

PROPOSITION DE SUJET POUR UN CONTRAT DOCTORAL

Laboratoire LaSIE
Titre de la thèse Modélisation mathématique et numérique de la croissance des gliomes basée sur des données <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>
Direction de la thèse directeur·trice·s (grade, HDR) et éventuels co-directeur·trice·s Laurence Cherfils, MCF-HDR et Cyrille Allery, PR
Adéquation scientifique avec les priorités de l'établissement Le sujet a pour but de développer un modèle biomathématique et des outils numériques pour lutter contre la croissance des tumeurs cérébrales. Il s'inscrit dans les thématiques du réseau de recherche Oncosphère, regroupant l'ensemble de la recherche en cancérologie de la région Nouvelle Aquitaine, dans laquelle La Rochelle Université est impliquée.
Descriptif du sujet (enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...) Les gliomes représentent 80 % de toutes les tumeurs cérébrales malignes. Si la radiothérapie et la chimiothérapie restent les thérapies de choix, elles ne sont pas suffisamment efficaces pour éviter les récurrences et entraînent plusieurs effets secondaires indésirables. Il est donc nécessaire d'améliorer les traitements. Depuis peu, le rôle du lactate en tant que substrat important pour soutenir la croissance tumorale fait consensus, suggérant que le contrôle de la production de lactate par la tumeur elle-même pourrait être une option thérapeutique efficace, en particulier en combinaison avec la chimiothérapie standard. Le glutamate, neurotransmetteur stimulant la production de lactate, apparaît également comme un métabolite essentiel. Le lactate et le glutamate peuvent être identifiés et quantifiés par MRSpectroscopie au moment de la réalisation d'images de la tumeur par IRM. Ce projet de thèse s'inscrit dans la continuité d'une première thèse sur la modélisation de la croissance des gliomes [1], soutenue en novembre 2023 à La Rochelle université. Un premier modèle gliome/ lactate avait alors été introduit et des simulations représentant plusieurs stratégies thérapeutiques effectuées (cf. [1], [2]). Les résultats étaient très encourageants. Néanmoins, faute de données (métaboliques et de tumeurs) réelles suffisantes, la calibration du modèle à des patients du CHU de Poitiers n'avait pu être effectuée que partiellement. De plus, ce premier modèle était limité : il ne prenait pas en compte les évolutions de concentration de glutamate, ni la localisation de la tumeur et sa diffusion anisotropique à l'intérieur du cerveau dont la géométrie est extrêmement complexe. L'objectif de cette thèse est de produire un nouveau modèle mathématique d'équations aux dérivées partielles, qui limite autant que possible les évolutions et les interactions entre le gliome, le lactate et le glutamate dans le cerveau d'un patient malade, et qui prend en compte de manière plus réaliste toutes les limitations précédemment citées. Ce modèle devra ensuite être validé mathématiquement et numériquement. Il permettra alors d'envisager une approche différente des traitements pour des patients atteints de gliome, utilisant la complémentarité entre les simulations numériques et des

données cliniques des patients. Le but final est de prédire l'évolution du gliome suivant différentes thérapies et protocoles d'administration, et de déterminer à l'avance les meilleurs traitements et dosages correspondant à chaque patient.

La première partie de la thèse consistera à interagir avec les collègues biologistes (laboratoire IBGC et CHU de Poitiers) afin d'écrire le modèle couplé gliome/ lactate / glutamate. Il faudra ensuite effectuer l'analyse mathématique du modèle, afin de valider le caractère bien posé des équations, ainsi que l'analyse numérique des schémas qui seront utilisés lors des simulations (consistance, stabilité...).

La deuxième partie de la thèse consistera à l'identification des paramètres du modèle (calibration) à l'aide de données réelles.

- La calibration du modèle sera tout d'abord effectuée sur des modèles simplifiés, grâce à des données *in vitro* d'échanges entre neurones et gliomes, puis *in vivo* sur un modèle d'animal porteur d'un gliome (fournies par des collègues du laboratoire IBGC de l'université de Bordeaux). Cela permettra de s'affranchir des difficultés liées à la géométrie complexe du cerveau humain, et de disposer à la fois de données « sans traitement » et « avec traitement » afin de pouvoir valider numériquement le modèle.
- Dans un second temps, le modèle sera calibré avec des données issues d'une cohorte de patients atteints d'un gliome (fournies par le CHU de Poitiers). Aux difficultés liées à la géométrie du cerveau et à l'anisotropie de la diffusion de la tumeur, se rajoute le problème des temps de calculs très élevés lors des simulations. Pour y remédier nous envisageons d'utiliser des méthodes de réduction de modèles basées sur la POD (Proper Orthogonal Decomposition).

[1] H. Raad, Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale, thèse de La Rochelle Université, 2023.

[2] H. Raad, C. Allery, L. Cherfils, C. Guillevin, A. Miranville, T. Sookiew, L. Pellerin, R. Guillevin, *Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels*, AIMS Mathematics, 9 (3): 5250-5268, 2024

Master(s) potentiel(s) de provenance du doctorant (préciser si le doctorant peut provenir d'un master de l'établissement)

Le candidat devra être diplômé d'un master de mathématiques appliquées avec une spécialité EDP et Analyse Numérique.

Contexte partenarial (cotutelle internationale, EU-CONEXUS, partenariat avec un autre laboratoire, une entreprise...)

Cette thèse nécessitera une collaboration étroite avec le laboratoire IBGC de l'université de Bordeaux, ainsi que le CHU de Poitiers.

Impacts (scientifiques, technologiques, socio-économiques, environnementaux, sociétaux...)

Les applications concernent les enjeux socio-économiques d'aide personnalisée au diagnostic et au suivi thérapeutique des patients porteurs d'un gliome. Cette tumeur du système nerveux central est la deuxième cause de mortalité chez les personnes de 20 à 40 ans. On dénombre environ 3000 nouveaux cas par an, avec une survie de 10 ans (pour les gliomes de bas grade) à 20 mois (gliomes de haut grade, glioblastomes). Il est donc capital d'améliorer l'efficacité des traitements pour les gliomes.

Cette thèse s'inscrit dans cette démarche. En effet les modèles mathématiques et numériques qui y seront développés permettront de mieux comprendre et prédire l'évolution de la tumeur et par suite de quantifier le traitement nécessaire pour contrôler la croissance tumorale.

Programme de travail du doctorant (*tâches confiées au doctorant*)

Les tâches confiées au doctorant seront multiples : bibliographie (autant du point de vue biologie que des mathématiques) , interactions avec nos collaborateurs du CHU de Poitiers et de l'université de Bordeaux, modélisation mathématique pour la prise en compte du glutamate dans le modèle de croissance tumorale, étude mathématique du système d'équations couplées obtenues, calibration du modèle avec des données *in vitro* et *in vivo*, simulations de la croissance de gliomes pour des patients du CHU de Poitiers, interprétation des résultats.

Calendrier de réalisation

- Bibliographie, nouveau modèle avec l'ajout de l'équation pour le glutamate, analyse mathématique du modèle, analyse numérique des schémas de discrétisation (stabilité, consistance), (*1ère année*)
- Calibration et validation du modèle sur des données *in vitro*, puis sur des données *in vivo* (*2ème année*)
- Simulations de croissance tumorale et tests thérapeutiques pour des patients atteints de gliome, interprétation des résultats et rédaction de la thèse (*3ème année*)

Accompagnement du doctorant / Fonctionnement de la thèse (*accompagnement humain, matériel, financier, en particulier pour la prise en charge du fonctionnement de la thèse et des dépenses associées*)

Le doctorant sera accompagné par les moyens apportés par le laboratoire LaSIE. Il bénéficiera de l'achat d'un ordinateur portable et des moyens de calcul déployés au LaSIE. Ses missions seront en prises en charge par l'équipe M2N du LaSIE.