentes pour les solutions pouvant être vues comme des domaines de viabilité de la cellule, et un fort impact du paramètre J qui définit deux types de dynamiques possibles : l'une où les concentrations en lactate sanguin et cellulaire sont maîtrisées et présentent un état d'équilibre, l'autre où la concentration en lactate cellulaire n'a pas l'épuration nécessaire et peut croître sans limite impliquant la mort de la cellule. L'impact du paramètre J permet sur le plan biologique d'entrevoir des perspectives thérapeutiques innovantes. Les résultats ont montré par ailleurs peu d'impact du paramètre $\#$ et calcul de la variation attendue des trajectoires en fonction de la variation de ce paramètre.

Ces résultats sont complémentaires des études précédentes permettant d'avoir un point de vue nouveau sur l'étude des systèmes lent-rapides. La concordance avec les données médicales est satisfaisante bien que la limite de l'étude et comme pour la suite des travaux soit le manque de données patient.

Le chapitre 8 *Dynamique globale et croissance tumorale* présente une nouvelle extension du modèle présenté au chapitre précédent. En plus du lactate, sont également considérés le glucose et l'oxygène. On ne regarde plus les échanges locaux entre une cellule et le capillaire adjacent mais les échanges globaux entre des populations de cellules (astrocytes, neurones et cellules gliomateuses) et l'ensemble du réseau sanguin. La croissance des diverses populations de cellule est aussi suivie. Le système de 17 EDOs est présenté, l'étude analytique est faite et des simulations sont proposées. Ces travaux ont pour but de comprendre les dynamiques en substrats dans le cerveau sain et gliomateux, de s'affranchir du paramètre J du chapitre précédent qui pourrait être vu comme un terme de forçage, de comprendre comment la présence d'une tumeur modifie les concentrations en substrats attendues pour chaque variété de cellules, et de mettre un lien entre quantité de substrat disponible et croissance d'une population cellulaire. Sur le plan méthodologique, il s'agit d'une étude analytique (existence, unicité, bornes pour les solutions) du système de dix-sept EDOs, d'une étude comparative des évolutions attendues avec et sans présence d'une population gliomateuse grâce à des simulations et analyse des résultats en fonction des données de la littérature, et d'une étude de l'impact d'une population gliomateuse capable de s'adapter aux substrats disponibles grâce à des simulations. Les résultats, accord avec les données de la littérature, mettent en évidence lactate comme un substrat particulier dans le développement gliomateux : unique substrat ne possédant pas de borne supérieure due à la mécanique du système et substrats subissant les plus fortes variations lors du développement d'un gliome. La mise en place d'un modèle plus accessible mathématiquement assure la pertinence de l'approche et des hypothèses de travail. Les résultats, en accord avec ceux obtenus grâce à des modèles plus complexes, ouvrent des perspectives thérapeutiques. La non-présence des oligodendrocytes et de la microglie et la non prise en compte de la néoangiogenèse posent la question de la limite de validité temporelle du modèle.

Le Chapitre 9 *Cycle glutamate/glutamine* porte sur l'étude d'un modèle pour le suivi de la dynamique du cycle glutamate/glutamine entre un astrocyte et un neurone. Ce système de cinq équations possède un retard (EDR). Une étude analytique est effectuée (existence, unicité, borne), une étude asymptotique est donnée sous couvert de stabilisation des flux externes et les données obtenues sont comparées à des données standard de la littérature.

Ces travaux ont pour but de comprendre le fonctionnement du cycle glutamate/glutamine pour pouvoir, dans un second temps, le coupler avec le cycle TCA et d'objectiver ses dérives dans des conditions pathologiques. Sur le plan méthodologique, il s'agit d'une étude analytique (existence, unicité, bornes pour les solutions) du système initial et du système avec retard, d'une étude asymptotique, de simulations en fonctionnement normal et pathologique et de confrontation des résultats aux données de la littérature. Les résultats montrent l'approche des fluctuations en glutamate et glutamine dans le cerveau humain pouvant en partie expliquer la fluctuation des mesures proposées dans la littérature, la mise en avant d'un équivalent des phases de dépolarisation, de repolarisation et d'hyperpolarisation de l'axone pour la concentration en glutamate extracellulaire. Lors de demandes répétées, le modèle explique l'accumulation du glutamate dans le milieu extracellulaire provoquant la saturation des récepteurs du neurone postsynaptique et montre une accumulation de glutamine dans l'astrocyte. Des questions d'ordre biologiques se posent notamment celle portant la toxicité de l'accumulation de glutamine dans les astrocytes, à confronter aux données de suivi du glutamate in vivo.

Le chapitre 10 *Sur des cycles porteurs* présente un bilan des liens entre cycle TCA et cycle glutamate/glutamine basé sur des faits biologiques référencés et des modélisations mathématiques déjà proposées. Ces travaux ont pour but d'étudier les liens entre le lactate et le cycle TCA et le cycle glutamate/glutamine sur la base méthodologique d'une revue de la littérature et la critique des modèles déjà proposés en ce sens.

Partie 4. Études avec considérations spatiales.

Le chapitre 11 *Échanges locaux avec diffusion* porte sur l'étude du modèle proposé au chapitre 7 en dimension supérieure. Ce modèle local se base sur l'étude des flux lactate via la BHE entre une cellule et le sang en considérant une possible diffusion des concentrations en présence. Le système d'EDP résultant est de type réaction-diffusion. Il est démontré l'existence et l'unicité de solutions positives de ce système de réaction-diffusion et l'existence des bornes L^{fini} pour ces solutions et des résultats de stabilité pour l'unique état d'équilibre. Ces résultats prouvent que le système réagit globalement comme celui présenté au chapitre 7. Des simulations viennent appuyer les résultats analytiques. Ces travaux ont pour but de montrer le bon comportement du système local suivant une loi de symport (chapitre 7) lorsque regardé en dimension supérieur et de conforter son utilisation pour la modélisation de flux en substrats en dimension 2 et 3. Sur le plan méthodologique, il s'agit d'une étude analytique (existence, unicité, bornes pour les solutions) du système de deux EDPs, d'une étude asymptotique, et de simulations en 2D. Les résultats objectivent un "Bon comportement" du systèmes d'EDPs au sens où les résultats sont semblables à ceux obtenus pour le système d'EDOs. Cela montre que le problème reste bien posé même en dimension supérieure. Ces résultats mettent en évidence des similitudes entre le système d'EDOs et le système EDPs type réaction-diffusion correspondant, avec pour limites le manque de comparaison des systèmes globaux et limites, au moins en simulations et le manque de comparaison à des mapping de concentration en lactate issus de l'IRM cérébrale.

Le chapitre 12 *Échanges locaux avec considérations géométriques* porte sur l'étude du modèle proposé au chapitre 7 en dimension supérieure avec une complexification géométrique non-présente dans le chapitre précédent. Le système d'EDPs résultant est de type réaction-diffusion-advection et possède trois compartiments. Des démonstrations pour l'unicité de solutions positives de ce système sont données. Ces travaux ont pour but de montrer le bon comportement du système local suivant une loi de symport (chapitre 7) lorsque regardé en dimension supérieure avec des considérations géométriques plus proches de la réalité et de conforter son utilisation pour la modélisation de flux en substrats en dimension 2 et 3. Il s'agit d'une modélisation plus adaptée à la réalité biologique avec trois compartiments et des conditions de bords non-usuelle sur la base méthodologique d'une étude analytique partielle (unicité et positivité des solutions) du système de six EDPs. Il s'agit d'une étude partielle mais novatrice et intéressante pour des échanges en dimension supérieure avec nouvelle approche pour la modélisation des interfaces.

Le chapitre 13 *Considérations géométriques et mécaniques* présente un bilan résultats de la partie 4 et l'intérêt de la prise en compte de la matrice extracellulaire pour des études futures. Ces travaux ont pour but d'étudier d'une part les liens entre matrice extracellulaire, tumeur et substrats sur la base des données de la littérature, et de la critique des modèles déjà proposés en ce sens et d'autre part l'intérêt des équations de type Cahn-Hilliard dans l'approche mécanique des dynamiques tumorales.

En somme.

Ces travaux démontrent la dynamique synergique d'une collaboration entre les équipes scientifiques DACTIM-MIS du Laboratoire de Mathématiques et Applications (LMA - UMR 7348) de l'Université de Poitiers, le CHU de Poitiers et l'équipe ICONES du laboratoire XLIM (UMR CNRS 7552).

Le manuscrit est de bonne qualité rédactionnelle, aisé dans sa lecture et compréhension et cohérent dans sa structure. Les références au document remis sont conformes et appropriées aux données récentes de la littérature scientifiques.

Les deux premières parties du manuscrit présentent les états de l'art biologique et historique de la problématique. La troisième partie propose une complexification croissante en nombre d'acteurs de l'approche en EDOs/EDRs de cycles liés au métabolisme énergétique, cette partie est toujours en cours d'étude et implique maintenant un laboratoire spécialisé dans les transports ioniques. La quatrième partie propose une complexification en termes d'espace (dimension supérieur et considérations plus géométriques), cette partie est toujours en cours d'étude et implique maintenant des départements de mathématiques européens. Du côté mathématique, on soulignera la diversité des approches proposées ici passant des statistiques (tests statistiques, indices de Sobol), aux EDOs, aux EDPs et aux EDRs. Pour les systèmes d'équations, l'analyse n'est pas triviale et nécessite une investigation la plupart du temps. Ainsi chaque problématique trouve sa méthodologie.

Il s'agit de travaux originaux intéressants et novateurs ouvrant des perspectives très utiles au service des patients.

Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications et communications scientifiques nationales et internationales.

En conclusion, ce travail de recherche est de bonne qualité à la fois dans la forme et le fond au regard de sa valeur scientifique.

Je porte en conséquence **un avis très favorable à l'autorisation de la soutenance** de la thèse de Angélique Perrillat-Mercerot en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat de l'Université de Poitiers.

Fait à Paris, le 23 septembre 2019

Professeur Jean-Noël Vallée, MD, PhD, Engineer

