



Talence, le 17 septembre 2019

Rapport sur le manuscrit d'Angelique Perrillat-Mercerot, ayant pour sujet

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

Le manuscrit sur lequel porte ce rapport fait environ 260 pages. Il est composé de 3 parties et une dizaine de chapitres. Globalement le manuscrit est bien écrit et la lecture fluide. Les travaux présentés ont donné lieu à 5 publications et 2 articles soumis, ce qui est peu courant pour une thèse et démontre sa qualité.

Après un préambule présentant rapidement les principales contributions de la thèse, le manuscrit débute par une longue introduction décrivant le contexte des recherches. Ce travail introductif, d'une longueur peu commune, est fouillé et agréable à lire même si un certain nombre d'informations ne sont pas directement utiles aux travaux. L'étude 2.3 sur la cohorte de patients sains aurait méritée d'être un peu plus mise en valeur. L'exposé des contributions d'A. Perrillat-Mercerot commence donc essentiellement à la partie 3, chapitre 7.

Étude 1D des flux en substrats

Cette partie regroupe 4 chapitres et s'intéresse à des modèles 1D d'échanges de substrats entre différentes entités. Le dernier chapitre de cette partie recontextualise les travaux et conclut la partie 3.

Le modèle présenté dans le chapitre 7 décrit les échanges de lactate entre le sang et une cellule. Ce modèle est issu de la thèse d'Agnès Aubert, il s'agit ici d'étudier la sensibilité de ses paramètres et d'en faire une étude mathématique 1D. Ces points n'avaient pas été abordés dans la thèse susmentionnée. Le rapport du volume capillaire sur le volume cellulaire est supposé petit et contrôlé par un paramètre epsilon dont on étudie aussi l'influence. Le système consiste en deux équations différentielles ordinaires non linéaires couplées décrivant la concentration en lactate dans les deux compartiments. L'étude de sensibilité est classique et utilise les indices de Sobol. Le chapitre se poursuit alors par l'étude du caractère bien posé et des équilibres du modèle dans les cas $\epsilon > 0$ et $\epsilon = 0$. L'analyse est habilement menée. Des simulations numériques sont ensuite réalisées (à l'aide de Matlab, la méthode numérique n'est pas décrite) et permettent de visualiser de façon convaincante

l'influence des paramètres d'intérêt. Le chapitre se termine par une application rapide à des données patients en appliquant le modèle local à des données sur la partie gliomateuse des cinq patients. Le modèle est ajusté à la main. Il s'agit plutôt d'une illustration que d'une validation du modèle.

Le chapitre 8 propose un modèle plus global décrivant les flux de lactate, oxygène et glucose entre 3 populations cellulaires (astrocytes, neurones et cellules gliomateuses) et le sang. Avec des justifications biologiques convaincantes, un modèle basé sur un système de 17 EDO (et 47 paramètres) est dérivé. Le métabolisme énergétique joue en particulier sur la croissance tumorale. Le modèle est alors étudié analytiquement pour montrer son caractère bien posé, puis identifier des bornes sur les solutions. L'analyse est clairement décrite. Suivent des simulations numériques sous Matlab qui montrent que le modèle peut reproduire un certain nombre de comportements biologiques attendus.

Le chapitre 9 étudie le cycle glutamate/glutamine entre un astrocyte et un neurone. Comme dans tout le reste du manuscrit, le modèle est soigneusement dérivé en prenant en compte la biologie tout en ne le complexifiant pas plus que de nécessaire. Le modèle décrivant les concentrations de glutamate et glutamine dans les différents compartiments consiste en 5 EDO à retard (le relai neuronal n'est pas immédiat). Suit une étude analytique du caractère bien posé, de bornes sur les solutions et du comportement asymptotique. À l'aide de valeurs des paramètres tirés de la littérature, le modèle est ensuite simulé dans différentes configurations intéressantes.

Si le soin apporté à la pertinence biologique des modèles est très important (et exceptionnel dans une thèse de mathématiques), la complexité des modèles et le manque de données - comme le reconnaît l'auteure - limite malheureusement leur validation réelle. L'application concrète à l'imagerie des gliomes est lointaine. L'identifiabilité des paramètres aurait pu être étudiée.

Études spatiales

Cette partie est constituée de 3 chapitres et décrit des études en rajoutant l'espace aux modèles. Le chapitre 11 décrit l'extension du modèle sur le lactate en prenant en compte sa variabilité spatiale dans le sang et les cellules. Concrètement il s'agit de rajouter un terme de diffusion (à coefficient constant) aux équations avec de conditions aux limites de type Neuman homogène. Ce chapitre montre en particulier, l'existence, l'unicité de solutions positives de bornes et étudie la stabilité de l'équilibre. L'analyse est rigoureusement menée. Des simulations 2d illustratrices sur un carré sont ensuite présentées. Le chapitre 12 améliore le modèle précédent en considérant une zone d'échange plus réaliste. Il n'y a pas cette fois de simulation numérique du modèle. Ces

deux chapitres ont plutôt un intérêt pour l'analyse mathématique que du point de vue biologique, les démonstrations sont convaincantes. Le chapitre suivant récapitule les résultats et présentent quelques perspectives des travaux.

Conclusion générale

Dans ce manuscrit, A. Perrillat-Mercerot présente un ensemble d'excellents résultats portant sur le développement et l'analyse mathématique de modèles du métabolisme cérébral. Il s'agit de recherche réellement interdisciplinaire qui nécessite un large spectre de compétences. L'analyse mathématique est menée avec une grande habilité et l'intégration des connaissances biologiques dans les modèles est impressionnante (et a nécessité un investissement certain de l'auteure). *En conséquence, sans aucune réserve, je déclare que la thèse d'Angélique Perrillat-Mercerot d'être soutenue et le manuscrit reproduit en l'état.*

Olivier Saut
Directeur de Recherche CNRS

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'S' followed by a horizontal line and a loop.