THÈSE

pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées
Diplôme National - Arrêté du 25 Mai 2016

Ecole Doctorale : Sciences et Ingénierie des Systèmes, Mathématiques, Informatique - SISMI
Secteur de Recherche : Mathématiques et applications

Présentée par :

Angélique PERRILLAT-MERCEROT

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

Directeurs de Thèse :
Alain MIRANVILLE
Rémy GUILLEVIN

Soutenue le 22 octobre 2019

Devant la Commission d'Examen

JURY

Rémy GUILLEVIN, PU-PH, Université de Poitiers ..... Directeur

Alain MIRANVILLE, Professeur, Université de Poitiers ..... Directeur

Olivier SAUT, Directeur de recherche, Université de Bordeaux - Inria ..... Rapporteur

Jean-Noël VALLÉE, PU-PH, Université de Picardie Jules Verne ..... Rapporteur

Frédérique CLÉMENT, Directrice de recherche, Université Paris-Saclay - Inria .... Examinatrice

Jacques DEMONGEOT, PU-PH émérite, Université de Grenoble Alpes ..... Examinateur

Jean-Pierre FRANÇOISE, Professeur, Université Pierre et Marie Curie ..... Examinateur

Luc PELLERIN, Professeur, Université de Poitiers ..... Examinateur

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Résumé :

Modélisation et étude du métabolisme énergétique cérébral.

Applications à l'imagerie des gliomes diffus de bas grade.

Résumé

Tout ce qui vit, naît, se nourrit, se reproduit et meurt. Pour le cerveau, la question se complexifie car à la survie des neurones s'ajoute le coût de l'activité cérébrale. La question de la gestion énergétique pour les neurones est particulière car les cellules de notre cerveau évoluent de manière concertée et non par compétition. On sait avec l'imagerie médicale que l'usine neuronale ne fonctionne pas uniquement grâce au glucose ; elle utilise d'autres apports énergétiques tels que le lactate ou le glutamate pour soutenir sa production.

Lorsqu'une tumeur apparaît, elle change le métabolisme énergétique pour survivre et soutenir sa propre croissance. En particulier, les cellules cancéreuses se fournissent en lactate et choisissent leur substrat préféré en fonction de l'oxygène disponible. La modélisation mathématique des substrats énergétiques est un outil de choix pour décrire et prédire de tels flux. Coupler ces modèles à des données issues de l'IRM et de la SRM permet d'améliorer la prise en charge du patient présentant un gliome.

Cette thèse propose l'approche de plusieurs dynamiques en substrat dans le cerveau sain et gliomateux en se basant sur des systèmes d'équations : échanges locaux en lactate (EDO, système lent-rapide), échanges globaux en substrats (EDO), cycle glutamate/glutamine (EDR) et échanges en lactate en dimensions supérieures (EDP). Ces modèles sont expliqués, décrits grâce aux mathématiques et permettent l'élaboration de simulations ajustées selon des données patient ou issues de la littérature.

L'énergie est nécessaire au maintien de la vie. Mais si votre voisin consomme une partie de vos ressources, pouvez-vous encore espérer survivre ?

Mots clés :

Cerveau, Gliome, Métabolisme énergétique, Substrats, Lactate, Spectroscopie par résonance magnétique (SRM), Imagerie par résonance magnétique (IRM), Modélisation, Équations différentielles, Système lent-rapide.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Abstract :

Modeling and analysis of the energetic cerebral metabolism.

Applications to medical imaging of low-grade glioma.

Abstract

Everything that lives is born, eats, reproduces and dies. For the brain, the question is more complex because neurons have to survive and to support brain activity. Energy management is also particular because brain cells evolve together with no competition. Thanks to medical imaging, we know that neurons do not consume only glucose. They can use others energetic substrates such as lactate and glutamate as a power source. When a tumor appears, it changes the energetic metabolism to survive and support its own growth. In particular, cancer cells like to consume lactate. They also choose their favorite substrate based on the available oxygen.

Modeling of energy substrates is useful to describe and predict energetic kinetics and changes. Mathematical models could get with clinical and medical results to describe, explain or predict low grade glioma dynamics. They can help to characterize and quantify a tumor evolution, then leading to improve their therapeutical management. Exchanges between mathematics and MRI (and MRS) enable to get accurate data and to build suitable mathematical models.

This thesis deals with several approaches of substrates dynamics in healthy and gliomatous brains. These researches are based on systems of equations. We model local lactate exchanges (ODE, fast-slow systems), global substrates exchanges (ODE), glutamate/glutamine cycle (RDE) and local lactate exchanges in higher dimensions (PDE). We describe, analyze and give simulations of these models. Simulations are fitted on patient MRI data or literature data.

Energy is necessary to live. But if your neighbor consumes a part of your resources, can you still survive ?

Keywords :

Brain, glioma, energetic metabolism, substrates, lactate, magnetic resonance spectroscopy (MRS), Magnetic Resonance imaging (MRI), modeling, equations, fast-slow system

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Riassunto :

Modellizzazione e analisi del metabolismo energetico del cervello. Applicazioni alle lastre mediche del glioma diffuso di basso grado.

Riassunto

Tutto ciò che vive nasce, si nutre, si riproduce e muore. Per il cervello, la questione è più complessa perché i neuroni devono sopravvivere e sostenere l'attività cerebrale. La gestione energetica cerebrale è particolare anche perché le cellule cerebrali evolvono insieme, senza concorrenza. Inoltre, grazie alle immagini mediche, sappiamo che i neuroni non consumano solo del glucosio ma usano altri substrati energetici come il lattato o il glutammato.

Quando un tumore si stabilisce, cambia il metabolismo energetico del cervello per sopravvivere e sostenere la propria crescita. In particolare, cellule tumorali consumano del lattato e scelgono il loro substrato preferito basandosi all'ossigeno disponibile.

La matematica, e in particolare l'elaborazione di modelli matematici può aiutarci a ottimizzare i dati disponibili, che possono essere, di volta in volta, delle proprietà cellulare o delle lastre MRI o MRS. La modellizzazione dei substrati energetici potrebbe descrivere, spiegare o prevedere le dinamiche energetiche nel cervello.

Questa tesi tratta di diversi approcci della dinamica dei substrati nei cervelli sani e gliomatosi. Queste ricerche si basano su sistemi di equazioni. Modellizziamo scambi locali di lattato (ODE, sistemi fast-slow), scambi globali di substrati (ODE), ciclo glutammato/glutammina (RDE) e scambi locali di lattato in dimensioni superiori (PDE). Descriviamo, analizziamo e diamo simulazioni di questi modelli. Le simulazioni sono adeguate su dati MRI paziente o dati di letteratura.

Per vivere, l'energia è una necessità. Ma se i Suoi vicini consumassero le Sue risorse, riuscirebbe ancora a sopravvivere ?

Parole chiave :

Cervello, glioma, metabolismo energetico, substrati, latatto, magnetic resonance spectroscopy (MRS), Magnetic Resonance imaging (MRI), modellizzazione, equazioni, fast-slow systemi

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remerciements

Les remerciements constituent une étape difficile et pourtant importante du manuscrit de thèse. En effet il aurait été impossible de mener à bien un tel travail sans le soutien, la générosité, la bonne humeur et l'ouverture d'esprit de personnes d'origine et de formation différentes. J'aimerais donc dans un premier temps remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu échanger, même succinctement durant cette thèse, possédant ces qualités. A vous je dois l'hétéroclite diversité des thèmes abordés durant ma thèse.

Pour commencer, merci à Olivier SAUT et Jean-Noël VALLEE qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse et dont la relecture attentive n'a fait qu'améliorer ce manuscrit. Tout comme eux, merci à Frédérique CLEMENT, Jacques DEMONGEOT, Jean-Pierre FRANCOISE et Luc PELLERIN d'avoir accepté de prendre part à ce jury et d'évaluer ce travail. Toute ma gratitude va également à Nicolas BOURMEYSTER et Anne-Karine BOUZIER-SORE qui sont les membres non-officiels de ce jury.

Je tiens à remercier mes directeurs de thèse, Alain MIRANVILLE et Rémy GUILLEVIN pour leurs qualités humaines exemplaires et pour m'avoir accordé leur confiance, leur bienveillance et leur soutien. En particulier, merci à Alain pour sa disponibilité, sa bonne humeur ainsi que ses relectures qui ne connaissent pas de limite et merci à Rémy pour son intégrité, les nombreuses opportunités qu'il a pu m'offrir et pour ses recommandations littéraires, historiques ou culturelles.

Une mention spéciale pour Nicolas BOURMEYSTER, qui a été mon troisième co-directeur de thèse. Merci à toi pour avoir partagé ton savoir, subi (en gardant le sourire) les aberrations biologiques que j'ai pu écrire et travaillé avec nous à l'amélioration de cette thématique de recherche. Merci à Mathieu NAUDIN, pour son accueil, sa volonté communicative, son altruisme et son aide au laboratoire et en dehors. Merci à Paul DEQUIDT pour nos projets divers et nos moments d'absurde partagés mais aussi pour avoir griffé quelques pages. Je remercie également Carole GUILLEVIN qui a pu me guider sur certains points techniques de l'IRM. Toute ma reconnaissance va à Ludovic BLANCHARD pour sa gentillesse, sa bonté et son soutien. Une pensée pour Alexandre FENNETEAU qui a déjà bien trouvé sa place dans cette fine équipe. Comment regarder cette équipe sans se rappeler les travaux initiés par Agnès AUBERT et Robert COSTALAT qui nous réunissent aujourd'hui, merci à eux.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

J'aimerais exprimer toute ma gratitude aux membres permanents du LMA qui ont pu m'accueillir durant ces trois années. Merci à Jocelyne ATTAB FAZILLEAU pour son œil affûté sur mes créations, tous ces projets que l'on a mené à bien ensemble et sa tolérance face à mes maniaqueries. Merci à Laurence DI POI pour son dynamisme et sa passion. Merci à Pierre-Yves LOUIS pour son aide avec la communication et toutes les possibilités qui en ont découlées. Merci à Morgan PIERRE et Julien DAMBRINE grâce à qui j'ai pu présenter à une conférence de l'AIMS et avec qui j'espère avoir d'autres projets. Merci à Farida ENIKEEVA pour sa relecture attentive des parties statistiques présentées ici. Merci aux personnes impliquées dans l'école doctorale : Samuel BOISSIERE et Alicia LECESVE de m'avoir soutenue comme représentante des doctorants et, en restant dans la thématique de l'ED, merci à François BATY-SOREL pour ses formations et tout ce qu'il fait pour les doctorants. Enfin un grand merci aux BIATSS de l'équipe : Jocelyne encore une fois, Benoit METROT, Nathalie MONGIN, Brigitte BRAULT, Philippe AUGUSTIN et Myriam ANDRE. Merci également à Christophe ROUILLON, à son dévouement pour les élèves (on l'aura ce café !), à Janine MORISSET qui a bien été la seul à se lever plus tôt que moi mais toujours avec le sourire et à Sophie HARDOUIN qui ne s'est jamais plaint de trop me connaitre. Leur travail n'est pas toujours reconnu à leur juste valeur mais nous est pourtant essentiel. Merci pour votre aide multi-support.

Toute ma gratitude va également aux personnes impliquées dans les échanges que j'ai pu avoir avec les départements de mathématiques de Pavie et de Milan. Merci à Alessandra SARTI et Christine FERNANDEZ-MALOIGNE de m'avoir soutenue lors des démarches administratives et financières. Grazie ai dipartimenti di matematica da Pavia e Milano di avermi accogliata. In particolare grazie a Abramo AGOSTI, Maurizio GRASSELLI, Elisabetta ROCCA e Pasquale CIARLETTA. Mi hanno sempre voluta bene e sono stati disposti ad aiutarmi e darmi consigli utili quando ne avevo bisogno. Grazie a loro di avere tollerato i miei errori (non solo quelli in italiano !).

I am very grateful to the GDR Mamovie, to the Laboratoire International Associé LYSM AMU CNRS ECM INdAM and to the European Campus of City-Universities (EC2U) for their financial support on my projects. Ce manuscrit a été pensé dans les traboules, dans les calanques, sous les passages couverts, près des falaises, en pleine ville rose et avec les escales de la Loire. Il a été rédigé en Wallonie, de quatre côtés des Alpes, à l'est et à l'ouest de l'océan atlantique et près des mers de Chine. Il a été révisé sur le lieu de naissance de Pythagore et d'Epicure (parakaló Stylianos !). Merci à ceux qui m'ont invitée, supportée et accueillie durant ces étapes.

Et si on parlait des doctorants ? Merci Mathieu, Paul, Marion CHOMMAUX, Wassim RHARBAOUI, Anh-Toan BUI LONG et Boubacar DIALLO pour leur implication dans divers projets communs avec autant d'énergie que de passion. Un agradecimiento muy especial a Carlos, por su apoyo y aliento. Merci à mes cobureaux Marco, Abir et Fatma pour tous ces échanges culturels. Merci à Benoit qui est là même quand il n'est pas là. Merci à Amine qui est d'une gentillesse sans limite, thank to Shuiran, to her dynamism and her kindness (xièxiè xiǎohóngmào !), merci à Pietro qui n'aura jamais corrigé autant d'italien au laboratoire, thank to Evi, Wafa and Grace for their communicative cheerfulness, merci à Antoine pour m'avoir épaulée au pied levé. Une pensée aussi pour les doctorants hors S2IM avec qui j'ai pu échanger lors des écoles d'été et en particulier Zineb, Céline, Pierre, Marouan et Hugo. Merci à ceux de l'école doctorale Bio-Santé de Poitiers qui m'ont bien accueillie malgré mes origines matheuses, spécialement Alexia, Mathilde et Céline.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Je profite de ces quelques lignes pour remercier ceux qui ont joué un rôle important dans ma scolarité, Aurélie LAURENT, Vincent BERTHET, Philippe CHAFFARD, Laurent PUJO-MENJOUET, Léon Matar TINE et Pauline MAZZOCCO. Merci d'avoir partagé vos passions avec moi. Dans l'autre sens merci à mes élèves de l'université de Poitiers mais également à ceux que j'ai pu aider durant ces années et à ceux des divers projets de popularisation des mathématiques (MATh.en.JEANS, Femmes & Sciences, Nombredor,*etc.*) pour tout ce que vous m'avez appris (plus spécifiquement merci Antoine et Charles avec qui j'ai beaucoup ri !). Merci aux personnes motivées, à votre volonté et à votre bonne humeur !

Merci à tout ceux qui m'ont aidée à me vider l'esprit hors des laboratoires et en particulier à Louis pour les moments d'escapade à l'autre bout du village ou du globe, Eliane avec ses colis fabuleux, Gabriel aux sessions de psychanalyse de 7h et Julian parce que parfois râler fait du bien. Thank to Qais, Simon and Albert for all the fits of laughter and crazy support.

Une pensée de plus ira à ma famille qui, malgré toutes ces années d'études, m'a soutenue dans les épreuves et s'est réjouie de mes succès. En particulier merci à mes parents Philippe et Justine d'être compréhensifs et de m'avoir aidée à organiser ce jour avec une main de maitre. Toute ma gratitude va à ma soeur Coralie qui m'a également supportée (au moins jusqu'à la soutenance !) et a corrigé ce manuscrit au stylo rouge. Merci à mes oncles et tantes qui ont traversé la France pour ma soutenance. Une pensée de plus pour Nathalie qui a ajouté son pinceau. Grazie tanto ai miei nonni italiani che mi hanno svilupato il gusto per questa lingua. Grazie a Giuseppe e Giulia che subito mi hanno voluto bene e che mi hanno fatto apprezzare Milano.

Merci à Ari-Célestin d'avoir toujours été là et (presque !) toujours de bonne humeur. Merci à Luma pour sa curiosité et ses farces. Ils sont ma dose quotidienne de bonne humeur et de bonheur.

Pour terminer cette liste, un merci de plus à ceux qui ont pris le temps de relire ce manuscrit dans son ensemble. Et enfin, merci à toi cher lecteur. Par tes pensées curieuses ou dans tes recherches studieuses tu auras su pour un temps donner vie à ces lignes.

Post hoc : J'aimerais chaleureusement remercier toutes les personnes ayant déplacé leurs cours, pris un jour de congé ou cumulé les heures de route pour me soutenir lors de ce jour crucial. Il est généralement plus facile de trouver des excuses mais vous m'avez prouvé que s'impliquer est toujours enrichissant.

> *"Toi seul m'a révélé à moi-même : car sans ton aide, je n'aurais connu de moi à tout le mieux que mon ombre, que j'aurais regardée trembloter sur le mur, et dont j'aurais confondu les rêveries avec mes propres actes . . . Maintenant, très chère, comprends-tu ce que tu as fait pour moi ? Et n'est-il pas un peu effrayant de songer qu'un infime concours de circonstances aurait pu nous empêcher de nous rencontrer ?"*
>
> – Haniel Hawthorne, *Lettre à Sophia Peabody*, 1840

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Sommaire

Page

Liminaires iii

Glossaire 6

Préambule 7

1 Contexte biologique et physique 13

1 Cartographie cérébrale 15
1.1 Physiologie du cerveau . . . 16
1.2 Activité neuronale . . . 24
1.3 Substrats et énergie métabolique . . . 31

2 Investigations et acquisitions 39
2.1 Imagerie par résonance magnétique - IRM . . . 40
2.2 Spectroscopie par résonance magnétique - SRM . . . 47
2.3 Une étude sur cohorte de patients sains . . . 50
2.4 Comparaison avec la tomodensitométrie à rayons X . . . 59

3 Gliome diffus de bas grade 61
3.1 Tumeurs cérébrales . . . 62
3.2 Classification et évolution des gliomes . . . 64
3.3 Détection et suivi . . . 67
3.4 Stratégies thérapeutiques actuelles . . . 69
3.5 Gliome et mécanismes énergétiques . . . 70

2 Contexte historique 73

4 Etat des lieux historique des connaissances 75
4.1 Les premiers pas . . . 76
4.2 Moyen-âge et Renaissance . . . 76
4.3 De la Renaissance à nos jours . . . 78
4.4 Quelques dates pour les gliomes . . . 79
4.5 Mathématiques, biologie, gliomes . . . 79

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

5 Modélisation biomathématique du gliome **81**
5.1 Intérêts . . . 82
5.2 Modalités . . . 83
5.3 Validation . . . 88
5.4 Limites . . . 90
5.5 Modélisation et imagerie des gliomes . . . 92

6 Cadre de l'étude **95**
6.1 La voie ouverte par Aubert & Costalat . . . 96
6.2 Résultats . . . 97
6.3 Critiques et limites . . . 98
6.4 Conclusion transitoire . . . 99

3 Etudes 1D : des flux locaux à globaux **101**

7 Echanges locaux entre cellule et sang **103**
7.1 Présentation . . . 104
7.2 Cas $\varepsilon > 0$ . . . 109
7.3 Cas $\varepsilon = 0$ . . . 115
7.4 Comparaison . . . 119
7.5 Simulations . . . 122
7.6 Conclusion de l'étude . . . 130

8 Dynamique globale et croissance tumorale **131**
8.1 Présentation . . . 132
8.2 Etude analytique . . . 138
8.3 Simulations . . . 145
8.4 Conclusion de l'étude . . . 153
8.A Paramètres pour les simulations . . . 154

9 Cycle glutamate/glutamine **157**
9.1 Présentation . . . 158
9.2 Etude analytique . . . 161
9.3 Simulations . . . 171
9.4 Conclusion de l'étude . . . 177

10 Sur des cycles porteurs **179**
10.1 Etat de l'art . . . 180
10.2 Une approche par modélisation . . . 181
10.3 Conclusion de la partie 3 . . . 183

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

4 Etudes avec considérations spatiales **185**

11 Echanges locaux avec diffusion **187**
11.1 Présentation . . . 188
11.2 Existence, unicité et positivité des solutions . . . 190
11.3 Equilibre . . . 201
11.4 Simulations . . . 206
11.5 Conclusion de l'étude . . . 208

12 Echanges locaux avec considérations géométriques **209**
12.1 Présentation . . . 210
12.2 Etude analytique . . . 215
12.3 Simulations . . . 224
12.4 Conclusion de l'étude . . . 228

13 Considérations géométriques et mécaniques **229**
13.1 Etat de l'art . . . 230
13.2 Une approche par modélisation . . . 232
13.3 Conclusion de la partie 4 . . . 234

Epilogue **235**

5 Bibliographie & Annexes **241**

Bibliographie **254**

A Liste des contributions **255**
A .1 Communications écrites reliées au manuscrit . . . 255
A .2 Communications orales . . . 256
A .3 Communications avec support (poster & Eposter) . . . 257
A .4 Actes de popularisation . . . 258
A .5 Autres communications écrites . . . 258

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Glossaire

ADN Acide Désoxyribonucléiquee. 19
ADP Adénosine Diphosphate. 22, 25, 30–32
ANLS Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle (navette lactate entre astrocytes et neurones). 35, 94, 96, 130, 153, 223
ANOVA Analysis Of Variance (analyse de la variance). 48, 51–55
ATP Adénosine Triphosphate. 22–25, 27–33, 46, 94, 95, 179, 180, 182
AVC Accident Vasculaire Cérébral. 234

BHE Barrière Hémato-Encéphalique. 14, 35, 44, 66, 101–105, 185, 186, 207, 208
BOLD Blood-Oxygen-Level Dependent (dépendant du niveau d'oxygène sanguin). 95

CBF Cerebral Blood Flow (débit sanguin cérébral). 33, 34, 44, 94, 103, 104
CBV Cerebral Blood Volume (volume sanguin cérébral). 34, 44, 66
CHU Centre Hospitalier Universitaire. 5, 42–44, 48, 57, 61, 126, 128, 235

ECM Extracellular Matrix (matrice extracellulaire). 16, 208, 226–228
EDO Equations Différentielles Ordinaires. 8, 78, 80, 136, 161, 165, 181, 186, 187, 208, 231
EDP Equations aux Dérivées Partielles. 7, 185, 186, 207, 209, 212, 226, 231, 232

FAD Flavine Adénine Dinucléotide. 31, 32
$FADH_2$ Flavine Adénine Dinucléotide réduit. 31–33
FID Free Induction Decay signal (décroissance libre de l'induction). 40

GABA Acide-γ-AminoButyrique. 21, 46, 179
GDBG Gliomes Diffus de Bas Grade. 5, 8, 64–67, 78, 126, 130, 235
GDP Guanosine Diphosphate. 31, 32
GTP Guanosine Triphosphate. 31, 32

IDH Isocitrate Dehydrogénase. 31, 64, 69

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

IRM Imagerie par Résonance Magnétique. 5, 8, 40–45, 48, 55, 57, 58, 66, 67, 80, 90, 93, 126, 228, 233, 235

LCR Liquide Céphalo-Rachidien. 14, 16

LDH Lactate Déshydrogénase. 33, 35, 68, 69

MCT Monocarboxylate Transporters (transporteurs spécifiques au lactate). 7, 34, 69, 96, 97, 234, 235

NAA N-AcétylAspartate. 46, 66, 234

NAD Nicotinamide Adénine Dinucléotide. 31, 32, 94, 95, 179

NADH Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit. 30–33, 94–96

OMS Organisation Mondiale de la Santé. 63, 64, 77, 96

PA Potentiel d'Action. 26–28

RMN Résonance Magnétique Nucléaire. 8, 38–42

SNC Système Nerveux Central. 14, 16

SNP Système Nerveux Périphérique. 14, 16

SRM Spectroscopie par Résonance Magnétique. 7, 8, 45, 46, 48, 58, 64, 66, 67, 69, 95, 107, 126, 128, 151, 169, 231, 234

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Préambule

P .1 Motivations & Approche proposée

Aujourd'hui seconde cause de mortalité dans le monde après les maladies cardio-vasculaires, le cancer est en premières lignes de mire de la Recherche médicale actuelle. Parmi eux les gliomes, ou tumeurs de la glie, sont des tumeurs pour lesquelles la phase asymptomatique longue, la morphologie diffuse et le comportement adaptatif rendent les études particulièrement difficiles, voire impossibles *in vitro*. Des progrès considérables ont été effectués ces dernières années, tant au niveau biologique, avec une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires définissant le développement tumoral, qu'au niveau clinique grâce à la mise en place de protocoles décisionnels et thérapeutiques mais aussi grâce à l'évolution technologique des outils d'imagerie. Ces progrès permettent aujourd'hui l'accumulation de données multimodales riches pour la caractérisation de tumeurs. Mais ces données peuvent encore être optimisées. 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). Ce protocole a été pensé pour être optimal au sens où il répond au mieux aux besoins du praticien comme à ceux du patient.

Au XXème siècle, la modélisation mathématique s'est imposée comme un outil de choix pour la description, la caractérisation et la prédiction du fonctionnement cérébral à plusieurs échelles. Elle permet entre autres de gérer des données différentes pour obtenir des informations complémentaires, de donner une première compréhension des dynamiques tumorales et de proposer des stratégies thérapeutiques optimisées et personnalisées. 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 7252) 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.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Cette thèse et le manuscrit qui en découle s'inscrivent parfaitement dans la volonté d'utilisation de la modélisation mathématique pour la compréhension de mécanismes biologiques et médicaux complexes tels que ceux liés au développement tumoral. Effectuée à l'Université de Poitiers, Laboratoire de Mathématiques et Applications (LMA - UMR 7348) au sein de l'équipe DACTIM-MIS, elle propose une approche par modélisation via systèmes d'équations des mécanismes énergétiques cérébraux. Le caractère pluridisciplinaire de cette équipe est particulièrement apprécié dans ces démarches, apportant des connaissances fondamentales dans chacun des domaines impliqués et permettant une représentation juste des phénomènes d'intérêt.

Les travaux présentés ici ont pour but la compréhension et l'analyse des échanges énergétiques complexes s'effectuant entre les diverses cellules des cerveaux sains ou gliomateux. Ces échanges peuvent être de nature différente en fonction des substrats décrits et des conditions d'étude et impactent fortement le développement du gliome. Les démarches proposées dans ce manuscrit s'orientent autour de trois axes principaux,

— Synthèse de l'apport de la modélisation mathématique dans l'approche des comportements gliomateux, en particulier pour les échanges énergétiques,

— Modélisations en 1D de flux en substrats énergétiques dans le milieu cérébral, analyse et simulations,

— Modélisations en dimension supérieure des échanges en lactate entre neurones et astrocytes, analyse et simulations.

Remarque

Ce manuscrit de thèse possède un nombre important d'illustrations protégées par des droits d'auteur. Toutes les sources sont indiquées et les droits de reproductions obtenus. Lorsque cela n'est pas précisé, les Figures sont des créations originales, souvent basées sur des éléments libres de droits. Ces Figures ne sont pas reproductibles sans accord.

Par ailleurs, dans la suite du manuscrit, on indiquera avec le symbole  les Figures qui sont interactives sur la version numérique. Une mise à niveau des logiciels dédiés peut être nécessaire.

P .2 Principales contributions

Cette thèse fait l'objet de six publications, la plupart dans des journaux possédant un comité de relecture. De plus douze communications orales et cinq communications avec support, en français et en anglais, ont été proposées sur ces mêmes travaux. Les interventions les plus notables sont,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— Des échanges constants avec des équipes de Milan et Pavie (Italie) ayant donné lieu à 4 présentations dans 3 laboratoires différents et durant un workshop entre 2018 et 2019. Ces échanges ont obtenu des bourses du Laboratoire International Associé LYSM AMU CNRS ECM INdAM et de l'European Campus of City-Universities (EC2U),

— Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *What about lactate kinetic in a (gliomatous) brain ?*, conférencière invitée à une session spéciale, The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Taipei (Taiwan), Juillet 2018,

— Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Modèle réduit pour la cinétique du lactate.* 37ème Colloque de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), Poitiers, Juin 2017. Obtention du prix Delattre.

L'ensemble des contributions écrites et orales est détaillée dans l'Annexe A.

Les résultats principaux sont,

— une revue de modèles mathématiques adaptés au suivi de comportements gliomateux, mise en évidence de leur domaine d'application et de leurs limites (chapitre 4, publications [C6], [C3] et [C2]),

— les études mathématiques approfondies d'un système lent-rapide bien connu depuis 2005 sur les flux locaux en lactate, études menées en une dimension (chapitre 7, publication [C7]) et en dimensions supérieures (chapitre 11 et 12, publications [C8] et [C1]). Ces études prouvent le caractère bien-posé de l'approche,

— pour le système lent-rapide, une quantification des différences de trajectoire des solutions du système global ($\varepsilon > 0$) et de celles du système limite ($\varepsilon = 0$) (chapitre 7, publication [C7]),

— une méthodologie pour l'obtention de résultats sur les solutions d'un système d' Equations aux Dérivées Partielles (EDP) (chapitre 11 et 12, publications [C8] et [C1]),

— l'étude mathématique du cycle glutamate/glutamine mis en évidence par plusieurs auteurs (chapitre 9, publication [C4]). Cette étude possède un retard, nous prouvons donc l'existence, l'unicité et l'existence de bornes pour le couple de solutions des systèmes initiaux et asymptotiques,

— une concordance entre des simulations du modèle en flux lactate locaux et des données de Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) pour le suivi lactate provenant de gliomes (chapitre 7, publication [C7]),

— une concordance entre des simulations des modèles présentés et des données *in vivo* des substrats reliés (chapitres 8 et 9, publications [C5] et [C4]),

— la mise en évidence de l'importance des échanges lactate dans la croissance tumorale en comparaison aux échanges cellulaires d'autres substrats (chapitres 7 et 8, publications [C7] et [C5]). En découle la proposition des transporteurs spécifiques au lactate (MCT) comme des cibles thérapeutiques de premier choix.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

P .3 Organisation du manuscrit

Ce manuscrit se découpe en quatre parties et treize chapitres. Les deux premières parties fournissent un état des lieux biologique, physique et historique des connaissances liées à l'étude des GDBG. 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.

La première partie présente le contexte biologique et physique au travers de trois chapitres : cartographie cérébrale, investigations et acquisitions puis gliome diffus de bas grade. Le premier chapitre propose une revue des connaissances sur la physiologie cérébrale, l'activité neuronale, les substrats et énergies métaboliques alors que le deuxième précise les bases physiques de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), de l'IRM et de la SRM permettant la quantification des métabolites. Enfin le dernier chapitre donne les définitions liées au gliome, à sa classification, son évolution, ses rapports aux substrats énergétiques et les traitements possibles.

La deuxième partie explique le contexte historique d'une telle démarche en trois chapitres : état des lieux historique des connaissances, modélisation biomathématique du gliome et cadre de l'étude. Le premier chapitre décrit les grandes découvertes sur le fonctionnement et les structures cérébrales de l'Egypte antique à nos jours. Le deuxième donne les bases de la modélisation mathématique, en particulier dans le cas des gliomes et le dernier chapitre présente les riches travaux d'Aubert et Costalat qui sont à l'origine de ceux présentés ici.

La troisième partie propose plusieurs études basées sur des systèmes d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO) en quatre chapitres. Le premier chapitre décrit les flux lactate locaux entre cellule et sang alors que le deuxième chapitre se base sur ces premiers travaux pour expliquer les flux globaux en oxygène, lactate et glucose entre les diverses populations cellulaires tumorales. Le troisième chapitre présente une modélisation du cycle en glutamate/glutamine entre un neurone et l'astrocyte qui lui est adjacent grâce à des équations à retard. Le dernier chapitre de cette partie est une ouverture sur la modélisation conjointe de ces deux types de flux.

La quatrième et dernière partie contient plusieurs études en dimension supérieure avec ou sans considérations géométriques grâce à trois chapitres. Le premier chapitre propose une approche de type réaction-diffusion à la modélisation des flux lactate locaux entre une cellule et le sang. Le deuxième chapitre propose une approche géométrique de ces mêmes flux. Le troisième chapitre propose une ouverture sur les approches en dimension supérieure de ces mêmes flux avec des considérations mécaniques.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

L'ensemble des chapitres est présenté dans la Figure P.1, soulignant les relations liant ces travaux.

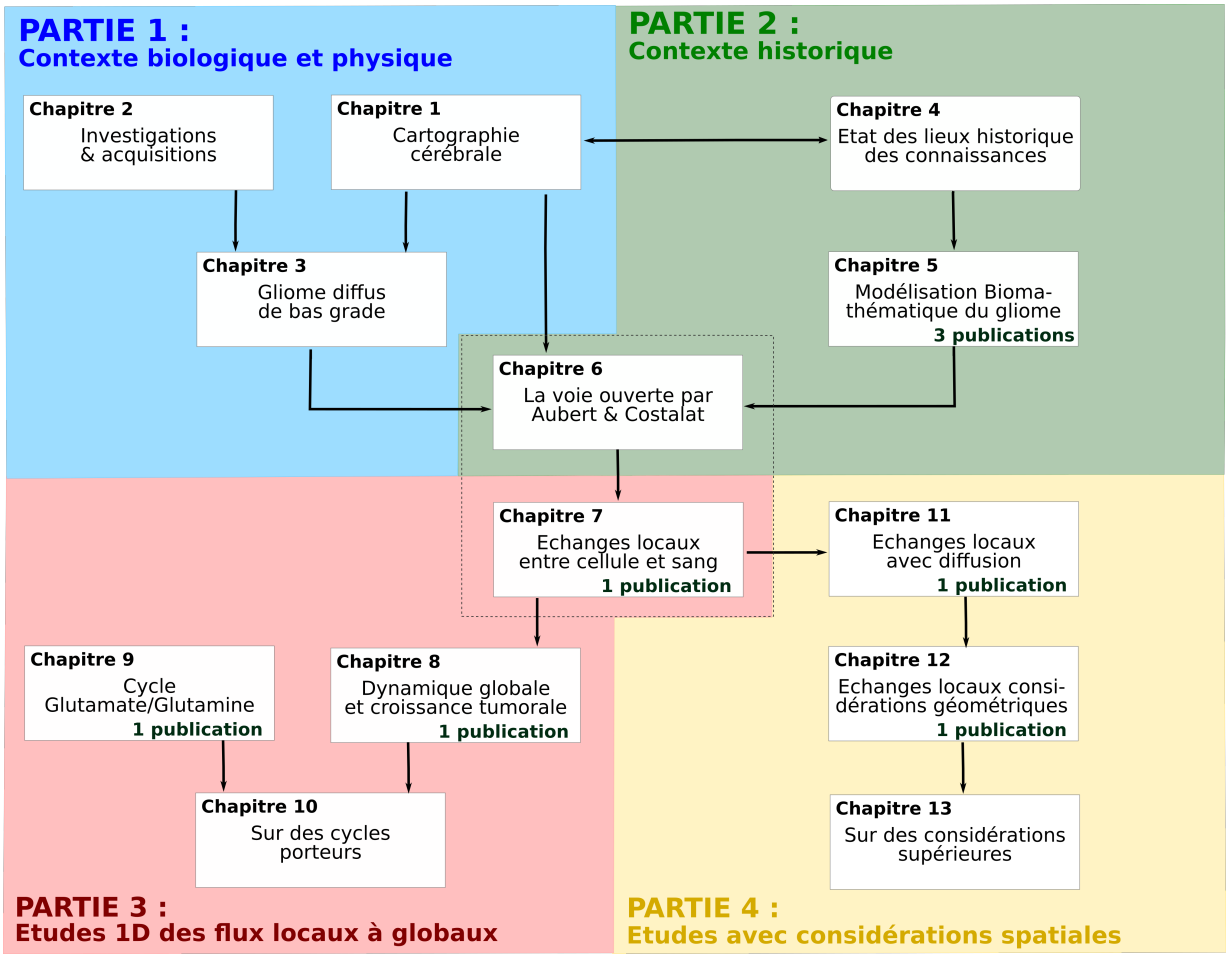


Figure P.1 – Organigramme du manuscrit. Les intéractions entre les différents chapitres et parties sont expliquées dans le texte. Dans la version numérique, les différents chapitres sont directement accessibles depuis leur icone (hyperliens).

P.4 Notations

On note $< \cdot, \cdot >$ le produit scalaire L_2 usuel, et $\|\cdot\|$ la norme associée. Plus généralement, $\|\cdot\|_X$ désigne la norme pour un espace de Banach X donné. Les lettres c, c' et c'' désignent des constantes généralement positives. Ces constantes peuvent varier d'une ligne à l'autre. Ces remarques sont particulièrement importantes pour les chapitres 11 et 12.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1

Contexte biologique et physique

"On fait la science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres ; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison."

– Henri Poincaré, *La Science et l'hypothèse*, 1908

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 1

Cartographie cérébrale

Résumé

Afin de pouvoir aborder sereinement notre problématique, nous mettons en place dans ce chapitre une cartographie du cerveau et introduisons également le vocabulaire nécessaire à la compréhension des faits biologiques qui nous intéressent.

La première partie sera dédiée à l'organisation cérébrale à différents niveaux, la seconde partie proposera les notions d'activité neuronale et de budget énergétique puis la troisième partie aura pour thématique les substrats et l'énergie métabolique.

Contenu succinct

1.1 Physiologie du cerveau 16
1.2 Activité neuronale 24
1.3 Substrats et énergie métabolique 31

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

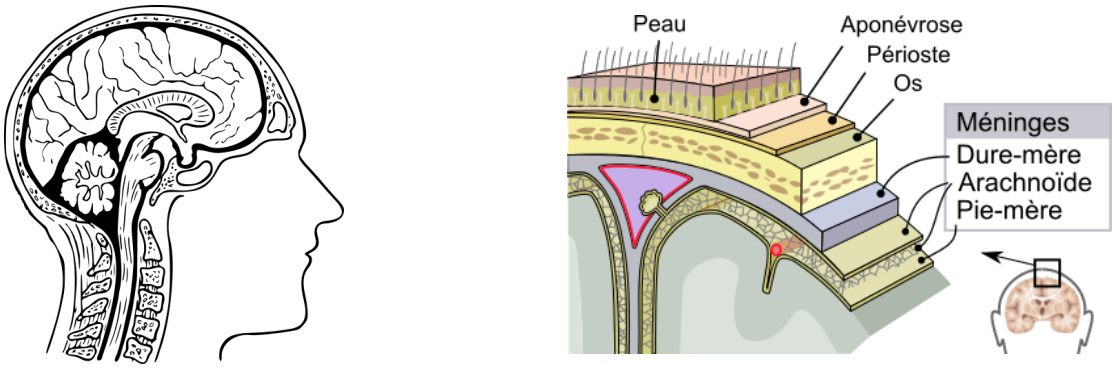
1.1 Physiologie du cerveau

1.1.1 Niveau d'organisation crânien

La boite crânienne (ou « crâne ») rassemble les os de la tête et plus particulièrement la partie du squelette destinée à protéger l'encéphale (cf Figure **1.1**a). Elle abrite principalement l'encéphale baignant dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) ou liquide cérébro-spinal. Ce liquide, produit à partir du sang, sert d'amortisseur et protège l'encéphale des mouvements et des chocs. Même s'il est composé à 99 % d'eau, Il sert également à transporter les nutriments, les hormones et à évacuer les déchets [74].

L'encéphale à proprement parler est composé du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral. Le cervelet joue un rôle dans la synchronisation et la précision des mouvements alors que le tronc cérébral est un centre de passage des voies motrices et sensitives. Ce dernier est prolongé le long de la colonne vertébrale par la moelle épinière. L'encéphale pèse en moyenne plus de 1.5 kg pour un volume de 1430 cm^3. L'ensemble formé par l'encéphale et la moelle épinière est nommé Système Nerveux Central (SNC) en opposition au Système Nerveux Périphérique (SNP) formé des ganglions et nerfs externes à ces localisations [W1].

Sur la tête après la peau, l'aponévrose, le périoste et le crâne, les méninges protègent le cerveau en limitant les frottements (cf Figure **1.1**b). Celles-ci sont composées de trois couches successives : la dure-mère en contact avec les os, l'arachnoide et la pie-mère contenant le LCR. Les villosités arachnoidiennes permettent les échanges entre les vaisseaux sanguins et le LCR. La paroi de ces vaisseaux sanguins est très dense et permet la filtration des diverses toxines, cette paroi est nommée Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) [W1].



(a) Boite crânienne.

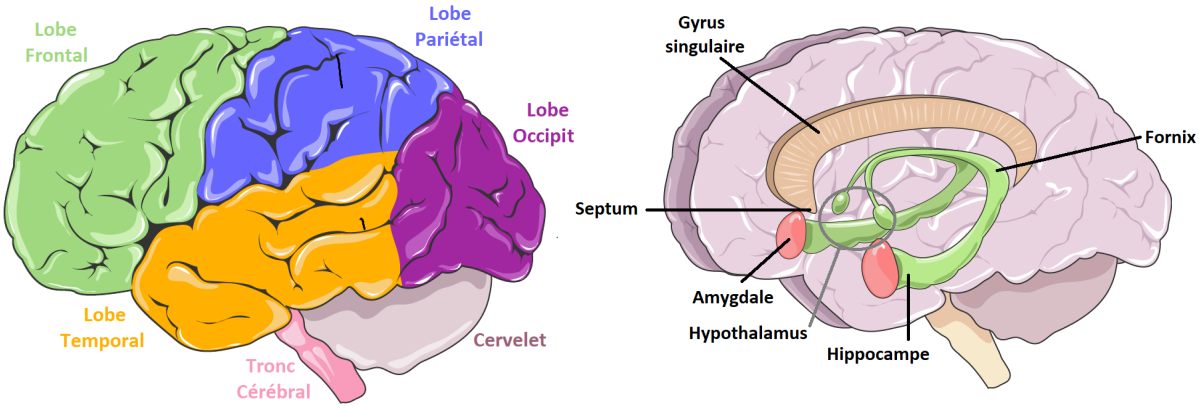
(b) Enveloppe de l'encéphale.

Figure 1.1 – Schémas de l'encéphale. (a) Schéma de la boite crânienne en vue sagittale, (b) Les couches de l'enveloppe de l'encéphale (Wikipédia - CC BY 3.0.). Plusieurs structures sont présentes pour protéger l'encéphale (os, LCR, méninges, *etc.*).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.1.2 Niveau d'organisation cérébral

Le cerveau est composé de deux hémisphères reliés par le corps calleux. Chez seulement 10 % des personnes leurs rôles sont équivalents ou inversés, chez les autres c'est l'hémisphère gauche qui prédomine. On a alors une structure quasi-symétrique mais une latéralisation fonctionnelle [74]. Le corps calleux est une commissure transversale dans le cerveau permettant la communication des deux hémisphères. L'encéphale est constitué de quatre lobes externes (cf Figure **1.2**,a) : le lobe frontal, le lobe temporal, le lobe pariétal et le lobe occipital. L'analyse fonctionnelle des lobes ne sera pas traitée ici.



(a) Les lobes externes.

(b) Le système limbique.

Figure 1.2 – Schémas du niveau d'organisation cérébral. (a) Les lobes frontal, temporal, pariétal et occipital (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.), (b) Le système limbique (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.). Les diverses zones du cerveau appelées lobes sont le lieu de diverses fonctions.

Deux autres zones notables internes existent :

— l'insula : située sous le lobe temporal et le lobe pariétal, l'insula est composée de plus de douze aires différentes et impliquée dans la régulation de la température corporelle et la conscience de soi,

— le système limbique : constitué de l'hippocampe, de l'amygdale, de l'hypothalamus, du septum et du fornix, il est impliqué dans la gestion des émotions et de la mémoire. Il est représenté sur la Figure **1.2**,b.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.1.3 Niveau d'organisation cellulaire

Dans le cerveau on retrouve plusieurs types de cellules qui sont regroupées en deux catégories : les neurones et les cellules gliales (aussi nommées glie ou nervoglie). Les cellules gliales sont composées des astrocytes, des oligodendrocytes, des ependymocytes et de la microglie. On retrouve également, en contact avec ces cellules, les capillaires sanguins. Le cerveau est composé d'environ 10^{12} neurones et de 3 à 10 fois plus de cellules gliales selon les sources. Ces cellules baignent dans un milieu extracellulaire composé de la matrice extracellulaire (ECM) et de liquide interstitiel qui les entoure et aide les échanges entre-elles. L'ECM est formée de macromolécules :

— les collagènes et l'élastine qui sont des protéines fibreuses très volumineuses impliquées dans la structure et l'élasticité du millieu extracellulaire,

— des glycoprotéines moins volumineuses permettant l'adhérence cellulaire,

— des protéoglycanes très hydratés souvent considérés comme le gel de remplissage de l'ECM.

Le liquide interstitiel, quant à lui, est formé de 90 % d'eau.

Parmi les cellules gliales, on retrouve :

— les astrocytes qui sont les plus grosses cellules du tissu nerveux et qui peuvent être en contact avec les capillaires sanguins ou entourer les neurones. Ils sont présents uniquement dans le SNC et leur morphologie change en fonction de leur place dans le cerveau. Ils synthétisent et régulent les composés chimiques permettant de relayer l'information entre neurones, maintiennent l'équilibre et la composition du milieu extra-cellulaire et permettent les transmissions d'oxygène et de glucose du sang aux neurones mais aussi l'évacuation des déchets des neurones vers le sang. Ils peuvent être connectés deux à deux par des jonctions communicantes et ainsi échanger des métabolites. Ils ont un rôle de protection du SNC et assurent également la mise en place des neurones lors du développement [139]. Leurs équivalents dans le SNP sont les cellules satellites,

— les oligodendrocytes qui sont plus petits que les astrocytes et possèdent moins de prolongements cytoplasmiques. Ils se retrouvent uniquement dans le SNC où ils forment des gaines de myéline et protègent les neurones. Cette gaine de myéline peut être renouvelée jusqu'à trois fois en 24 heures [152]. Des amincissements de cette gaine existent et sont notés nœuds de Ranvier. Un seul oligodendrocyte peut protéger plusieurs axones de neurones différents alors que leurs équivalents dans le SNP, les cellules de Schwann, sont telles qu'une cellule de Schwann ne peut protéger qu'un axone,

— les épendymocytes, uniquement dans le SNC, qui forment les parois des cavités et produisent le LCR,

— la microglie qui représente les cellules immunitaires du système nerveux. Elle protège le cerveau des infections et dommages externes et peut engloutir les cellules mortes et autres

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

produits de dégradation du métabolisme cérébral. Elle aide également à la mise en place des synapses lors de la création du système nerveux [152].

On compte environ 21 à 29 milliards d'oligodendrocytes, 5 à 9 milliards d'astrocytes, 1.8 à 2 milliards de cellules microgliales et 21 à 26 milliards de neurones dans un cerveau sain [64]. La Figure **1.3** montre les cellules cérébrales fonctionnant de manière concertée.

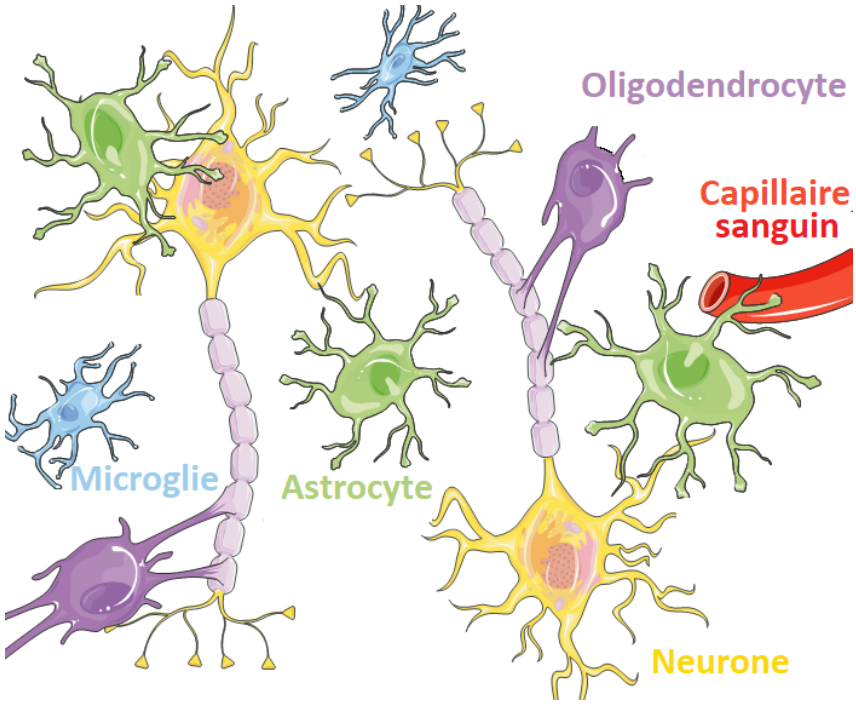
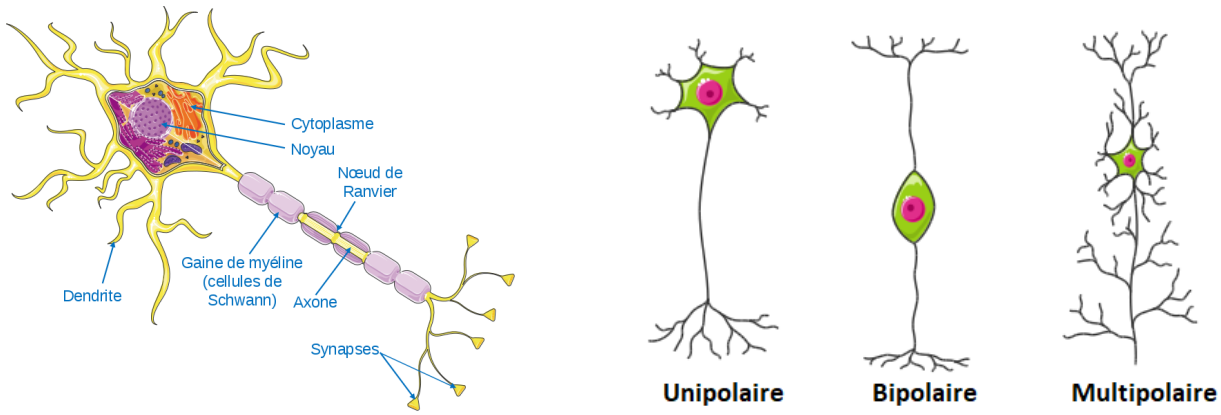


Figure 1.3 – Schéma du niveau d'organisation cellulaire. Les neurones (en jaune), astrocytes (en vert), oligodendrocytes (en violet) et la microglie (en bleu) travaillent en synergie pour leur survie et la transmission de l'information cérébrale (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.).

Les neurones sont constitués, comme toutes les cellules animales, d'un noyau, d'une membrane cellulaire, d'un cytoplasme et d'organites comme les mitochondries impliquées dans la respiration cellulaire. Ils possèdent également un axone et des dendrites (cf Figure **1.4**a). Les dendrites sont des prolongements du neurone par dichotomies successives alors que l'axone est un long prolongement fibreux du neurone pouvant atteindre plus d'un mètre et se terminer par une arborisation. Au bout de l'axone on trouve parfois la jonction entre deux neurones permettant les échanges et nommée synapse. L'ensemble de ces axones est protégé par les gaines de myéline. De manière structurelle on distingue selon leur polarité : les neurones unipolaires (essentiellement sensoriels), bipolaires (sensoriels) et multipolaires (moteurs et sensoriels) en fonction du nombre de neurites (axone et dendrites) provenant directement du corps cellulaire (cf Figure **1.4**b). Les neurones sont des cellules nerveuses excitables qui ont une longue durée de vie de l'ordre de la vie humaine [W1]. Ils nécessitent un approvisionnement continu en oxygène et en glucose.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.



(a) Composition du neurone.

(b) Différent types de neurone.

Figure 1.4 – Schémas de neurones. (a) Schéma de la composition neuronale (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.), (b) Schéma des différents types de neurones (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.). De gauche à droite un neurone unipolaire, un neurone bipolaire et un neurone multipolaire.

Le cerveau est composé de substance grise (externe) aussi noté cortex contenant surtout le corps des neurones et de substance blanche (interne) formée des axones myélinisés [74]. D'un point de vue macroscopique, les axones constituant la substance blanche forment des fibres de diamètres différents appelés faisceaux. Ces faisceaux se divisent en trois catégories [109] :

— les fibres projectives établissant un lien entre le cortex et les autres structures,

— les fibres associatives assurant les connexions intra-hémisphériques,

— les fibres commissurales assurant les connexions inter-hémisphériques.

1.1.4 Niveau d'organisation intracellulaire

Les organites sont les différentes structures spécialisées présentes dans le cytoplasme d'une cellule et délimitées par une membrane intracellulaire. Les principaux organites sont :

— le noyau. Il contient l'essentiel du matériel génétique et est entouré du nucléole,

— les réticulums endoplasmiques. Composés de replis et de tubules membranaires délimitant une partie interne, ils participent à la synthèse et à la maturation de protéines et de lipides,

— l'appareil de Golgi. Il est impliqué dans la synthèse des sécrétions cellulaires mais aussi dans le tri, la modification et le transport des molécules produites par la cellule,

— les mitochondries. Elles ont un rôle dans la synthèse énergétique de la cellule mais aussi dans la régulation du cycle cellulaire. Elles possèdent un génome qui leur est propre.

Ces organites sont entourés de cytoplasme constitué de cytosol (milieu semi-liquide) et d'un cytosquelette. Ce dernier est composé d'actine, de filaments intermédiaires et de microtubules

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

et forme un réseau fibreux. Une membrane plasmique, généralement constituée d'une bicouche lipidique et de protéines, délimite la cellule. La Figure **1.5** schématise une cellule eucaryote.

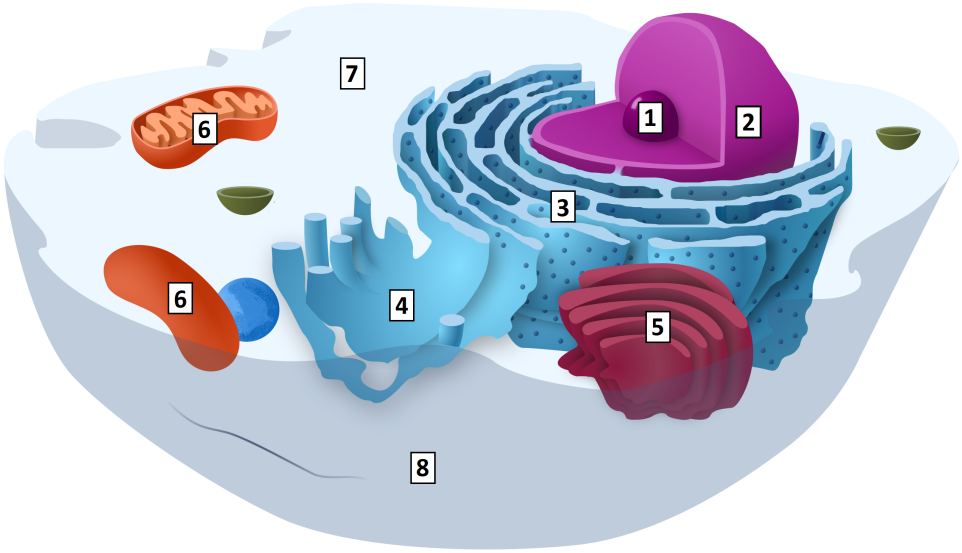


Figure 1.5 – Schéma du niveau d'organisation des organites. On retrouve les organites principaux. Le noyaux (1) entouré du nucléole (2), les réticulums endoplasmiques (3 et 4), l'appareil de Golgi (5) et les mitochondries (6). Le cytoplasme (7) et la membrane (8) sont également reconnaissables. (modifié depuis Wikipédia - CC0 1.0.).

1.1.5 Niveau d'organisation macromoléculaire

Les molécules sont des structures de base de la matière et les macromolécules sont des polymères constitués de petites molécules organiques (appelées monomères). Les macromolécules les plus connues sont les polysaccharides comme l'amidon, les protéines et les acides nucléiques comme l'ADN. Les protéines sont des chaines d'acides aminés constituant entre 55 % et 85 % des macromolécules présentes dans notre organisme. Elles ont des fonctions structurelles, de transport, régulatrices, réceptrices, motrices, de défense, de stockage ou catalytiques.

Les enzymes sont des protéines avec une fonction catalytique. Elles agissent selon la réaction [122] :

$$\mathrm{E{+}S} \underset{k_s}{\overset{k_v}{\leftrightarrows}} \mathrm{ES} \xrightarrow[k_p]{} \mathrm{E{+}P},$$

où E est l'enzyme, S le substrat, P le produit et $k_i, i \in \{s, v, p\}$ les taux de passage.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On a alors,

$$[\mathrm{ES}] = \frac{[\mathrm{Enz}][\mathrm{S}]}{K_m + [\mathrm{S}]},$$

où $[\mathrm{Enz}]$ est la concentration en enzyme qu'elle soit seule ou en complexe $[\mathrm{ES}]$ et

$$K_m = \frac{k_v + k_p}{k_s},$$

est la constante de Michaelis-Menten.

L'activité d'une enzyme est liée à la présence dans sa structure d'un ou plusieurs sites ayant la forme de sillons ou de cavités appelés sites actifs. Les molécules ou ligands définis comme substrat pour une enzyme se fixent sur ces sites actifs en formant des interactions de surface. Pour cette raison, les enzymes sont généralement spécifiques à une réaction donnée. Ces sites favorisent la réaction et donnent à l'enzyme sa fonction catalytique. Leur activité est optimale pour une température, une pression et un pH particuliers. Ainsi un pH normal ne varie qu'entre 7.2 et 7.4 alors qu'un pH en dessous de 6.6 n'est pas compatible avec la vie. La localisation de l'enzyme dans une cellule peut modifier considérablement son activité [122].

Outre ses sites actifs, une enzyme peut posséder des sites de régulation allostériques. Ce sont des sites de liaison différents des sites actifs qui interagissent avec des éléments de l'environnement de l'enzyme. La liaison de ces sites avec ces éléments précis induit une modification de la dynamique de l'enzyme affectant les sites actifs en modifiant par conséquent la vitesse des réactions reliées. Ces sites secondaires permettent ainsi d'activer ou d'inhiber les propriétés enzymatiques. Des réactions enzymatiques allostériques avec les substrats (respectivement les produits) de la réaction provoquent des boucles de régulation (respectivement rétrorégulation) ayant un effet direct sur les flux.

Il existe également des inhibiteurs enzymatiques pouvant être de deux types : compétitifs et non-compétitifs :

- les inhibiteurs compétitifs sont des substances possédant des similitudes structurelles avec le substrat et pouvant ainsi se fixer sur un site actif libre à la place de ce dernier. L'inhibiteur compétitif bloque alors la réaction initialement catalysée,
- les inhibiteurs non-compétitifs sont allostériques. Ils se lient à un site secondaire et empêchent la formation du produit, en diminuant la vitesse de la réaction.

La plupart des enzymes agissent en chaine, le produit des unes est le substrat des autres et certains composés n'apparaissent pas dans le milieux extracellulaire [122]. De plus certains substrats et lipides ont un effet protecteur sur des enzymes ciblées, allongeant leur durée de vie.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.1.6 Niveau d'organisation moléculaire

Le cerveau est un milieu fortement ionisé et la composition en ions à l'intérieur et à l'extérieur des neurones est différente. Ainsi le milieu neuronal est chargé en particulier en ions potassium (K^+), phosphate (PO_4^{3-}) et protéines chargées négativement alors que le milieu extra-cellulaire est chargé en ions sodium (N_a^+) et chlore (Cl^-). La composition ionique du milieu extracellulaire est régulée entre autres par les astrocytes. Les membranes plasmiques sont en partie perméables aux échanges ioniques. Divers canaux placés sur ces membranes permettent de laisser entrer ou sortir les ions selon les conditions d'activation. Les ions calcium (Ca^{2+}) sont également présents, plus fortement en milieu extracellulaire que cytoplasmique. Ils jouent un rôle important au niveau des synapses.

On remarque également dans le cerveau la présence de neurotransmetteurs, c'est-à-dire de composés chimiques libérés par les neurones et la glie qui agissent sur les autres neurones. Ils sont synthétisés et stockés dans des vésicules au niveau des synapses, dans le neurone présynaptique. Ces neurotransmetteurs sont libérés lors de stimulations, possèdent des récepteurs spécifiques et sont facilement dégradés ou capturés par les cellules avoisinantes. Leur action n'est pas seulement locale puisqu'ils peuvent se déplacer dans l'espace extracellulaire [64]. Les neurotransmetteurs peuvent être excitateurs ou inhibiteurs selon s'il favorisent ou non la dépolarisation de la membrane.

Dans le cerveau les neurotransmetteurs usuels majeurs sont :

— l'acétylcholine (excitateur) qui relaie les messages liés au contrôle du mouvement et de la mémoire,
— la dopamine (excitateur) qui relaie les messages liés au mouvement, à la posture et à l'humeur,
— l'Acide-γ-AminoButyrique (GABA) (inhibiteur) qui est lié par exemple à la vision et à la relaxation,
— le glutamate (excitateur) lié à l'apprentissage et à la mémoire,
— la noradrénaline (excitateur) liée à la vigilance et l'attention,
— la sérotonine (excitateur) lié àe l'équilibre psycho-affectif.

Ces neurotransmetteurs sont impliqués dans l'activité neuronale. La concentration de ces divers métabolites et leur évolution peuvent servir de critères pour juger de l'état d'un tissu (sain ou pathologique) [150].

Le glutamate est l'excitateur majeur et peut être considéré comme omniprésent et constant dans une première approche du cerveau adulte [71, 18]. Contrairement à la plupart des neurotransmetteurs, les neurotransmetteurs de type acide aminés comme le glutamate sont, en grande majorité, réutilisés par les cellules [18]. Il existe en fait un cycle glutamate/glutamine.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La glutamine est d'abord produite dans l'astrocyte, transférée dans le neurone pré-synaptique, transformée en glutamate (par la glutaminase 1, GLS1), excrétée au niveau de la synapse, recapturée par l'astrocyte et retransformée en glutamine. Ainsi plus de $80\,\%$ du glutamate utilisé au niveau de la synapse provient d'un recyclage [71], le déficit est comblé par une prise astrocytaire en glutamine via le sang [131]. La transformation du glutamate en glutamine se fait selon la relation :

$$\text{Glutamate} + NH_3 + \text{ATP} \Longleftrightarrow \text{Glutamine} + \text{ADP} + P_i.$$

où la transformation d'Adénosine Triphosphate (ATP) en Adénosine Diphosphate (ADP), comme expliqué ci-après, correspond à une consommation d'énergie (voir 1.2.2). La glutamine-synthase permet la transformation du glutamate en glutamine et est spécifique aux astrocytes. Au contraire des astrocytes, les neurones ne peuvent pas synthétiser de glutamine [71].

1.2 Activité neuronale

La transmission d'informations est une des activités principales au sein du cerveau, mais comment un message est-il transmis d'un bout à l'autre de l'encéphale ? Quel coût énergétique a une telle opération ? De plus, le cerveau a les plus fortes demandes énergétiques du corps humain (environ $20\,\%$ du glucose sanguin pour $2\,\%$ de la masse corporelle [18]). Or les neurones ne stockent pas de substrat [137]. On peut alors se demander comment les besoins énergétiques cérébraux sont gérés.

1.2.1 Echanges cellulaires ; une membrane passive et active

Il existe des mécanismes de passage à travers la membrane des cellules qui permettent l'entrée et la sortie de métabolites. On parle de transport passif s'il n'y a pas consommation d'énergie, actif sinon.

Les transports passifs sont de trois types :

— à diffusion simple, qui se produit lorsqu'il n'y a pas de mouvement de la membrane. Le métabolite se diffuse alors à travers la membrane jusqu'à obtenir l'équilibre des concentrations de part et d'autre de cette dernière. Le métabolite doit être soluble dans la membrane, donc être assez petit et de préférence apolaire. C'est le cas des gaz, comme le gaz carbonique, et parfois de l'eau. Sa cinétique est représentée en vert sur la Figure **1.6**,

— à diffusion facilitée, qui se fait également suivant le gradient de la concentration. Une ou plusieurs glycoprotéines aident au transport du métabolite. On parle alors de protéine

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

porteuse (ou transporteur) dans le premier cas, de canal ionique dans le second. Ces mécanismes de passage sont rapides, spécifiques et modulables au sens où le transport peut avoir ou ne pas avoir lieu selon les conditions externes et ce, même si les protéines nécessaires sont présentes. La vitesse de passage est régie par des équations du type Michaelis Menten. Sa cinétique est représentée en rouge sur la Figure **1.6**,

— par osmose, qui est la pression conduisant à la mise en place d'une concentration moléculaire identique de part et d'autre de la membrane. Cette force correspond à des échanges aqueux.

Il existe également des déformations de la membrane plasmique permettant l'entrée (endocytose) ou la sortie (exocytose) de molécules ou de particules au sein des vésicules.

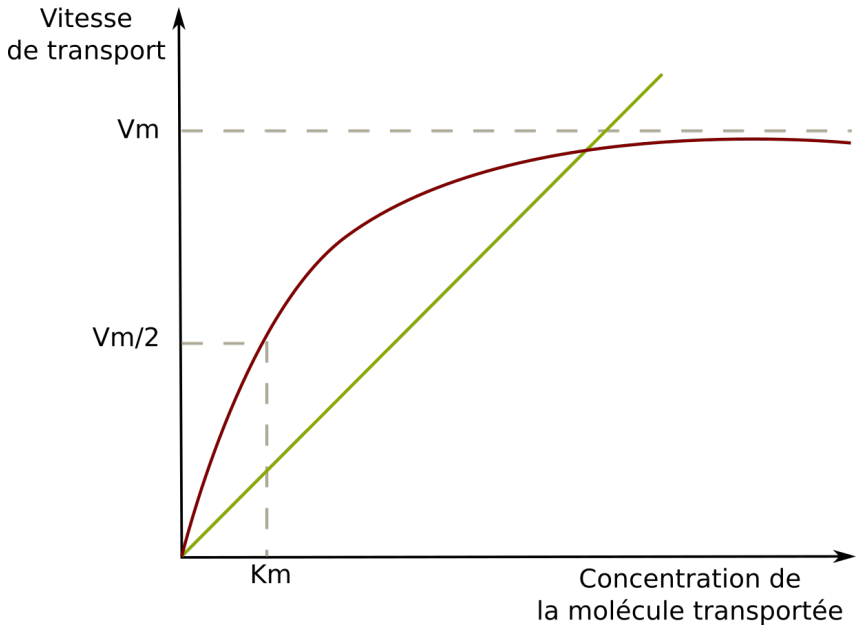


Figure 1.6 – Vitesses comparées des diffusions simples (en vert) et facilitées (en rouge) en fonction de la concentration de la molécule transportée pour le transport d'un seul soluté. Pour la diffusion simple, la vitesse de diffusion dans le domaine de viabilité est proportionnelle à la concentration de la molécule transportée. Pour la diffusion facilitée, cette vitesse est régie par une constante de fixation (K_m) suivant des équations de type Michaelis-Mentens. On a alors un phénomène de saturation. Pour des concentrations trop élevées, l'intégrité de la cellule est mise en jeu.

Les transports actifs peuvent être primaires ou secondaires selon la manière dont ils consomment de l'énergie. Seuls les ions tels que le Na^+, le Ca^{2+}, K^+ ou H^+ peuvent être transportés avec consommation d'énergie sous forme d'ATP (voir 1.2.2) contre leur gradient de concentration c'est-à-dire du milieu faiblement concentré vers le fortement concentré. C'est un transport actif primaire. Dans les autres cas c'est la différence de potentiel électrochimique qui va gérer l'ouverture et la fermeture des pompes. On parle d'uniport si un ion est transporté, de symport si deux ions sont transportés dans le même sens ou d'antiport si deux ions sont transportés en sens inverses (cf Figure

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.7). Ces mécanismes de passage de la membrane permettent de réguler la composition cérébrale très riche en ions.

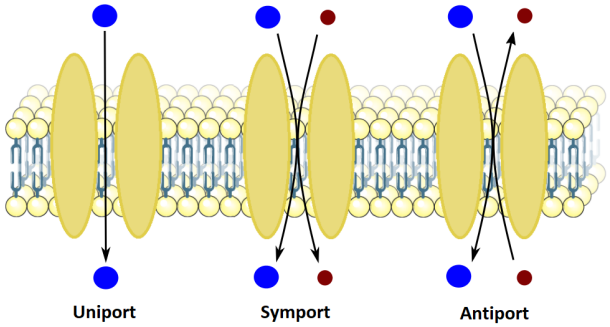


Figure 1.7 – Schéma des transports actifs secondaires. De gauche à droite, uniport, symport et antiport. Dans les cas du symport et de l'antiport, les métabolites ne peuvent traverser la membrane que de manière couplée (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.).

1.2.2 Budget énergétique

Les diverses cellules du cerveau sont assimilables à des processus thermodynamiques ouverts. Entre elles et avec le milieu extracellulaire ont alors lieu des échanges incessants d'énergie. On peut ainsi définir l'énergie libre qui correspond à la fonction d'état thermique qui, à température et volume constant et pour une transformation réversible, donne le travail susceptible d'être fourni pour effectuer la transformation. Elle est notée G et dépend donc du système donné. Ainsi si $\Delta G < 0$ pour un système donné on parle de réaction spontanée ou exothermique car il y a un dégagement d'énergie. *A contrario* si $\Delta G > 0$ pour un système donné, la réaction ne pourra être que forcée car l'état actuel est favorisé, la transformation va donc nécessiter un apport en énergie ; on parle de réaction endothermique. Quand une réaction crée des molécules, on parle d'anabolisme ; quand il y a dégradation on parle de catabolisme.

On utilise le nom de réaction couplée quand deux réactions ont lieu en même temps, une endothermique et une exothermique ; il y a alors un transfert d'énergie. C'est de cette manière que l'on peut dans notre contexte parler d'apport énergétique.

L'ATP est un ribonucléotide, *id est*, une molécule composée d'une base nucléique (adénine, guanine, cytosine et uracile), d'un ribose et de trois groupements phosphates. Dans le cerveau c'est un transporteur d'énergie libre de son lieu de création à son lieu de dégradation. Des trois liaisons entre les phosphates hydrolysables de l'ATP, seules les deux premières sont riches en énergie libre. Ces réactions sont exothermiques avec $\Delta G = -7.3$ kcal/mol dans des conditions standards. L'hydrolyse de l'ATP répond à la réaction bilan :

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

$$\mathrm{ATPMg}^{2-} + \mathrm{H_2O} \Longleftrightarrow \mathrm{ADPMg}^{-} + \mathrm{H_2PO_4^-} + energie.$$

où l'ADP (symbole ADPMg^{-}) est l'adénosine diphosphate, soit l'ATP ayant perdu un groupement phosphate et P_i (symbole $\mathrm{H_2PO_4^-}$) est un phosphate inorganique.

L'ATP est le plus important transporteur d'énergie dans le cerveau. Il sert de régulateur à plusieurs niveaux, par exemple :

— les molécules d'ATP peuvent être impliquées dans des réactions de phosphorylation. Un groupement phosphate provenant de l'ATP est alors déplacé sur une autre molécule. Certaines enzymes sont actives seulement à l'état phosphorylé ; c'est-à-dire lorsqu'elles possèdent un groupement phosphate en plus. Le groupement phosphate provenant de l'ATP permet alors d'activer l'enzyme,

— l'ATP peut intervenir directement sur l'enzyme comme effecteur allostérique. La molécule d'ATP se lie alors à l'enzyme sur un site spécifique modifiant l'affinité de l'enzyme avec le substrat.

L'ATP dans la cellule reste quasiment constant au cours du temps ; il est donc dégradé et synthétisé dans les mêmes proportions. De nombreuses réactions produisent ou détruisent de l'ATP dans le cerveau. De plus, l'adénylate kinase, une enzyme présente dans le cerveau, régule fortement le ratio ATP/ADP en catalysant la réaction :

$$2\mathrm{ADPMg}^{-} \Longleftrightarrow \mathrm{ATPMg}^{2-} + \mathrm{AMPMg},$$

où l'AMP (symbole AMPMg) est l'adénosine monophosphate soit l'ATP ayant perdu deux groupements phosphate. L'ATP représente à la fois l'énergie dans le cerveau mais également la monnaie d'échange des réactions successives.

La phosphocréatine (PC_r^{2-}) est présente en concentration plus grande que l'ATP dans les cellules et agit comme un tampon sur la quantité d'ATP selon la réaction suivante catalysée par la créatine kinase :

$$\mathrm{PC_r^{2-}} + \mathrm{ADPMg}^{-} + \mathrm{H}^{+} \Longleftrightarrow \mathrm{ATPMg}^{2-} + \mathrm{C_r}.$$

Les échanges et navette entre créatine et phosphocréatine (PC_r^{2-}) sont controversés par de nombreux auteurs. Ils ont un fort rôle régulateur de la créatine dans le cerveau.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.2.3 Potentiel d'action et synapses

Nous avons vu que les synapses sont des lieux d'échanges entre neurones et que les axones permettent aux neurones de communiquer. Comment l'information circule-t-elle ainsi dans le cerveau ?

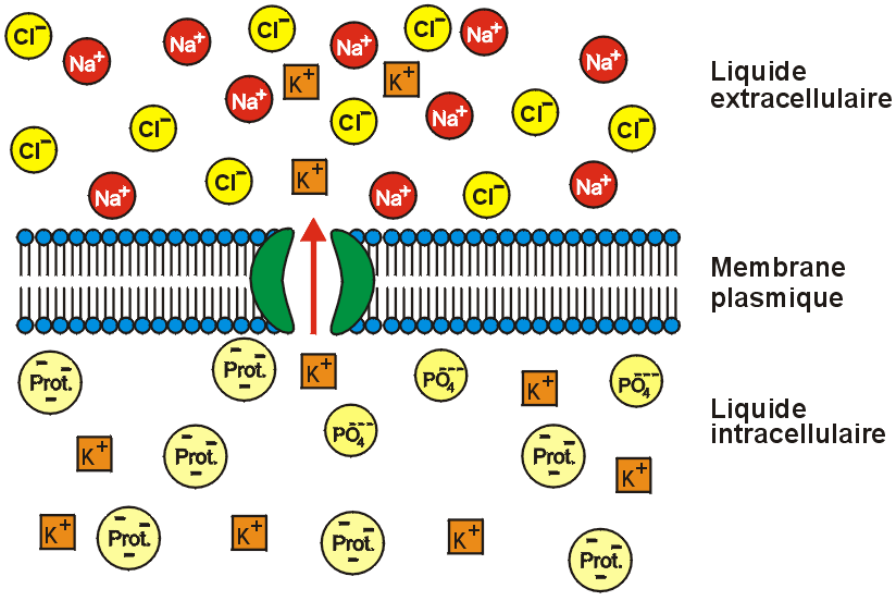
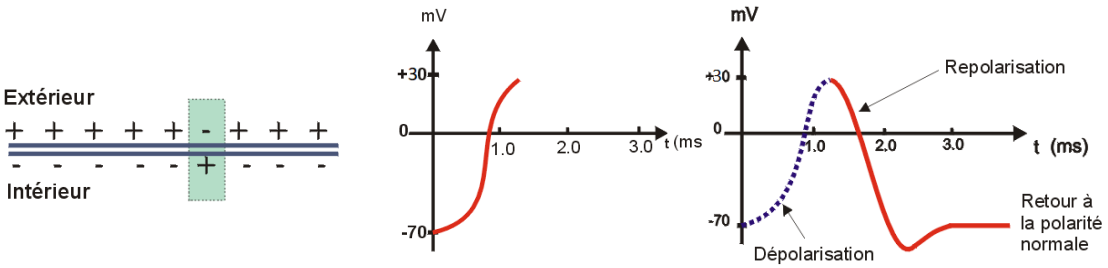


Figure 1.8 – Schéma de la polarisation membranaire (source [25] avec droits de reproduction). La disposition des ions induit une différence de potentiel. En vert est indiqué un canal à potassium.

L'activité cérébrale se définit par des signaux électriques entre neurones. Comme expliqué plus haut, le milieu intraneuronal est chargé en ions potassium (K^+), phosphate (PO_4^{3-}) et protéines chargées négativement avec un bilan négatif alors que le milieu extra-cellulaire est chargé en ions sodium (N_a^+) et chlore (Cl^-) avec un bilan positif. Le milieu cérébral est donc fortement ionisé et, au repos, le potentiel des neurones est plus négatif à l'intérieur qu'à l'extérieur, le potentiel membranaire est alors de -70 mV (cf Figure **1.8**) [25]. Cette différence de potentiel crée un champ électrique dont découle une force électrique.

Les ions peuvent traverser la membrane des cellules grâce à des canaux placés le long de la membrane. Lors d'une stimulation, les canaux s'ouvrent provoquant des modifications des compositions ioniques intraneuronales et extraneuronales. Le potentiel membranaire augmente et la différence de potentiel diminue. Cette diminution entraine l'augmentation de la perméabilité de la membrane au sodium. Les ions sodium auront donc tendance à entrer dans le neurone par les canaux qui leur sont attribués. A l'endroit où les canaux se sont ouverts, on a une baisse de la polarité notable à l'extérieur de la cellule et une augmentation à l'intérieur. Si cette dépolarisation atteint un certain seuil on parle de la première phase du Potentiel d'Action (PA). Le potentiel membranaire passe alors de -70 mV à $+30$ mV (cf Figure **1.9**a).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.



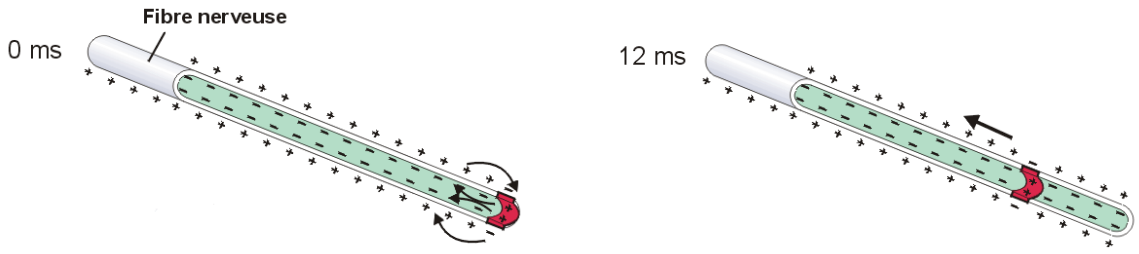
(a) Dépolarisation.

(b) Hyperpolarisation.

Figure 1.9 – Schémas relié au suivi du potentiel d'action (source [25] avec droits de reproduction), (a) Gauche, effet du potentiel d'action sur la membrane, Droite, potentiel membranaire lors de la dépolarisation, (b) Potentiel membranaire lors de la repolarisation et de l'hyperpolarisation. L'influx se crée localement et la différence de potentiel se propage dans l'axone.

On a ensuite une fermeture des canaux à sodium et une ouverture des canaux à potassium qui permettent de faire sortir les cations potassium du neurone et donc de faire baisser le potentiel membranaire de $+30$ mV à -80 mV, c'est la régulation puis l'hyper-régulation (cf Figure **1.9**b). Ce dernier état, plus négatif que le potentiel de repos, est noté état basal, aucun nouvel influx ne peut alors être traité. On enregistre finalement un retour au potentiel membranaire au repos, -70 mV. Le potentiel d'action dure entre 1 et 3 millisecondes [25].

Après ce PA, il reste de fortes variations des taux de sodium et de potassium. En effet on remarque une concentration extracellulaire anormale en potassium et une intracellulaire anormale en sodium. Des pompes N_a^+/K^+ augmentent alors leur activité afin de réguler ces concentrations. La concentration en calcium est régulée de la même manière grâce à des pompes adaptées. Tout échange par une pompe de deux K^+ pour trois N_a^+ nécessite la consommation d'un ATP [25]. Cette consommation d'énergie effectue le lien entre l'activité cérébrale électrique via la transmission du potentiel et l'activité métabolique via la consommation d'ATP.



(a) Stimulation.

(b) Transmission.

Figure 1.10 – Schémas de la transmission de la stimulation à travers la fibre nerveuse (source [25] avec droits de reproduction), (a) Stimulation au bout de l'axone, (b) Transmission de proche en proche. Le message se transmet dans l'axone via une forte modification du potentiel membranaire.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les PA se propagent par processus des bases ioniques. C'est une conduction saltatoire de part les noeuds de Ranvier des axones possédant une gaine de myéline. On a alors une transmission de la différence de potentiel membranaire tout au long du neurone (cf Figure **1.10**). Ce processus transmet l'information à travers un neurone à une vitesse d'environ 300 *km/h*. Cette vitesse augmente avec le diamètre de la fibre nerveuse et la présence de myéline [74].

Cet influx se propage le long du neurone jusqu'à atteindre une terminaison pré-synaptique. Il y a alors libération par exocytose, déclenchée par les ions calcium, de neurotransmetteurs dans la fente synaptique (cf Figure **1.11**). Ces neurotransmetteurs sont ensuite captés par le neurone post-synaptique et modifient le potentiel membranaire pour recréer un influx nerveux. Les neurotransmetteurs excitateurs stimulent l'influx alors que les inhibiteurs le freinent. C'est l'endroit où la propagation est la plus lente (de 0.3 à 0.5 *ms*) [25]. Les récepteurs post-synaptiques se situent dans 80 % à 95 % sur les dendrites et dans les autres cas directement sur le corps cellulaire [74].

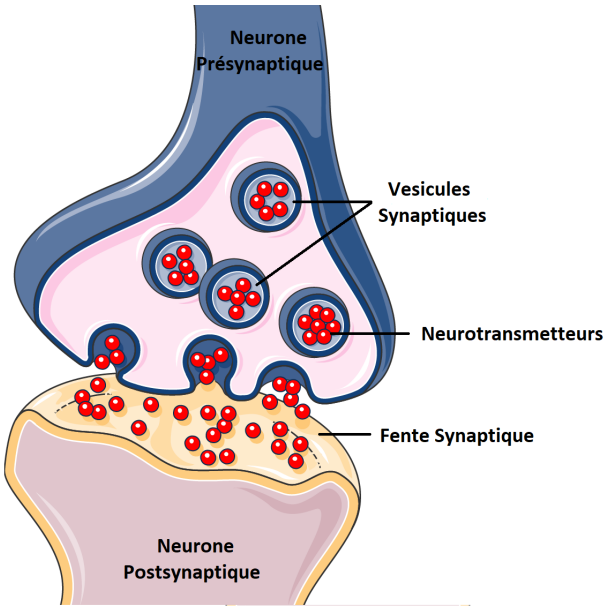


Figure 1.11 – Schéma d'une synapse (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.). La transmission de l'influx nerveux entre neurones se fait via des neurotransmetteurs.

On compte environ 210 synapses pour 100 μm^3 dans un cerveau sain [64]. L'élimination des neurotransmetteurs se fait via leur capture par les cellules gliales, leur diffusion hors de la fente synaptique ou leur dégradation enzymatique. Ces étapes sont couteuses en ATP et donc en énergie. Les neurones baignent alors dans un mélange de neurotransmetteurs dont la composition varie sans cesse. Tous les mécanismes de transport ou de transmission sont couteux pour le cerveau qui est un grand consommateur d'ATP [25].

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.3 Substrats et énergie métabolique

L'activité neuronale étant coûteuse en des termes énergétiques, il est nécessaire de reformer en permanance les stocks d'ATP. Comment la consommation en glucose ou en oxygène peut-elle réguler la concentration d'ATP ?

1.3.1 Du glucose au pyruvate : la glycolyse

Le glucose ($C_6H_{12}O_6$), souvent connu pour être une source d'énergie sans plus de modalité, est présent dans les cellules sous forme de glycogène. Ce glycogène provient de l'alimentation et des réserves de la cellule. La glycolyse rassemble l'ensemble des étapes permettant la transformation du glucose en pyruvate dans le cytoplasme et plus précisément dans le cytosol. Elle est aussi appelée voie d'Embden-Meyerhof-Parnas. La glycolyse comprend dix étapes dont certaines sont irréversibles [W2] :

Etape 1 : le glucose (GLU) est transformé en glucose-6-phosphate (G6P). Cette transformation correspond à l'apport d'un groupement phosphate et nécessite donc la consommation d'un ATP. Elle est catalysée par une enzyme, l'hexokinase. Cette phosphorylation augmente la réactivité chimique du glucose, la molécule est donc moins stable. De plus, sous cette forme, le glucose se retrouve enfermé dans le cytosol. La réaction est irréversible.

Etape 2 : Le G6P est converti en fructose-6-phosphates (F6P). La réaction est catalysée par la phosphoglucose isomérase. La formule chimique de la molécule est la même mais son organisation spatiale est différente; on dit que le G6P et le F6P sont des isomères. On passe d'un aldose à un cétose c'est-à-dire que la fonction carbonyle qui était une fonction aldéhyde devient une fonction cétone. C'est une réaction peu coûteuse en énergie et facilement réversible.

Etape 3 : Le FP6 devient du frutose-1.6-biphosphate (F16P) grâce à l'ajout d'un groupement phosphate provenant d'un ATP. Elle est catalysée par la phosphofructokinase. La réaction est irréversible.

Etape 4 : L'aldolase catalyse le clivage du F16P en dihydroxyacétone phosphate (DP) et glyceraldehyde-3-phosphate (G3P). Ces deux isomères présentent chacun 3 carbones mais seul le G3P sera ensuite utilisé. Des isomérases permettent de passer du DP au G3P et inversement. Les étapes suivantes sont donc réalisées en deux exemplaires.

Etape 5 et 6 : La phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase catalyse une réaction d'oxydation libérant de l'énergie et l'attache d'un phosphate nécessitant de l'énergie. L'union de ces deux

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

réactions est donc énergiquement neutre. On a également création de Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit (NADH). On passe du G3P au 1,3-diphosphoglycerate (13D). Cette molécule présente une forte énergie potentielle. La réaction est réversible.

Etape 7 : Il y a formation de 3-phosphoglycérate (3P) grâce au 13D. Un ATP est généré par transfert d'un groupement phosphate sur un ADP. La réaction est réversible.

Etape 8 : La mutase change le placement d'un groupement phosphate, c'est le passage du 3P en 2-phosphoglycérate (2P). La réaction est réversible.

Etape 9 : Le 2P est deshydraté en phosphoenolpyruvate (PEP), catalysé par l'énolase. Cela rend le métabolite riche en énergie. La réaction est réversible.

Etape 10 : Le PEP est transformé en pyruvate (PYR) par phosphorylation, catalysée par la pyruvate kinase. Il y a création d'un ATP. La réaction est irréversible.

On a l'équation bilan suivante pour la glycolyse (cf Figure **1.12**) :

$$\mathrm{C_6H_{12}O_6(glucose)} + 2\mathrm{NAD} + 4\mathrm{ADP} + 2\mathrm{ATP} + 2\mathrm{P}_i$$

$$\longrightarrow 2\mathrm{C_3H_3O_3^-(pyruvate)} + 2\mathrm{NADH} + 4\mathrm{ATP} + 2\mathrm{H^+} + 2\mathrm{H_2O} + 2\mathrm{ADP},$$

où P_i désigne l'acide phosphorique. La glycolyse permet alors de former à partir du glucose : deux molécules de pyruvate, deux ATP ($-2 + 2 \times 2$) et un pouvoir oxydant sous la forme de deux NADH.

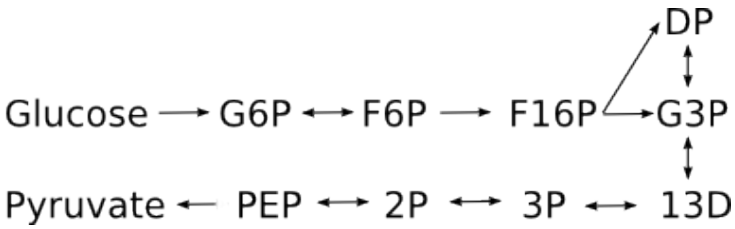


Figure 1.12 – Schema simple de la glycolyse. A travers ces dix étapes le glucose est transformé en pyruvate.

La vitesse de la glycolyse est fortement régulée grâce à l'action des enzymes et de leur pouvoir catalysant. Les plus grandes régulations sont effectuées par l'hexokinase (étape 1), la phosphofructase (étape 3) et la pyruvate kinase (étape 10), c'est-à-dire au niveau de trois des quatre étapes irréversibles de la glycolyse. L'héxokinase a comme particularité d'exister sous deux formes, l'une soluble dans le cytosol et l'autre liée aux mitochondries plus active. La seconde forme est synthétisée lorsque le ratio ATP/ADP est bas et permet ainsi de répondre aux besoins en énergie. La

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

phosphofructokinase est indirectement désactivée lorsque la concentration en ATP est élevée tout comme la pyruvate kinase. Cette dernière est également désactivée par la présence d'acétyl-CoA formé à partir du pyruvate. Plusieurs boucles de rétro-contrôle régulent alors la formation du pyruvate.

1.3.2 Du pyruvate à l'énergie : la voie respiratoire

Dans le processus de voie respiratoire, le pyruvate est tout d'abord cotransporté avec des ions H^+ grâce à des transporteurs de type symport dans la matrice de la mitochondrie. La décarboxylation oxydative de ce pyruvate donne de l'acétyl-CoA par catalyse coordonnée séquentielle, un pouvoir oxydant est également créé sous la forme deux NADH mais aussi du CO_2 [W2]. Cet acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs. Ce cycle, découvert en 1937 par Hans Krebs, est une succession de huit étapes qui se déroulent en boucle jusqu'à épuisement des substrats permettant la création d'énergie [W2].

Etape 1 : L'acétyl-CoA réagit avec l'oxaloacétate pour donner du citrate par condensation. C'est une réaction exergonique et irréversible.

Etape 2 : Le citrate est rapidement désydraté puis réhydraté pour former de l'isocitrate par transfert d'un groupement OH. C'est une isomérisation.

Etape 3 : L'isocitrate subit une oxydation par le coenzyme Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD), du NADH est donc formé. Ensuite a lieu une décarboxylation oxydative : une molécule de CO_2 est libérée et du α-cétoglutarate est créé. Ces réactions sont catalysées par l'Isocitrate Dehydrogénase (IDH).

Etape 4 : L'α-cétoglutarate est oxydé par le coenzyme NAD puis subit une décarboxylation oxydative. Enfin a lieu une condensation avec le coenzyme CoA-SH pour donner du succinyl-CoA.

Etape 5 : Le succinyl-CoA subit une lyse de sa liaison thioester, le coenzyme est libéré et l'énergie libre est utilisée pour former du Guanosine Triphosphate (GTP) à partir du Guanosine Diphosphate (GDP). Ce sont des molécules de transfert au même titre que le couple ATP/ADP et contiennent donc la même quantité d'énergie par groupement phosphate. Du succinate est créé.

Etape 6 : Le succinate est transformé en fumarate par oxydation couplée à la réduction d'un Flavine Adénine Dinucléotide (FAD) en Flavine Adénine Dinucléotide réduit ($FADH_2$). Le couple FAD/$FADH_2$ est le couple d'oxydoréduction de la flavine adénine dinucléotide qui agit comme le couple NAD/NADH.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Etape 7 : Le fumarate est hydraté pour donner du malate.

Etape 8 : Le malate est oxydé et sa fonction alcool devient une fonction cétone couplée avec une réduction du NAD en NADH. De l'oxaloacétate est formé ce qui termine le cycle.

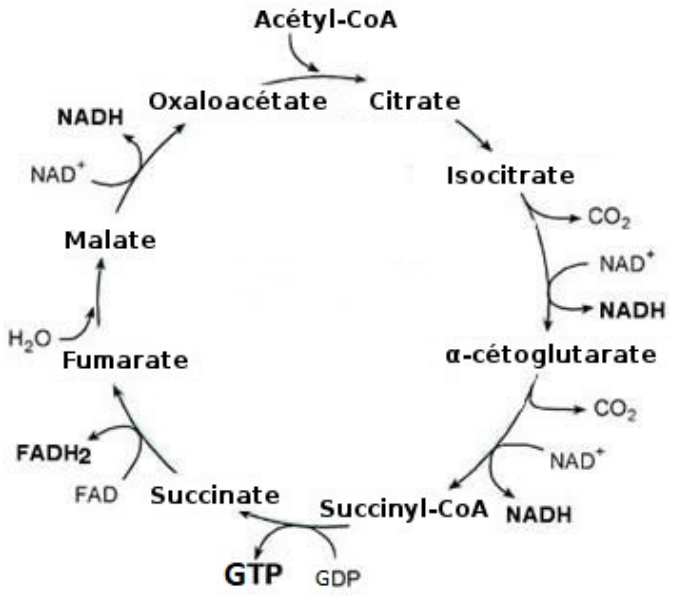


Figure 1.13 – Schema du cycle de Krebs simplifié. Le cycle de Krebs permet l'obtention indirecte d'énergie à travers huit étapes.

La réaction bilan totale depuis le glucose est donnée par (cf Figure **1.13**) :

$$\mathrm{C_6H_{12}O_6(glucose)} + 10\mathrm{NAD} + 2\mathrm{ADP} + 2\mathrm{GDP} + 4\mathrm{P}_i + 2\mathrm{FAD}$$

$$\longrightarrow 10\mathrm{NADH} + 2\mathrm{ATP} + 2\mathrm{GTP} + 6\mathrm{CO_2} + 10\mathrm{H}^+ + 2\mathrm{FADH_2}.$$

où le couple d'oxydoréduction de la flavine adénine dinucléotide FAD/$FADH_2$ agit comme le couple NAD/NADH et le couple GTP/GDP contient donc la même quantité d'énergie par groupement phosphate que le couple ATP/ADP.

Ce cycle est contrôlé par la quantité des substrats disponibles, la quantité de NAD mais également par l'inhibition des enzymes liées aux différentes étapes [W2].

Après le cycle de Krebs, la phosphorylation oxydative permet de transformer tous les NADH et tous les $FADH_2$, créés lors de la glycolyse et du cycle de Krebs, en énergie. Alors :

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— les deux NADH issus de la glycolyse donnent trois ATP,

— les deux NADH formés par la décarboxylation oxydative donnent cinq ATP,

— les deux $FADH_2$ provenant du cycle de Krebs donnent trois ATP,

— les six NADH provenant du cycle de Krebs donnent quinze ATP.

Ces différences proviennent essentiellement des coûts engendrés par les transports des métabolites dans la mitochondrie et à travers les quatre complexes de la membrane mais également de la manière de transformer le réactif en ATP. Au total trente ATP sont formés pour une molécule de glucose. L'oxydation totale théorique du glucose donne quant à elle jusqu'à trente-huit ATP. On a ainsi un rendement de $78.95\,\%$ pour la voie respiratoire.

1.3.3 Une variante : l'anaérobie

La prise en charge mitochondriale du pyruvate peut ne pas avoir lieu par exemple s'il n'y a pas assez d'oxygène. Dans ce cas, après la glycolyse, le pyruvate est transformé dans le cytosol en lactate, on parle d'anaérobie lactique. Cette réaction est catalysée par la Lactate Déshydrogénase (LDH) et son bilan est donné par [W2] :

$$2C_3H_4O_3^-(\text{pyruvate}) + 2\text{NADH} + 2H^+ \longrightarrow 2C_3H_6O_3(\text{lactate}) + 2\text{NAD}.$$

Au total quatre ATP sont formés pour une molécule de glucose et on a un rendement de $10.51\,\%$ pour la voie lactique. Le lactate est ensuite épuré par le débit sanguin cérébral (CBF). La présence de ce processus explique en partie les différences observées entre les besoins en oxygène et ceux en glucose des cellules.

Il ne faut pas confondre lactate et acide lactique ($C_3H_5O_3$). Le lactate est en effet la forme ionisée de l'acide lactique. L'acide lactique étant un acide faible ($pKa = 3,9$), on trouve donc les deux variétés dans les solutions en proportions variables selon le pH. La réaction est :

$$C_3H_5O_3^-(\text{lactate}) + H_3O^+ \Longleftrightarrow C_3H_6O_3(\text{acide lactique}) + H_2O.$$

Le pyruvate correspond donc à un carrefour crucial dans la création d'énergie provenant du glucose. Il peut entrer dans la mitochondrie et passer dans le cycle de Krebs, être converti en lactate ou repris par le système. La voie privilégiée dépend du statut énergétique de la cellule, de sa contenance en oxygène, des quantités gérées, de la taille et du type cellulaire.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

1.3.4 Transporteurs lactate et glucose

Les molécules de glucose et de lactate ne sont pas nécessairement consommées par la cellule dans laquelle ils se trouvent. Les transporteurs membranaires sont des ensembles de protéines intrinsèques à la membrane cellulaire ayant pour rôle d'assurer le passage sélectif de molécules. Il s'agit de transports actifs secondaires (voir 1.2.1).

Les transporteurs spécifiques au lactate (MCT) transmembranaires agissent par loi de symport impliquant des ions H^+. Actuellement quatorze isoformes de transporteurs MCT sont recensées. L'isoforme MCT_2 a le plus d'affinité avec le lactate et est présente à la surface des neurones. L'isoforme MCT_1, quant à elle, est exprimée à la surface des astrocytes. Ces MCTs sont sensibles aux variations de concentration de lactate et du pH.

L'équivalent pour le glucose est une famille de protéines de transport du glucoses (GLUT) dont on retrouve les isoformes $GLUT_1$ et $GLUT_2$ à la surface des astrocytes et des cellules endothéliales, les isoformes $GLUT_3$ et $GLUT_4$ à la surface des neurones et l'isoforme $GLUT_5$ pour la microglie [137].

1.3.5 Rôle des différents acteurs

L'apport sanguin du cerveau est important puisque ce dernier reçoit environ 15 % de la sortie cardiaque totale du sang. Le volume sanguin cérébral (CBV) correspond à la fraction de volume occupé par des vaisseaux sanguins. Sa valeur typique est de 4.0 % et il est constitué en moyenne de 5.0 % de volume artériel, 47.5 % de volume veineux et autant de volume capillaire [8, 29]. La vitesse de délivrance du sang artériel dans une zone du cerveau par les capillaires (ou CBF) chez le sujet adulte éveillé est en moyenne de 50 à 55 mL par minute pour 100 g de substance cérébrale [29]. Il dépend de la pression à l'origine du flux sanguin et de la résistance rencontrée tout au long du réseau sanguin. Le CBV peut augmenter de façon physiologique sans augmentation du CBF.

Même s'il est fortement demandeur d'énergie, le cerveau ne peut stocker que des quantités limitées de glucose et d'oxygène. Cette vascularisation importante lui permet de recevoir les substrats nécessaires à son bon fonctionnement mais également d'éliminer les déchets qu'il a pu accumuler. Les substrats n'ont pas tous les mêmes capacités de déplacement. Ainsi le transport de lactate à travers la BHE est 50 % plus efficace que celui de glucose [126].

Le lactate étant produit via un circuit énergétique à faible rendement, il a souvent été vu comme un déchet cellulaire. Cependant P. Magistretti et L. Pellerin ont montré que les astrocytes pouvaient créer des molécules de lactate consommées plus tard par les neurones ([117] et articles suivants). Ils parlent alors de la navette lactate entre astrocytes et neurones (ANLS). Ces échanges ne modifient

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

pas la consommation directe de glucose comme substrat énergétique et peuvent évoluer dans le temps pour s'adapter aux besoins énergétiques de la cellule. Ainsi l'échange de lactate via l'ANLS n'est pas obligatoire, peut ne pas impacter toutes les ressourses lactate en présence et sa mise en place peut varier en fonction des demandes énergétiques des neurones [75].

Plusieurs faits soulignent que les astrocytes sont des fournisseurs de lactate pour les neurones :

- les astrocytes sont bien placés pour à la fois juger des besoins en énergie (placement autour des synapses) et fournir de l'énergie (placement entre les neurones et les capillaires) [92],
- cette fonction est cohérente avec leur rôle déjà connu de soutien et d'aide aux neurones,
- les astrocytes sont la plus grande réserve de glycogène cérébral [92, 18]. Or ils consomment plus de glucose que ce qui est nécessaire pour couvrir leurs besoins en énergie [16]. En effet alors que les neurones représentent les plus grands besoins énergétiques cérébraux (environ $81\,\%$), ce sont les astrocytes qui consomment le plus de glucose (environ $78\,\%$) [118],
- il existe plusieurs isoformes de LDH, cette enzyme permettant la transformation du pyruvate en lactate et inversement. Ainsi la LDH_1 favorise la transformation de lactate en pyruvate et la LDH_5 l'inverse. Or les neurones expriment uniquement l'isoforme LDH_1 alors que les astrocytes expriment les deux isoformes [22],
- les astrocytes effectuent préférentiellement une glycolyse puis une anaérobie lactique [117, 75, 27]. Ils créent alors une grande quantité de lactate. Les neurones quant à eux privilégient l'import de lactate, peuvent le consommer pour créer de l'énergie en le retransformant en pyruvate [26, 151], et le préfèrent même au glucose quand les deux sont présents [26, 27],
- la plupart des glycolyses cérébrales ont lieu dans les astrocytes ce qui les place au centre des flux énergétiques cérébraux [92]. En particulier le glutamate libéré par les synapses pousse les astrocytes à engager la glycolyse [117].

Les astrocytes ont donc tendance à produire du lactate et les neurones tendance à le consommer comme source énergétique importante.

Les autres cellules composantes de la glie sont également sensibles au lactate :

- les oligodendrocytes peuvent consommer du lactate comme source énergétique alternative pour former la myéline autour des axones [125]. Ils peuvent également fournir du lactate à l'axone ou directement au neurone [126, 125]. Les neurones sont aussi sensibles aux changements protéiques de la myéline produite par les oligodendrocytes,
- la microglie peut aussi utiliser le lactate comme une source d'énergie [88]. Mais il a été montré qu'une forte concentration d'acide lactique inhibe la progression des lymphocytes T [120].

Globalement la substance blanche est moins impactée que la substance grise par les changements énergétiques. Cependant toutes les cellules de l'encéphale sont impliquées dans des mécanismes de régulation énergétique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 2

Investigations et acquisitions

Résumé

L'encéphale et plus particulièrement le cerveau est une structure complexe, protégée et régulée à plusieurs niveaux. Cet organe est fortement demandeur d'énergie ; même s'il ne représente que 2 % du poids corporel, il consomme environ 20 % de l'oxygène et 25 % du glucose corporels. Ces substrats lui sont apportés sous plusieurs formes grâce notamment au flux sanguin.

Dans quelles mesures nous est-il possible de suivre et comprendre ces régulations ? Ce chapitre présente différentes méthodes d'investigations et d'acquisitions utilisées en routine médicale pour l'imagerie cérébrale chez l'homme *in vivo*. Une étude est également présentée sur les variations du lactate en conditions saines *in vivo* grâce à un test ANOVA à trois facteurs.

Contenu succinct

2.1 Imagerie par résonance magnétique - IRM 40
2.2 Spectroscopie par résonance magnétique - SRM 47
2.3 Une étude sur cohorte de patients sains 50
2.4 Comparaison avec la tomodensitométrie à rayons X 59

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

2.1 Imagerie par résonance magnétique - IRM

2.1.1 De la résonance magnétique nucléaire (RMN) au signal

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est une propriété physique que certains noyaux atomiques possèdent lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique. Cette propriété a été découverte de manière indépendante en 1946 par E. Purcell et F. Bloch [23, 124].

En effet, les atomes sont formés d'un assemblage de protons et de neutrons. Les protons possèdent un moment magnétique μ intrinsèque lié à leur charge de rotation. Le moment magnétique d'un proton se manifeste par sa capacité d'alignement dans le sens du champs magnétique dans lequel il est placé. Ainsi seuls les noyaux possédant un moment magnétique non-nul peuvent être étudiés en RMN et seuls certains d'entre eux comme l'hydrogène 1 ou le carbone 13 peuvent avoir des propriétés magnétiques. Ils possèdent également un moment cinétique ou spin nucléaire $\vec{I}$, lié à leur rotation sur eux-même.

Placés dans un champ magnétique externe intense et uniforme $\vec{B_0}$ de fréquence ω_0 et parallèle à l'axe des côtes, les moments magnétiques des protons ne peuvent avoir que deux états possibles : up (parallèle à $\vec{B_0}$) réunissant la majorité des protons et down (anti-parallèle à $\vec{B_0}$) suivant la distribution de Boltzmann [58]. En s'alignant les protons tournent autour de $\vec{B_0}$ à la fréquence angulaire (ou fréquence de Larmor) en décrivant un mouvement analogue à celui d'une toupie autour de sa pointe nommé mouvement de précession. Ainsi,

$$\omega_0 = \gamma \left\| \vec{B_0} \right\|,$$

où γ est le rapport gyromagnétique. Suivant l'état réunissant la majorité des protons, on a alors l'apparition d'une aimantation macroscopique orientée selon $\vec{B_0}$ et noté $\vec{M}$ (cf Figure **2.1**a). Cette aimantation longitudinale est donnée par,

$$\vec{M_z}(t) = \chi_M \vec{B_0} = \vec{M},$$

où χ_M est la susceptibilité magnétique du noyau étudié. Il n'y a pas d'aimantation transversale et,

$$\vec{M}_{x,y}(t) = 0.$$

Les spins sont déphasés et il n'y a pas encore de signal RMN. Une perturbation de cet état d'équilibre sous forme d'apport d'énergie est donc nécessaire pour créer un signal.

On introduit un champ électromagnétique (ou onde RF) uniforme $\vec{B_1}$ perpendiculaire à $\vec{B_0}$ et de même fréquence que $\vec{B_0}$: ω_0. Avoir un champ électromagnétique de même fréquence que $\vec{B_0}$ est

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

une condition nécessaire pour obtenir le phénomène de résonance magnétique et donc le signal RMN. L'impulsion RF est de 90 degrés. L'aimantation du noyau change alors de direction mais le mouvement de précession est conservé.

On observe un basculement de l'aimantation dans l'espace soit une augmentation de l'aimantation dans le plan (x, y) et sa diminution sur l'axe des côtes. *In Fine* les spins sont en phase et l'aimantation dans le plan (x, y) est maximale. Le signal RMN est maximal (cf Figure **2.1**b).

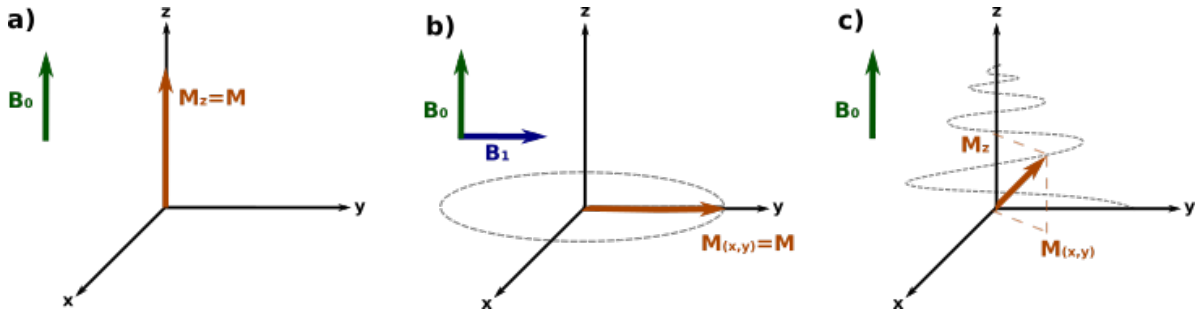


Figure 2.1 – Schémas liés au phénomène de résonance nucléaire. (a) Aimantation macroscopique induite par $\vec{B_0}$, (b) Fin de l'impulsion du champ $\vec{B_1}$, le signal RMN est maximal, (c) Retour à l'équilibre de l'aimentation tissulaire selon un mode oscillant.

A l'arrêt de $\vec{B_1}$, on enregistre le retour à l'équilibre lent (ou relaxation) selon un mode oscillant de l'aimantation tissulaire (cf Figure **2.1**c). Deux phénomènes de relaxation sont enregistrés :

— la relaxation longitudinale T_1 (ou spin-réseau) sur l'axe des côtes,

— la relaxation transversale T_2 (ou spin-spin) dans le plan (x, y).

Ces deux phénomènes ne sont pas instantanés. Ainsi la relaxation longitudinale est donnée par, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\vec{M}_z(t) = \vec{M}(1 - \exp(-\frac{t}{T_1})),$$

alors que la relaxation transversale est donnée par, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\left\|\vec{M}_{(x,y)}(t)\right\| = \left\|\vec{M}\right\| \exp(-\frac{t}{T_2}),$$

où les valeurs T_1 et T_2 sont telles que :

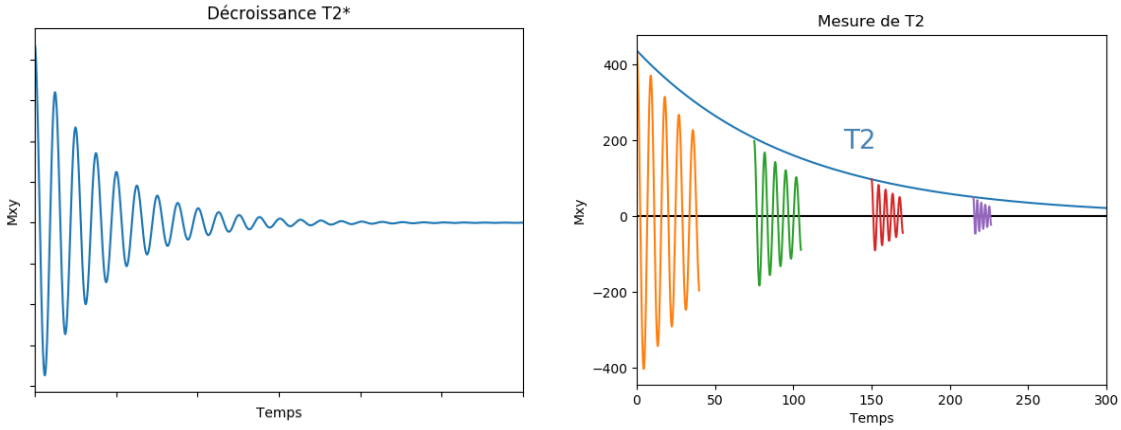
— la valeur de T_1 est le temps nécessaire pour que le tissu récupère 63 % de son aimantation longitudinale,

— la valeur de T_2 est le temps nécessaire pour que le tissu perde 63 % de son aimantation transversale.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Ces constantes dépendent de la nature des noyaux mais aussi de l'intensité du champ magnétique. Généralement T_1 est de l'ordre de 500 à 1500 ms alors que T_2 est de l'ordre de 50 à 500 ms.

Lors de la relaxation, les protons se déphasent et le signal RMN décroit jusqu'à retrouver sa valeur de départ dans le plan (x, y). On observe une décroissance du signal RMN désigné par Free Induction Decay Signal (FID) ou "décroissance libre de l'induction". La FID est donc un signal temporel. Sur cette FID on applique une transformée de Fourier qui permet d'obtenir la composante fréquentielle. En théorie cette décroissance du signal devrait être proportionnelle à la décroissance exponentielle de l'aimantation sur le plan (x, y). En pratique et dû à des effets d'inhomogénéité du champ magnétique et des effets de susceptibilité, il décroit plus rapidement. On note T_2^* la décroissance exponentielle du signal RMN. Pour s'affranchir de ces inhomogénéités de champ magnétique, on introduit une impulsion RF à 180 degrés qui rephase les spins et redonne du signal. On obtient ainsi un signal en T_2. La Figure **2.2** montre les différences entre le FID et la décroissance en T_2 obtenue grâce au rephasage.



(a) Décroissance T_2^*.

(b) Décroissance T_2.

Figure 2.2 – Comparaison entre la décroissance du signal FID et la décroissance en T_2 théorique (source [109] avec droits de reproduction). (a) Décroissance du signal FID, (b) Mesure de T_2 grâce au rephasage des spins.

Cette succession d'impulsions RF à 90 degrés et d'impulsions RF à 180 degrés constitue la base des séquences en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : la séquence écho de spin est gérée par les paramètres suivants :

— le Temps d'Echo (TE) donnant la durée entre le sommet de l'impulsion d'excitation de l'onde RF et le recueil de l'écho,

— le Temps de Répétition (TR) donnant la durée entre deux impulsions d'excitation de l'onde RF.

Ces deux temps sont visibles sur la Figure **2.3**. Ce signal obtenu grâce à la RMN et les paramètres qui en découlent permettent, après traitement, une étude de la composition des tissus.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

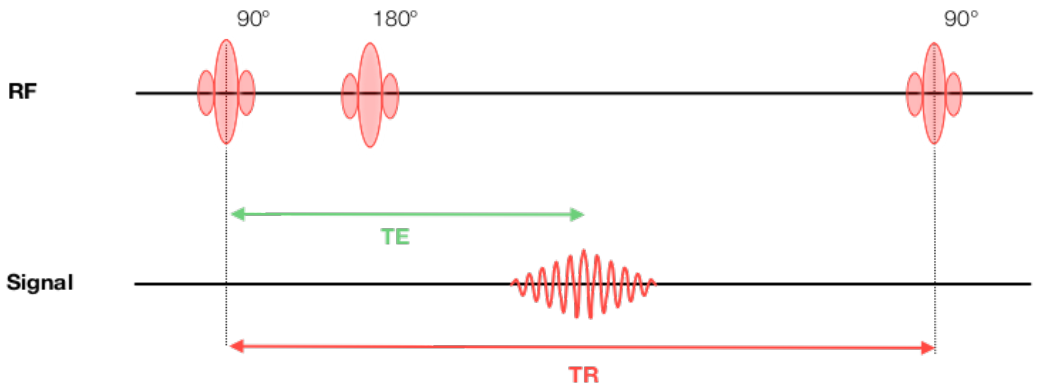


Figure 2.3 – Schémas explicatif des temps d'écho et temps de répétition sur une séquence écho de gradient (source [109] avec droits de reproduction).

2.1.2 Du signal à l'Image

L'IRM est une technique d'exploration non-invasive utilisée depuis les années 1980 [37, 99]. Elle relève de l'imagerie structurelle et repose sur le principe de la RMN. Elle permet de détecter des lésions cérébrales non-visibles avec d'autres séquences d'imagerie.

Seuls les noyaux possédant un nombre quantique de spin non-nul peuvent être étudiés en RMN et seuls certains comme l'hydrogène 1 possédant un moment magnétique élevé ont une sensibilité naturelle pour la RMN. Le proton est l'atome dont l'abondance naturelle est la plus élevée dans le corps humain. Pour ces raisons le signal mesuré provient majoritairement des protons des molécules d'eau.

Lors de l'acquisition du signal, des gradients de champs magnétiques sont utilisés pour le coder spatialement. Le champ magnétique $\vec{B_0}$ n'est alors plus uniforme. Cette fluctuation implique une variation proportionnelle de la vitesse de rotation des protons. Il existe trois types de gradient utilisés en IRM,

— le gradient de sélection de coupe appliqué selon $\vec{B_0}$ permet de sélectionner le volume d'intérêt définissant une matrice. Pour qu'il y ait résonance il faut que la fréquence de rotation des protons et la fréquence de l'onde RF émise soient égales. L'application du gradient de sélection de coupe implique que seuls certains protons entrent en résonance. La bande passante correspond à la gamme de fréquences appliquées,

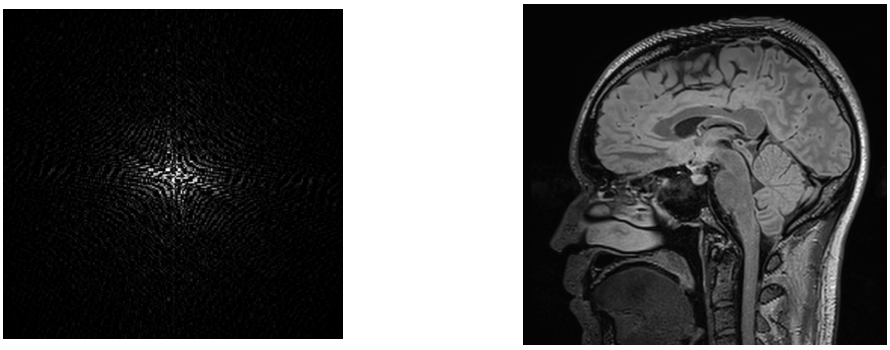
— le gradient de codage de phase permet une différentiation des lignes de la matrice leur attribuant des phases différentes,

— le gradient de codage de fréquence. Appliqué pendant le recueil du signal, il permet une différentiation des colonnes de la matrice en leur appliquant des fréquences différentes.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

L'application de ces gradients permet d'obtenir une matrice dont chaque point possède une phase ou une fréquence différente.

Le système informatique récupère les signaux RMN comme définis dans la partie précédente sous forme fréquentielle. Ces signaux sont stockés dans un espace K ou espace de Fourier (cf Figure **2.4**). La manière dont l'espace de Fourier est rempli par le système dépend de l'intensité et de la durée d'application des gradients. Plus un gradient possède une forte intensité, plus il code pour de hautes fréquences. Ces fréquences résultantes sont situées en périphérie de l'espace K et représentent des détails. Les basses fréquences sont situées au centre de l'espace K et représentent la résolution.

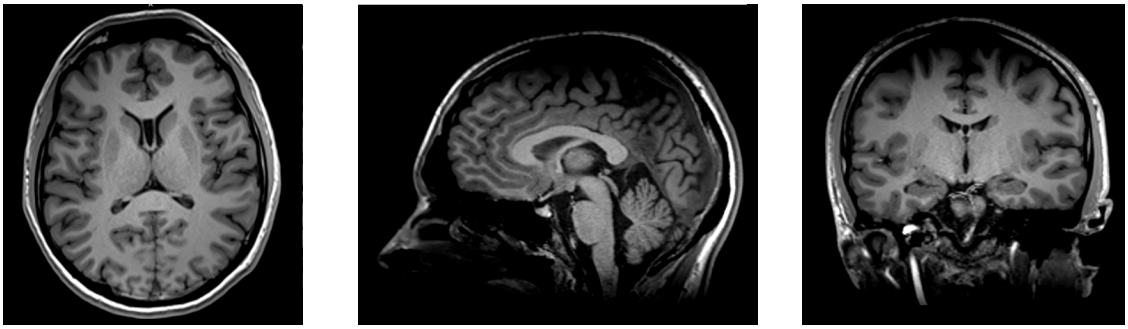


(a) Espace K (b) Image finale

Figure 2.4 – (a) Exemple d'espace de Fourier, (b) La résultante en terme d'image.

Cet espace contient alors les informations nécessaires à la définition de l'image : intensité, fréquence et phase. Grâce à la transformée de Fourier inverse, le signal est traduit en niveaux de gris permettant un passage du domaine fréquentiel au domaine temporel.

L'espace reconstruit peut être découpé selon différentes vues de l'encéphale humain. Les vues les plus courantes sont la vue axiale, la vue sagittale et la vue coronale (cf Figure **2.5**).



(a) Vue axiale. (b) Vue sagittale. (c) Vue coronale.

Figure 2.5 – Images issues de l'IRM grâce à une séquence anatomique (Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, tous droits réservés). (a) Vue axiale, (b) Vue sagittale, (c) Vue coronale.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

2.1.3 Qualité d'une image issue de l'IRM

La qualité de l'image finale obtenue grâce à la technique d'IRM dépend donc de plusieurs facteurs :

— la résolution spatiale : la résolution spatiale correspond à la finesse de maillage. Plus le volume initialement traité est petit, plus la résolution spatiale sera élevée,

— le bruit : correspond à la variabilité due aux données parasites et aux différences intrinsèques pour la zone d'intérêt. Plus le voxel centré sur la zone d'intérêt est large, plus le bruit est faible,

— la présence d'artefacts c'est-à-dire l'apparition de phénomènes créés intégralement par les conditions expérimentales : ils peuvent, par exemple, être dus aux mouvements du patient durant la séquence (artefacts de mouvement), à la présence d'objets entrainant la distorsion du champs magnétique (artefacts magnétiques) ou à une variation brusque du signal provenant d'une différence de résonance élevée entre deux structures (artefacts de troncature).

2.1.4 Apports au diagnostic, limites, enjeux actuels

L'utilisation de l'IRM est largement préconisée pour les bilans lésionnels de l'encéphale [130, 142]. Grâce à la qualité des images obtenues, l'examen par IRM est souvent demandé pour soutenir ou rejeter la caractérisation de la lésion proposée à partir des signes cliniques et parfois suivant un examen par scanner.



Figure 2.6 – Photo de l'appareil 3T du CHU de Poitiers, tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En pratique on place le patient dans un tube faisant office de bobine électrique à taille humaine (cf Figure **2.6**). L'ensemble de la machine génère un champ magnétique élevé (1 à 7 tesla, voire plus) homogène au centre de la bobine. Les antennes permettent de récupérer les signaux provenant de la relaxation du volume tissulaire analysé. Un examen standard dure de 15 à 20 minutes. Le bilan IRM proposé au CHU de Poitiers dans le cadre d'une suspicion de tumeur cérébrale est accompagné d'une injection de produit de contraste (chélaste ou gadolinium) et suit la trame [109] :

— acquisition de séquences anatomiques donnant des informations sur la topologie et l'organisation cérébrale mais aussi sur l'étendue de la lésion. Elle permet de visualiser le coeur tumoral, s'il y a présence d'infiltration ou de zones anormalement actives dues à la néoangiogénèse (cf Figure **2.7**a),

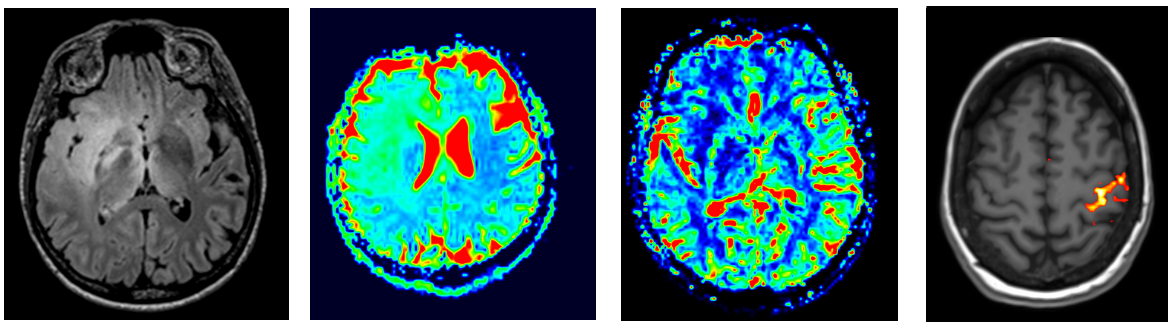
— acquisition de données diffusionnelles (tenseur de Hamilton). Ces données permettent de quantifier la diffusion de l'eau dans les différentes structures cérébrales mais également de connaitre l'orientation des fibres de la substance blanche cérébrale (cf Figure **2.7**b),

— acquisition de données perfusionnelles. Ces données donnent des informations sur le volume sanguin cérébral (CBV) et le débit sanguin cérébral (CBF). On obtient ainsi des renseignements sur l'intégrité de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) ou sur la présence de néoangiogénèse (cf Figure **2.7**c),

— acquisition de données métaboliques comme présenté dans la section 2.2,

— acquisition de données fonctionnelles permettant de visualiser l'activation du cerveau lorsque des tâches simples sont demandées ou au repos. Des changements existent en effets dans les circuits cognitifs ainsi que dans la zone contro-latérale de la tumeur pour les patients (cf Figure **2.7**d).

Ces diverses informations permettent de caractériser la tumeur en donnant des informations sur sa nature et son grade.



(a) Anatomique. (b) Diffusion. (c) Perfusion. (d) Fonctionnelle.

Figure 2.7 – Images issues de l'IRM grâce à divers séquences (CHU de Poitiers, tous droits réservés). (a) Séquence anatomique, (b) Séquence de diffusion, (c) Séquence de perfusion, (d) Séquence fonctionelle.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

L'examen par IRM s'impose aujourd'hui comme standard dans l'étude des tumeurs cérébrales et d'autres pathologies cérébrales [130, 142]. Bien que la durée totale d'un bilan d'une tumeur cérébrale soit importante (de l'ordre d'1h30 [58]), c'est un examen bien toléré qui nécessite uniquement les précautions d'usage quant à l'utilisation d'un produit de contraste. Cet examen permet une bonne caractérisation des lésions cérébrales.

L'utilisation de l'IRM possède des contraintes connues telles que la longueur de l'examen et l'injection d'un produit de contraste. D'autre part les images obtenues par IRM sont le résultat d'un compromis entre meilleur contraste possible et durée d'examen raisonnable. Ainsi l'image finale n'est pas toujours aussi satisfaisante qu'en théorie. Aussi des images issues d'examens différents nécessitent un post-traitement (comme du recalage [109]) pour pouvoir espérer être comparées. Comme vu précédemment, l'IRM n'est pas directement sensible à la présence de cellules tumorales mais à la présence d'oedème. Se pose finalement le problème du seuil de détection des modifications entrainées par l'amas de cellules tumorales.

Les grands axes de la Recherche actuelle liés à l'IRM en découlent directement et sont :

— l'amélioration de la durée et des conditions d'examen,

— la possibilité d'un dépistage précoce passant par une détection plus fine des amas tumoraux,

— une meilleure qualité d'image pour une meilleure définition de la zone tumorale,

— la mise en avant de liens entre cellules tumorales et contrastes de l'image d'IRM.

2.2 Spectroscopie par résonance magnétique - SRM

2.2.1 Principe de fonctionnement

La Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) est une séquence possible d'un examen IRM et est donc basée sur les mêmes principes physiques. La SRM permet l'exploration *in vivo* de la composition biochimique d'un tissu. Elle diffère des autres séquences d'IRM entre autres car le signal recueilli ne provient pas des protons des molécules d'eau mais des protons des molécules organiques constituant les tissus. Elle nécessite donc la suppression sélective du signal provenant des molécules d'eau. On utilise alors la différence des fréquences de résonance des protons des métabolites pour les différencier. Le résultat final obtenu n'est pas une image en niveaux de gris mais un spectre présentant les fréquences de résonance des métabolites. L'unité est la partie par million (ppm) qui est un rapport de fréquence donc sans nombre et sans dimension.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les principaux métabolites détectés en SRM du proton sont montrés dans la Figure **2.8**. Il s'agit de [109, 58],

— la choline (CHO) qui résonne à 3.26 ppm. La choline est un constituant des membranes cellulaires. L'augmentation de la résonance de choline suggère un prolifération cellulaire accru ou une inflammation,

— la créatine (Cr) qui résonne à 3.03 ppm et 3.93 ppm. La créatine permet la gestion de l'Adénosine Triphosphate (ATP) dans le cerveau et l'approvisionnement en substrats énergétiques des zones éloignées. La résonance de créatine n'est généralement pas affectée par les pathologies et sert donc de référence,

— le complexe glutaminergique (Glx) qui comprend le glutamate, la glutamine et le Acide-γ-AminoButyrique (GABA). Il résonne entre 2.0 ppm et 2.46 ppm. Ces différents métabolites participent à la transmission de l'information neuronale. La résolution actuelle des spectres acquis par séquence SRM classique ne permet pas la distinction des métabolites. L'augmentation de la résonance du complexe glutaminergique suggère une souffrance neuronale,

— l' N-AcétylAspartate (NAA), acide aminé marqueur de la viabilité neuroaxonale qui résonne à 2.01 ppm. La diminution de la résonance de NAA suggère une atteinte neuronale,

— le lactate (Lac) qui résonne en doublet à 1.33 ppm. Produit de la glycolyse anaérobique, le lactate peut être présent de manière anormale dans certaines pathologies (ischémie par exemple). L'augmentation de la résonance de lactate suggère une gestion altérée des substrats énergétiques,

— Les lipides (Lip) résonnent entre 1.20 ppm et 0.9 ppm. L'augmentation de la résonance des lipides suggère un arrêt de la myélinisation ou une nécrose. Leur pic étant proche de celui du lactate, ils peuvent facilement être confondus.

Les concentrations des métabolites pourraient être déduites de façon précise grâce au spectre obtenu. Cependant, la reproductibilité de ces résultats est problématique car elle demande un contrôle absolu de tous les facteurs (variabilité au sein du tissu, erreur machine, *etc.*). Ainsi, en pratique, des ratios sont préférentiellement utilisés et en particulier celui en rapport à la créatine dont la résonance est jugée suffisamment stable (environ 8 mmol/L).

La séquence SRM est réalisée à différents temps d'écho car les métabolites mesurés possèdent des temps de relaxation différents. *In fine*, L'intensité de chaque raie dépend à la fois de l'élément chimique correspondant, du temps d'écho (TE) choisi (cf Figure **2.9**) et de l'intensité du champ magnétique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

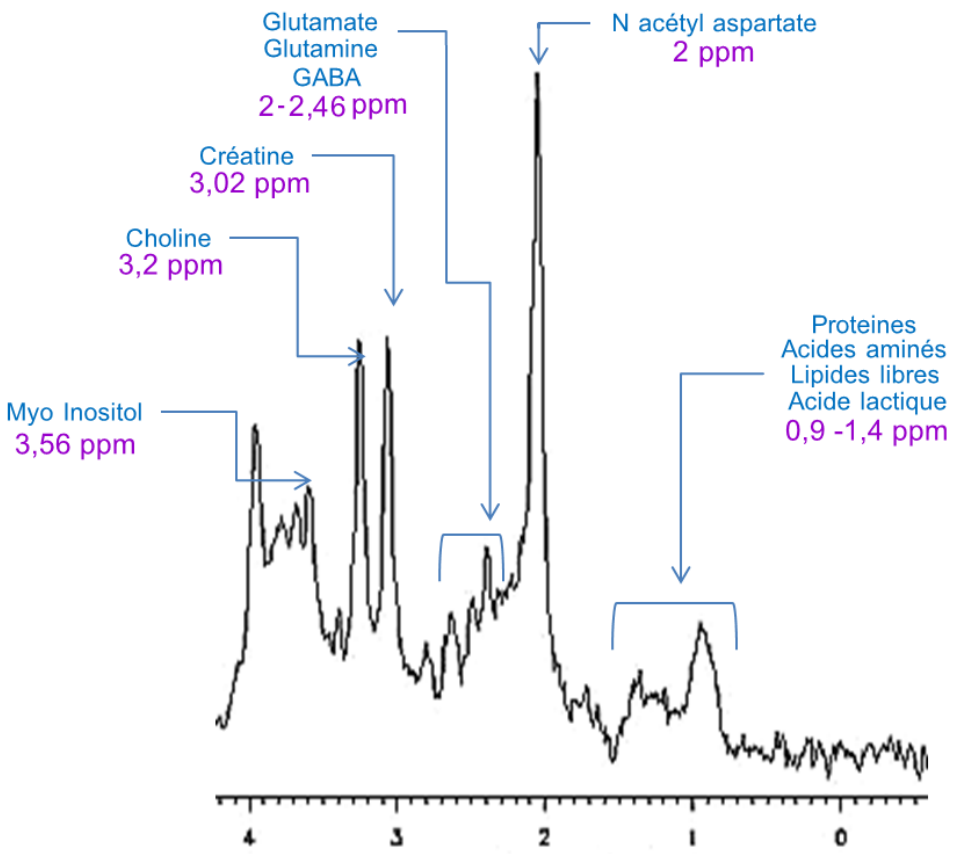


Figure 2.8 – Exemple d'un spectre proton à TE court présentant les raisonnance des principaux métabolites cérébraux (source [58] avec droits de reproduction).

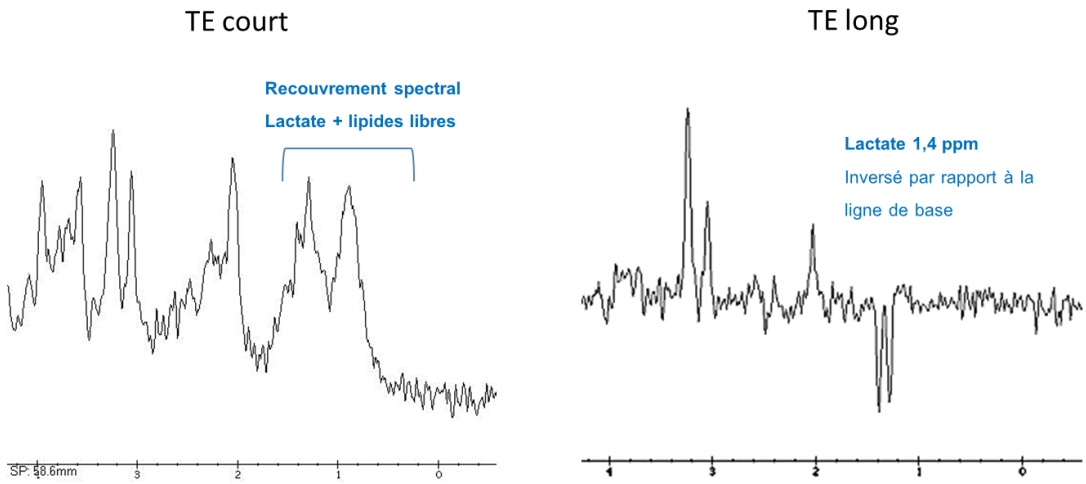


Figure 2.9 – Exemple de spectres proton à différents temps d'écho (source [58] avec droits de reproduction). Aux TE courts on observe un recouvrement spectral lactate/lipide. Aux TE plus longs on peut différencier ces métabolites.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

2.2.2 Apports au diagnostic, limites, enjeux actuels

La SRM est une séquence du bilan lésionnel par IRM réalisée au CHU de Poitiers en routine clinique. Cette séquence apporte des informations supplémentaires sur la composition des tissus. La connaissance de la variation des divers métabolites permet une meilleure connaissance de la zone pathologique. Suivant certaines études, ces changements métaboliques sont détectables avant les changements tissulaires dans certaines tumeurs [60].

L'utilisation de la SRM possède des contraintes particulières. Elle nécessite un post-traitement important comprenant la correction du déplacement chimique et la normalisation mais aussi un savoir-faire pour interpréter les pics relevés par SRM en terme de concentration des métabolites. Plus encore, il est difficile de savoir si les concentrations des métabolites mesurées par SRM dans un volume précis sont représentatives des concentrations de ces métabolites dans tout le tissu ou non.

La Recherche actuelle en SRM possède comme axes principaux,

— la détermination de modèles de traitement informatique pour l'obtention de spectres augmentant la définition et diminuant le bruit,

— la mise en place de méthodes performantes pour la détermination de la concentration des divers métabolites à partir du spectre.

2.3 Une étude sur cohorte de patients sains

Une étude a été menée au CHU de Poitiers pour comprendre l'impact de différents facteurs sur la variation en métabolites cérébraux mesurés par la SRM. Nous regardons ici une partie de cette étude menée sur le lactate. Cette étude comporte 1293 mesures par SRM de la concentration en lactate. Ces mesures ont été effectuées en variant trois facteurs : patient, région cérébrale et heure afin de déterminer lesquels ont une influence normale sur la concentration du métabolite et donc sur les résultats des examens. Les niveaux des facteurs sont présentés dans le Tableau **2.1**. La Figure **2.10** propose des boxplots des concentrations par facteur.

La question est ici de savoir si il existe une variation notable des concentrations mesurées en fonction des niveaux de chacun des facteurs pour les patients sains. Afin de répondre à cette question, nous avons effectué des tests d'analyse de la variance (ANOVA) à trois facteurs sans effet croisé sous le logiciel R. Ce test est un modèle statistique utilisé pour juger de la variabilité de la moyenne d'échantillons en fonction de variables explicatives catégorielle (ou facteurs de variabilité).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Cette étude permet de choisir entre deux hypothèses de test :

H_0 : Le facteur n'a pas d'influence sur la moyenne (ou les moyennes des échantillons pour les niveaux traités des facteurs donnés ne sont pas significativement différentes),

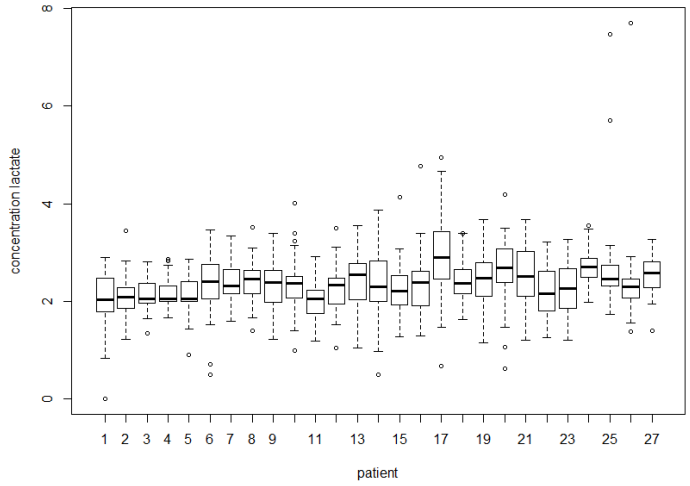
contre

H_1 : Au moins un niveau du facteur a une influence significative sur la moyenne (ou certaines moyennes des échantillons pour les niveaux traités des facteurs donnés sont significativement différentes),

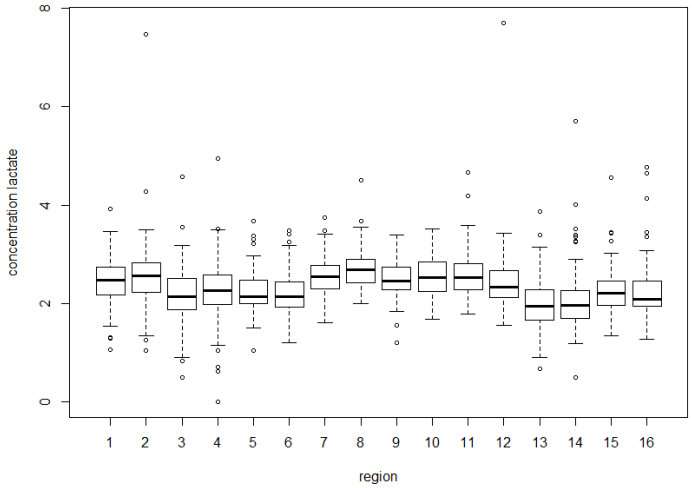
Facteur 1 : patient	Facteur 2 : région	Facteur 3 : heure
Patient 1	Cortex cingulaire antérieur - droit	7h30
Patient 2	Cortex cingulaire antérieur - gauche	12h30
Patient 3	Cortex cingulaire postérieur - droit	17h30
Patient 4	Cortex cingulaire antérieur - gauche	
Patient 5	Cortex insulaire - droit	
Patient 6	Cortex insulaire - gauche	
Patient 7	Noyau caudé - droit	
Patient 8	Noyau caudé - gauche	
Patient 9	Striatum - droit	
Patient 10	Striatum - gauche	
Patient 11	Thalamus - droit	
Patient 12	Thalamus - gauche	
Patient 13	SB frontale - droit	
Patient 14	SB frontale - gauche	
Patient 15	SB occipitale - droit	
Patient 16	SB occipitale - gauche	
Patient 17		
Patient 18		
Patient 19		
Patient 20		
Patient 21		
Patient 22		
Patient 23		
Patient 24		
Patient 25		
Patient 26		
Patient 27		

Tableau 2.1 – Liste des facteurs avec leurs niveaux. Le facteur patient possède 27 niveaux, le facteur région 16 niveaux et le facteur heure 3 niveaux. SB signifie Substance Blanche.

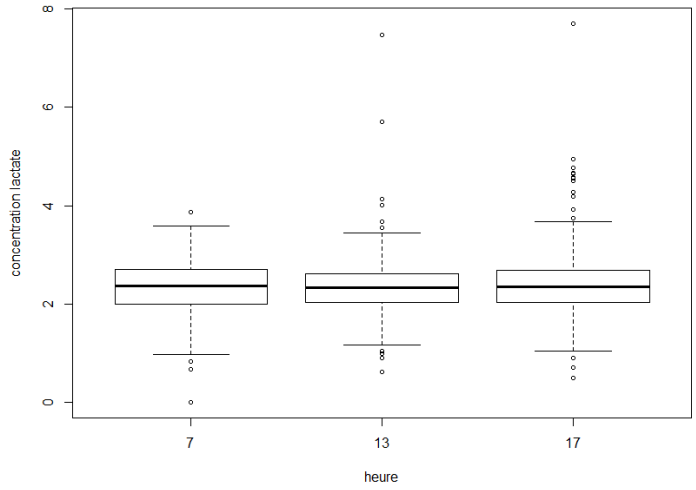
©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.



(a) Boxplot en patients.



(b) Boxplot en régions.



(c) Boxplot en heures

Figure 2.10 – Boxplots des 1293 concentrations en lactates triées par facteur, respectivement le patient, la région et l'heure. Les régions sont numérotées de 1 à 16 suivant l'ordre présenté dans le Tableau **2.1**.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les résultats de l'ANOVA sont présentés dans le Tableau **2.2** et l'étude des résidus relatifs dans les Figures **2.11** et **2.12**.

Ces résultats nous permettent de rejeter H_0 pour les facteurs Patient et Région au risque $\alpha = 0.01$. Nous pouvons donc penser que ces facteurs ont un impact sur la concentration en lactate dans ce modèle. *A contrario*, nous n'avons aucune raison de rejeter H_0 pour le facteur Heure. Ainsi, au risque $\alpha = 0.01$, le facteur Heure ne semble pas avoir d'impact sur la concentration en lactate dans ce modèle.

Les résidus provenant de l'ANOVA semblent relativement bien répartis, proche des réalisations d'une loi normale et sans structure particulière. Aucun effet levier n'est à relever. Ces remarques permettent de valider les résultats obtenus par l'ANOVA.

Source	DDL	Somme des carrés	Carrés moyens	Statistique de test	p-value
Patient	26	59.32	2.28	8.61	$< 2 \times 10^{-16}$
Région	15	49.73	3.31	12.51	$< 2 \times 10^{-16}$
Heure	2	0.07	0.03	0.12	0.88
Résidus	1249	330.94	0.26		

Tableau 2.2 – Tableau des résultats provenant de l'ANOVA selon R.

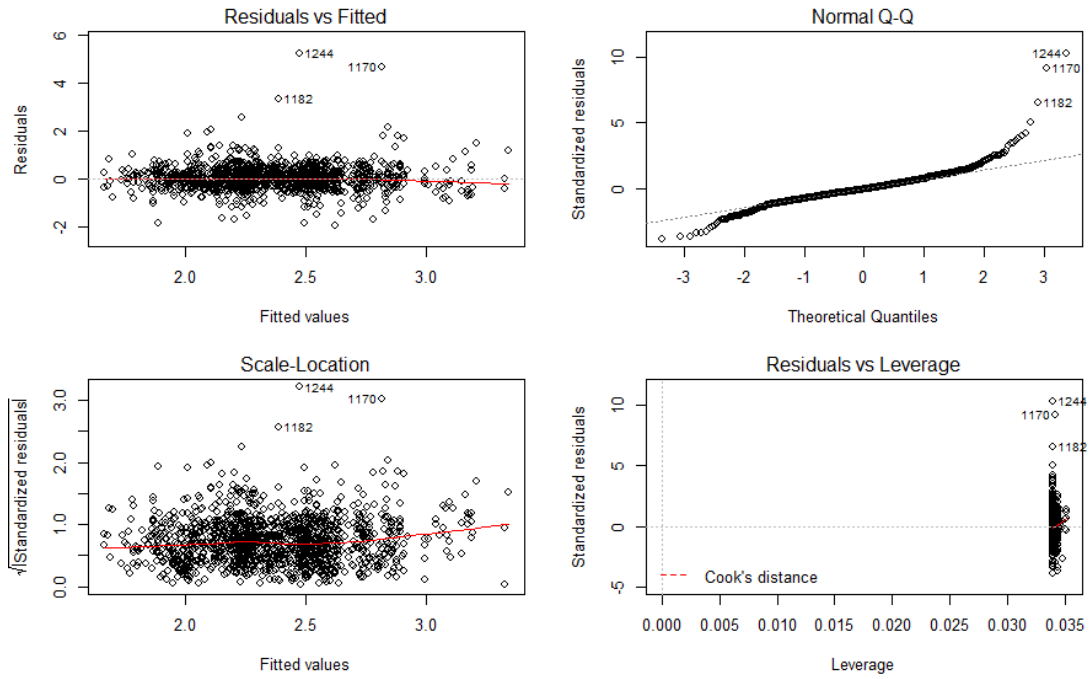


Figure 2.11 – Etude des résidus provenant de l'ANOVA.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

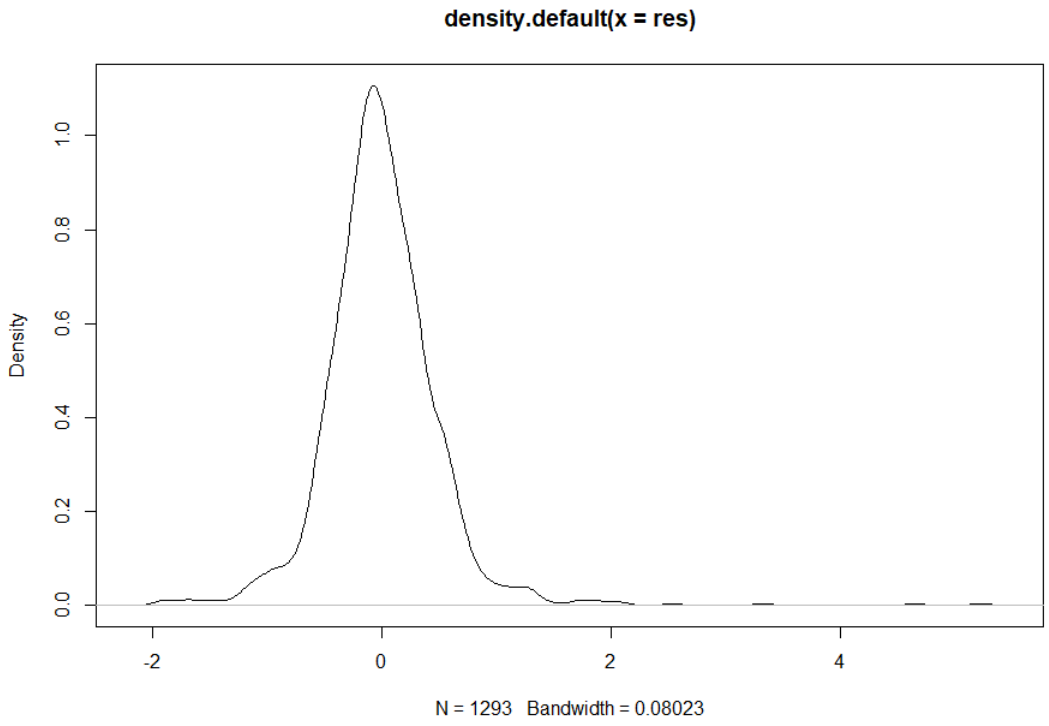


Figure 2.12 – Densité des résidus provenant de l'ANOVA.

Un test des étendues de Tukey (ou méthode de Tukey-Kramer) permet des comparaisons deux à deux des niveaux des différents facteurs. Ce test, pour le facteur Région, permet de distinguer deux groupes au comportement significativement différent vis à vis de la concentration en lactate. Le Tableau **2.3** met en avant ces deux groupes. A noter que les sous-distinction gauche et droite sont toujours classées dans le même groupe pour chaque région cérébrale par ce test. Encore, ce test ne donne aucun résultat particulier pour le facteur Patient.

Groupe 1	Groupe 2
Cortex cingulaire antérieur (gauche & droit)	Cortex cingulaire postérieur (gauche & droit)
Noyau caudé (gauche & droit)	Cortex insulaire (gauche & droit)
Striatum (gauche & droit)	Substance blanche frontale (gauche & droit)
Thalamus (gauche & droit)	Substance blanche occipitale (gauche & droit)

Tableau 2.3 – Tableau des deux groupes de niveaux pour le facteur Région distingués.

Le cortex cingulaire antérieur, le noyau caudé, le striatum et le thalamus font partie des noyaux internes. Il existe en fait un circuit cortico-striato-thalamo-cortical impliqué de manière particulière dans les mécanismes énergétiques et pathologies (maladie de Parkinson, maladie d'Huntington et troubles obsessionnels compulsifs) [7, 68]. *A contrario*, le cortex cingulaire postérieur, le cortex insulaire et la substance blanche frontale et occipitale sont des structures externes. Ainsi, il n'est

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

pas étonnant de retrouver des concentrations en lactate significativement différente entre ces deux groupes.

Nous décidons de refaire des analyses ANOVA en distinguant les groupe 1 et 2 formés par distinction de deux types de régions comme le présente le Tableau **2.3**. Pour le groupe 1, les résultats sont présentés dans le Tableau **2.4** et l'étude des résidus relatifs dans les Figures **2.14** et **2.13**. Pour le groupe 2, les résultats sont présentés dans le Tableau **2.5** et l'étude des résidus relatifs dans les Figures **2.13** et **2.15**.

Source	DDL	Somme des carrés	Carrés moyens	Statistique de test	p-value
Patient	26	30.79	1.18	4.91	$< 1.03 \times 10^{-13}$
Région	7	3.79	0.54	2.24	0.03
Heure	2	1.81	0.90	3.76	0.02
Résidus	609	146.84	0.24		

Tableau 2.4 – Tableau des résultats provenant de l'ANOVA selon R pour le groupe 1.

Source	DDL	Somme des carrés	Carrés moyens	Statistique de test	p-value
Patient	26	40.23	1.55	5.61	$< 2 \times 10^{-16}$
Région	7	4.41	0.63	2.29	0.03
Heure	2	1.78	0.89	3.22	0.04
Résidus	612	168.73	0.27		

Tableau 2.5 – Tableau des résultats provenant de l'ANOVA selon R pour le groupe 2.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

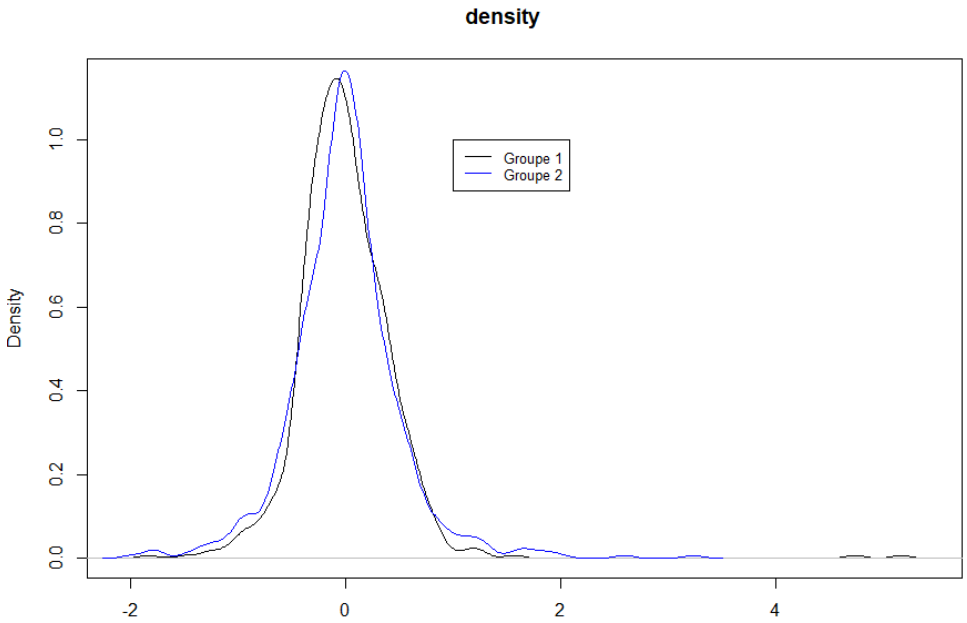


Figure 2.13 – Densité des résidus provenant de l'ANOVA pour les groupes 1 et 2.

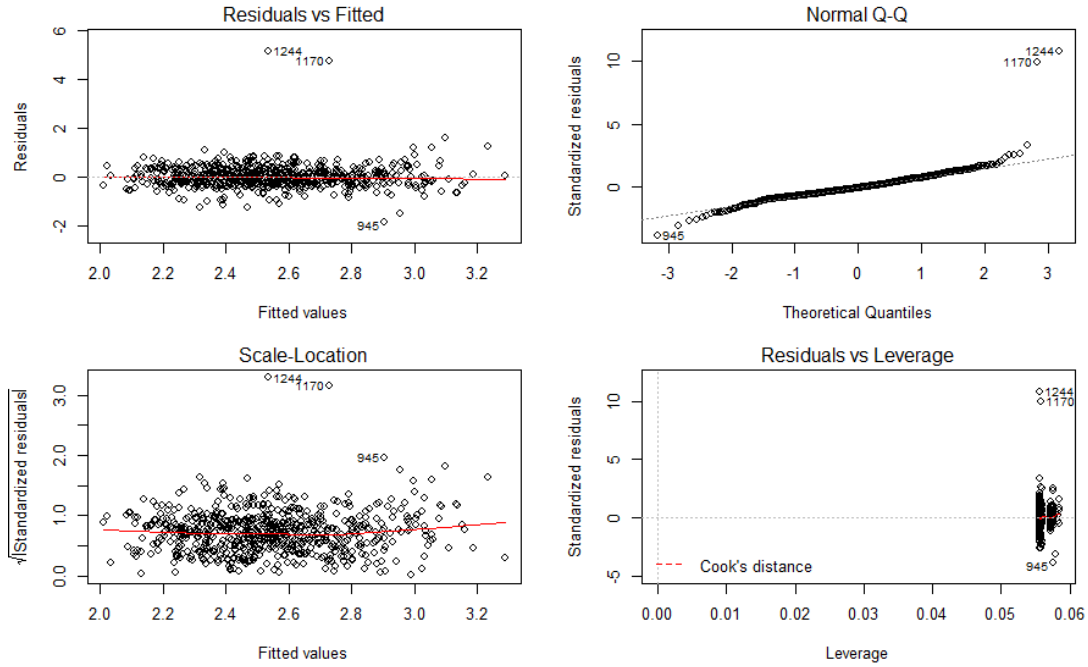


Figure 2.14 – Etude des résidus provenant de l'ANOVA pour le groupe 1.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

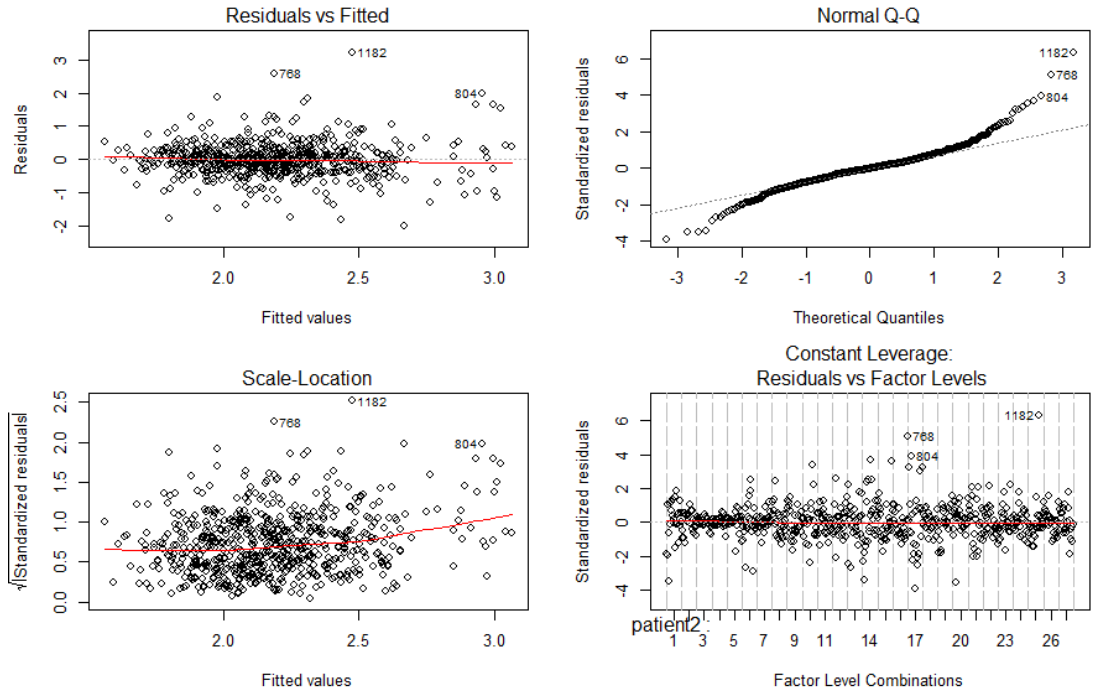


Figure 2.15 – Etude des résidus provenant de l'ANOVA pour le groupe 2.

Pour chacun des deux groupes, ces résultats nous permettent de rejeter H_0 pour le facteur Patient au risque $\alpha = 0.01$. Nous pouvons donc penser que le facteur Patient a un impact sur la concentration en lactate dans ce modèle. *A contrario*, nous n'avons aucune raison de rejeter H_0 pour les facteurs Region et Heure. Ainsi, au risque $\alpha = 0.01$, les facteurs étudiés ne semblent pas avoir d'impact sur la concentration en lactate dans ce modèle. En particulier, la probabilité que l'observation soit conforme à H_0 pour le facteur Région est plus élevée pour ces deux études limitées à des Régions prédéfinies que pour l'étude globale initiale. L'ensemble des données avec distinction des deux groupes de région est visible dans la Figure **2.16**. Les résidus provenant de ces modèles ANOVA semblent relativement bien répartis, proche des réalisations d'une loi normale et sans structure particulière. Aucun effet levier n'est à relever. Ces remarques permettent de valider les résultats obtenus par ces modèles ANOVA.

L'IRM ne permet l'obtention que de données discrètes particulièrement éloignées. De plus ces résultats montrent l'impact du patient sur les concentrations en lactate cérébrales et donc l'impossibilité de considérer des données provenant de patients différents pour juger de la dynamique de ce substrat. Ces tests montrent aussi le comportement significativement différent de deux régions cérébrales présentées dans le Tableau **2.3**. Enfin, les concentrations en lactate ne semblent pas varier de manière significative en temps courts chez le patient adulte. On peut penser que ces concentrations varient de manière significative uniquement lors de l'enfance (ou adolescence) lorsque ces flux se mettent en place ou lorsque des pathologiques particulières impactent directement ces substrats ou leurs transporteurs. Ce test statistique devrait être reconduit pour une plus grande cohorte de patients sains le rendant plus robuste et permettre une meilleure gestion de l'erreur.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

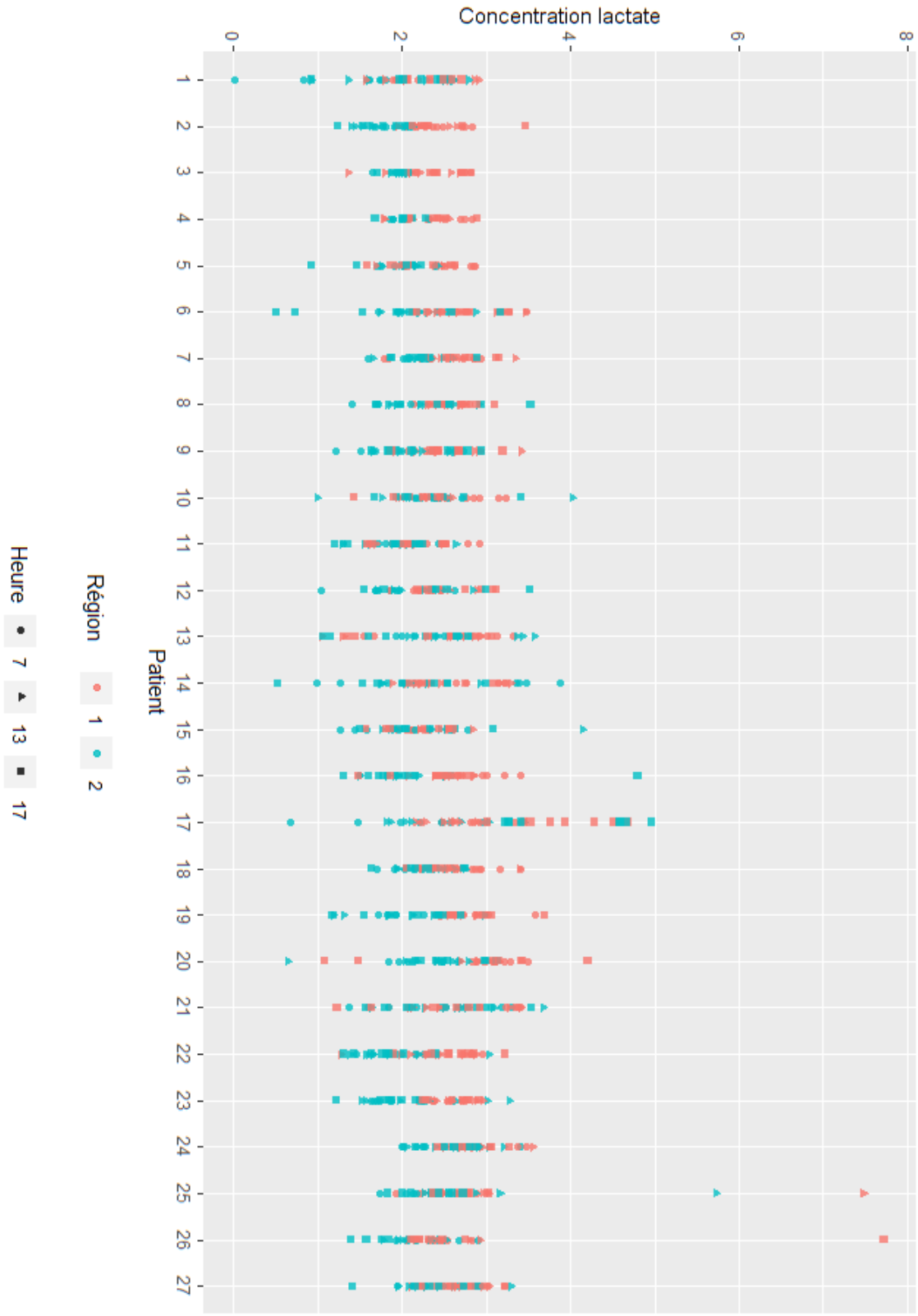


Figure 2.16 – Ensemble des 1293 données de concentration en lactate de l'étude. En abscisse le numéro du patient dont est issu la mesure, en ordonnée la mesure de la concentration en lactate, la couleur des points donne le groupe région selon le Tableau **2.3** dont la mesure est issue et la forme des points donne l'heure de la mesure.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

2.4 Comparaison avec la tomodensitométrie à rayons X

La tomodensitométrie à rayons X ou scanner consiste à mesurer l'absorption des rayons X de tissus. Il se base sur l'atténuation des rayons X lorsque la densité des tissus traversés augmente. Grâce aux résultats obtenus sur des coupes millimétriques, on peut reconstituer des images 2D ou 3D de la structure anatomique étudiée. Elle relève donc de l'imagerie structurelle. C'est dans les années 1970 que cette méthode d'acquisition devient efficace grâce en particulier aux travaux de l'ingénieur Godfrey Hounsfield et avec l'apparition d'ordinateurs assez puissants pour effectuer les calculs nécessaires à la reconstruction des données en des temps raisonnables. Elle peut mettre en évidence d'éventuelles lésions internes dans le cerveau, la densité mesurée permettant alors de les caractériser et ainsi d'en déduire leur nature.

La tomodensitométrie dans le cadre cérébral est un examen réalisé en routine. Elle peut être réalisée avec ou sans injection de produit de contraste iodé. Cet examen ne dure que quelques minutes et nécessite seulement les précautions d'usage quant à l'utilisation de rayons X et d'un produit de contraste pour le passage du patient dans l'appareil **2.17**. D'autres examens cérébraux basés sur les rayons X existent avec l'ajout d'un produit de contraste qui permet de faire ressortir une zone spécifique ; par exemple l'angiographie pour l'exploration des vaisseaux sanguins.



Figure 2.17 – Photo d'un scanner du CHU de Poitiers, tous droits réservés.

La mise en place d'une machine d'IRM est généralement plus coûteuse que la mise en place d'un scanner. Les avantages de l'IRM sur le scanner pour un examen sont souvent vus comme techniques (cf Figure **2.18**).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

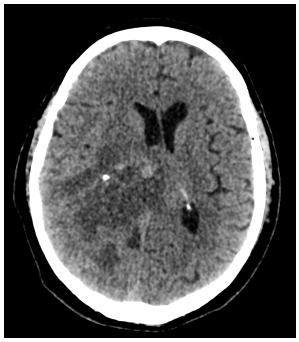
En effet, au contraire du scanner, l'IRM permet,

— de ne pas irradier le patient,

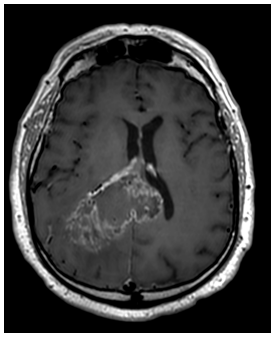
— d'obtenir un meilleur contraste des tissus mous (différentiation de substance grise et blanche),

— d'avoir une meilleure résolution permettant la définition de nuances et des contours tridimensionnels de la tumeur,

— de permettre la caractérisation de la tumeur.



(a) Acquisition scanner



(b) Acquisition IRM

Figure 2.18 – Comparaison entre deux acquisitions d'une même coupe cérébrale. (a) Acquisition par tomodensitométrie à rayons X, (b) Acquisition par IRM. Tous droits réservés

A contrario, les avantages du scanner sur l'IRM sont : des examens plus courts, une compatibilité avec les implants cardiaques et prothèses et un examen mieux toléré des personnes claustrophobes.

La Recherche dans l'imagerie des tumeurs cérébrales a pour objectif principal de permettre un dépistage précoce et de mieux définir les bords de la zone altérée pour améliorer le rapport bénéfice/risque d'une résection. On cherche pour cela à mieux comprendre les liens entre résultats issus de l'imagerie et présence de cellules tumorales d'une part et à gérer les problèmes de seuil de détection d'autre part.

Les travaux de cette thèse se basent sur l'utilisation de la modélisation mathématique pour l'optimisation des données issues de l'imagerie cérébrale. En particulier ces recherches mettent en avant les liens entre le suivi des métabolites cérébraux permis par la SRM et le comportement des cellules altérées.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 3

Gliome diffus de bas grade

Résumé

Les connaissances sur l'anatomie et les techniques d'imagerie cérébrale nous permettent de détecter des anomalies structurelles ou fonctionnelles et de mettre en avant des problèmes cérébraux. Nous allons décrire dans ce chapitre quelques unes de ces anomalies : les tumeurs.

La première partie sera dédiée aux définitions d'usage, la seconde partie s'attachera à la classification des gliomes diffus de bas grade, la troisième partie expliquera la détection et le suivi clinique de ces pathologies et la quatrième partie présentera les stratégies thérapeutiques actuelles : résection, radiothérapie et chimiothérapie. Enfin la dernière partie donnera des précisions sur les liens entre gliomes et mécanismes énergétiques, et en particulier croissance tumorale et concentrations en lactate.

Contenu succinct

3.1 Tumeurs cérébrales 62
3.2 Classification et évolution des gliomes 64
3.3 Détection et suivi 67
3.4 Stratégies thérapeutiques actuelles 69
3.5 Gliome et mécanismes énergétiques 70

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

3.1 Tumeurs cérébrales

Une tumeur est une excroissance des tissus provoquée par une prolifération cellulaire anormale. Un cancer est une tumeur maligne constituée de cellules fortement dégénérées. Cette dégénérescence est reporté par des données *in situ*, nous permettant de juger de son évolution. Les tumeurs bénignes sont généralement moins dangereuses car le tissu conserve sa fonctionnalité. Les données fournies par l'Institut national du cancer (INCa) nous permettent d'estimer à $400\,000$ le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine en 2017 : $214\,000$ chez l'homme et $185\,500$ chez la femme.

En temps normal, un ensemble de processus permet de réguler la densité cellulaire. Mais, pour des raisons diverses et complexes, les cellules tumorales ne répondent plus à cette régulation et ce à plusieurs niveaux [66] :

- les cellules normales nécessitent des signaux mitogéniques provenant de facteurs de croissance pour passer d'un état quiescent à un état prolifératif. Les cellules tumorales, quant à elles, génèrent elles-mêmes leurs signaux de croissance proposant ainsi une prolifération anarchique (cf Figure **3.1** et Figure **3.2**),
- des signaux anti-prolifératifs existent dans les tissus sains pour maintenir les cellules dans un état quiescent mais les cellules tumorales y deviennent insensibles,
- certaines protéines évaluent l'état d'une cellule et peuvent déclencher sa mise à mort par apoptose. Les cellules tumorales surexpriment des protéines anti-apoptiques et/ou activent des voies de survie cellulaire ; elles échappent ainsi à l'apoptose,
- le potentiel réplicatif des cellules saines est limité. *A contrario*, les cellules tumorales ont un potentiel réplicatif illimité,
- dans un tissu sain, la croissance ordonnée des cellules est suivie par la mise en place d'un réseau sanguin régulé. Les cellules tumorales ont la capacité de créer un réseau sanguin supplémentaire pour supporter leur croissance anarchique,
- les cellules tumorales ont une adhérence diminuée par rapport aux cellules dont elles sont issues,
- les cellules immunitaires constituent la première barrière à la croissance tumorale car elles s'attachent à éliminer les cellules modifiées. Les cellules tumorales proposent plusieurs stratégies pour échapper à cette surveillance immunitaire : modifications membranaires, inhibition des cellules dendritiques ou sécrétion de molécules immuno-supressives dans le microenvironnement,

Ces capacités anormales sont transmises de cellules mères en cellules filles.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

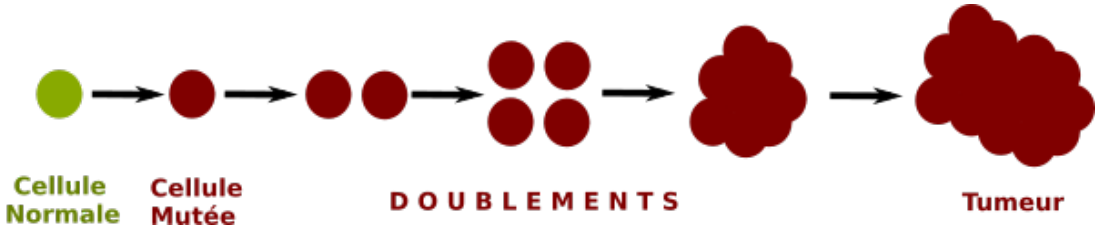


Figure 3.1 – Formation schématique d'une tumeur. La cellule mutée passe par plusieurs phases de doublement successives jusqu'à former un amas cellulaire anormal.

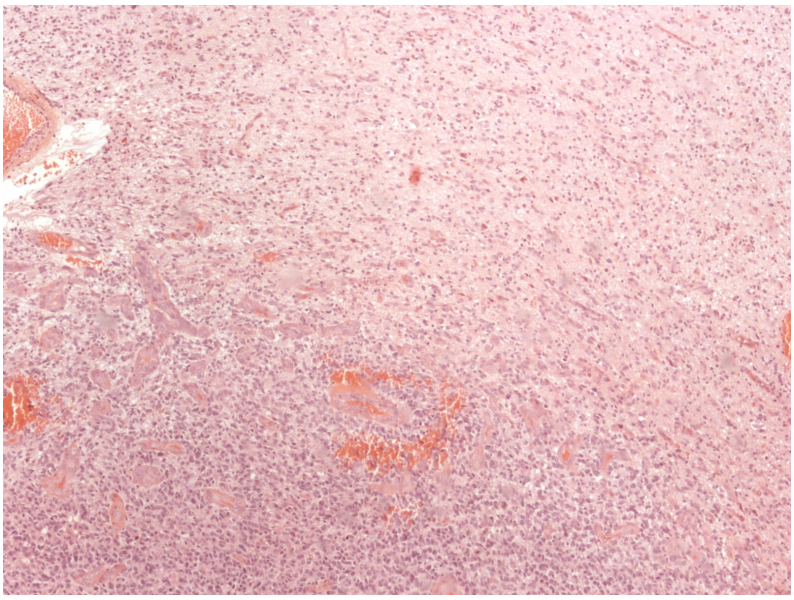


Figure 3.2 – Glioblastome, HES objectif x4 (source Dr Marie Flores, service de pathologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, tous droits réservés). De haut en bas on observe une plus grande densité tumorale due à une prolifération anarchique.

La prolifération anormale des cellules implique une croissance anormale du tissu avec une perte d'homéostasie. Cette croissance a lieu dans un milieu fini et est donc limitée. Une possibilité pour outrepasser ce facteur limitant est la migration. L'amas de cellules modifiées passe alors par plusieurs stades :

— dans un premier temps la tumeur est présente dans un stade isovasculaire. Non-discernable par l'imagerie médicale, elle est petite. Incapable de créer ses propres ressources, elle consomme l'oxygène et les nutriments du milieu et est irriguée par le réseau sanguin normalement présent,

— dans un deuxième temps, l'amas grossit grâce aux cellules proliférantes et, peu à peu, les cellules situés au coeur de la tumeur n'ont plus accès à assez de ressources. Elles entrent en quiescence ou meurent,

— dans un troisième temps la tumeur a consommé toutes les ressources disponibles, elle dupe

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

l'organisme pour pouvoir continuer sa croissance : c'est le stade vasculaire. Des vaisseaux sanguins instables sont alors créés pour soutenir la tumeur,

— dans un quatrième temps l'environnement tissulaire n'est pas ou plus favorable au développement tumoral, on arrive à la limite donnée par le milieu. Des amas cellulaires se détachent de la masse primaire et migrent. On parle de métastases quand il y a un déplacement d'un morceau de la masse tumorale dans un autre tissu. Cet envahissement des tissus voisins serait la cause de 90 % des décès par cancer.

La tumeur bien établie est donc composée d'un front de cellules proliférantes puis de cellules quiescentes. Au coeur de l'amas des cellules dégénérées se trouvent également des cellules nécrosées à l'accès en oxygène insuffisant. Cette organisation n'est pas circulaire et le barycentre de la tumeur n'est pas nécessairement le centre de la diffusion.

La tumeur envahit les cellules somatiques saines voisines par diffusion ou via des métastases. De plus, le milieu extracellulaire change considérablement avec la présence d'une tumeur [89, 121]. Ainsi son volume, sa composition ionique, son adhérence, ses propriétés mécaniques, sa capacité de soutien et sa gestion des migrations sont considérablement modifiés. La sécrétion de facteurs de croissance pro-angiogénétiques par les cellules tumorales peut induire la perte de contact entre les cellules endothéliales (cellules internes du vaisseau sanguin) et leurs cellules voisines ce qui déstabilise le réseau sanguin. Alors, les changements de dynamiques énergétiques imputés à la tumeur impactent directement les cellules voisines partageant les substrats disponibles ; ces-dernières ont alors une dynamique et une croissance modifiées. Inversement, une perturbation de l'homéostasie du microenvironnement peut avoir des actions pro-oncogéniques et favoriser l'apparition des cellules cancéreuses.

Les tumeurs cérébrales primitives les plus courantes sont celles de la glie que l'on nomme gliomes. Les symptômes les plus fréquents d'une tumeur cérébrale sont les crises d'épilepsie, les maux de tête, un déficit moteur localisé, des troubles de la conscience ou de la vision et un manque de coordination musculaire.

3.2 Classification et évolution des gliomes

Les gliomes représentent au moins 1.3 % des cancers et 33 % des cas de tumeurs cérébrales et se situent principalement au niveau de l'aire motrice supplémentaire (25 %) et de l'insula (25 %) [43]. On les distingue selon la nature des cellules dont ils sont issus [133] :

— les astrocytomes provenant des astrocytes représentent environ 90 % des gliomes,

— les oligodendrocytomes provenant des oligodendrocytes représentent environ 5 % des gliomes,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— les épendymomes provenant des ependymocytes représentent environ 5 % des gliomes,

— les gliomes mixtes touchant plusieurs types de cellules.

On parle de gliome anaplasique lorsque les cellules touchées ont muté ; c'est le dernier stade de la différenciation avec les cellules du tissu d'origine.

Ce type de tumeur ne présente généralement pas de métastases, de 0,4 % à 2% des cas selon les études, 96% du temps après chirurgie [19]. De plus un gliome s'étend non pas de manière uniforme mais suivant des zones de diffusion facilitée : autour des vaisseaux sanguins, de la substance blanche, du parenchyma et de l'espace subarachnoide [49, 98]. Ces déplacements sont soutenus par le micro-environnement. Les interactions entre le gliome et son environnement sont alors au coeur de son développement. La principale caractéristique de cette tumeur est sa structure diffuse ; ainsi parfois la résection de l'hémisphère touché en entier ne suffit pas à éliminer l'ensemble des cellules tumorales [32].

Leur classification a avant tout été proposée en les catégorisant selon le tissu atteint et le degré de malignité. Aujourd'hui les classifications ont une base multimodale ; le classement du gliome prend en compte des critères moléculaires, morphologiques et cliniques. Il existe une classification principale, celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

3.2.1 Classification OMS

Cette classification mise en place par l'OMS depuis 1994 est universellement utilisée et permet la comparaison de données internationales. Elle classe les gliomes selon leur grade de malignité en prenant en compte le nombre de mitoses de la tumeur, sa prolifération et son pourcentage de nécrose. Il existe quatre grades de malignité croissante I, II, III et IV. Ces grades permettent de distinguer les gliomes dits de bas grade (I et II) de ceux dits de haut grad (III et IV). On cherche ainsi à distinguer des catégories bien différenciées de patients qui peuvent recevoir le même traitement. Le Tableau **3.1** donne une description succincte des différents grades.

Grade	Prolifération	Nécroses	Exemples
I	Très lente	Non	Astrocytomes
II	Lente	Non	Astrocytomes diffus, Oligodendrogliomes.
III	Rapide	Possible	Oligodendrogliomes anaplasiques
IV	Très rapide	Oui	Glioblastomes multiformes

Tableau 3.1 – La classification des tumeurs cérébrales selon l'OMS.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Souvent l'intégralité de la lésion n'est pas analysée mais seulement quelques échantillons prélevés par biopsie. Une petite partie du cerveau est extraite pour effectuer des examens sur sa composition. Selon l'endroit de la tumeur où est prélevé l'échantillon, le résultat peut être faussé. Des études ont de plus montré qu'il existe une forte variabilité d'analyse due à l'observateur qui peut faire varier le diagnostic de 50 % [105]. Cela est en partie dû à l'absence de valeurs seuils ; on parle par exemple d'un pic de lactate-lipide en Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) qui peut discerner les grades II et III sans préciser la quantification de ce pic. Ainsi, il est difficile de donner des chiffres précis et de mesurer le pourcentage de la population atteint ; les critères variant considérablement d'une région à une autre [15].

3.2.2 Nouvelles classifications

Outre la classification OMS, plusieurs autres classifications existent. En particulier les altérations moléculaires et cellulaires observées dépendent du type de gliome et peuvent aider à la mise en place d'une répartition. On retrouve certaines altérations de manière récurrente dans des proportions différentes. Les mutations les plus connues de gènes sont [133, 80],

- la mutation du gène IDH1 ou IDH2 qui entraine un blocage de Isocitrate Dehydrogénase (IDH) et donc une accumulation d'α-cétoglutarate détectable en spectroscopie proton. Cette mutation est souvent présente dans les gliomes anaplasiques ou dans les gliomes de haut-grades provenant de gliomes de bas-grade,
- la co-délétion 1p19q liée à une translocation réciproque avec une cassure centromérique (chromosomes 1 et 19). Les gliomes portant cette mutation possèdent généralement une évolution lente et présentent une sensibilité particulière à la radiothérapie et à la chimiothérapie.
- la mutation du gène p53 régulant le cycle cellulaire, la composition et l'apoptose. La co-délétion 1p/19q et la mutation p53 sont mutuellement exclusives. Cette mutation est très présente dans les glioblastomes *de novo*,

3.2.3 Évolution

Pour les astrocytomes et oligodendrogliomes de grade II selon l'OMS, on parle de Gliomes Diffus de Bas Grade (GDBG). La croissance de ces tumeurs est lente et inexorable et elles se transforment inéluctablement en tumeurs de haut grade [15, 43] (cf Figure **3.3**). La croissance de ces tumeurs est quasiment linéaire pour un patient donné avec une régression proposant des paramètres intrinsèques au patient [94]. Cette vitesse de croissance tumorale peut être un élément de diagnostic. En effet Pallud *et al.* ont montré que 40% des patients dont la vitesse de croissance tumorale est grande meurent dans les cinq années suivantes [114]. De plus l'évolution du diamètre

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

moyen de la tumeur est représentatif du degré d'agressivité de cette dernière [43].

L'évolution "naturelle" de ces tumeurs est cependant peu connue. En effet la littérature rapporte des résultats hétérogènes à ce sujet et parfois contradictoires. Cette variabilité est due à la fois au manque de données obtenues sur des patients non-traités mais également au biais du aux critères d'inclusion (âge, sexe ou localisation de la tumeur), aux critères d'étude (survie sans progression et survie globale) ou aux critères d'évaluation des modalités thérapeutiques. La variabilité intrinsèque est également à prendre en compte car on observe une grande hétérogénéité des délais de transformation anaplasique [15].

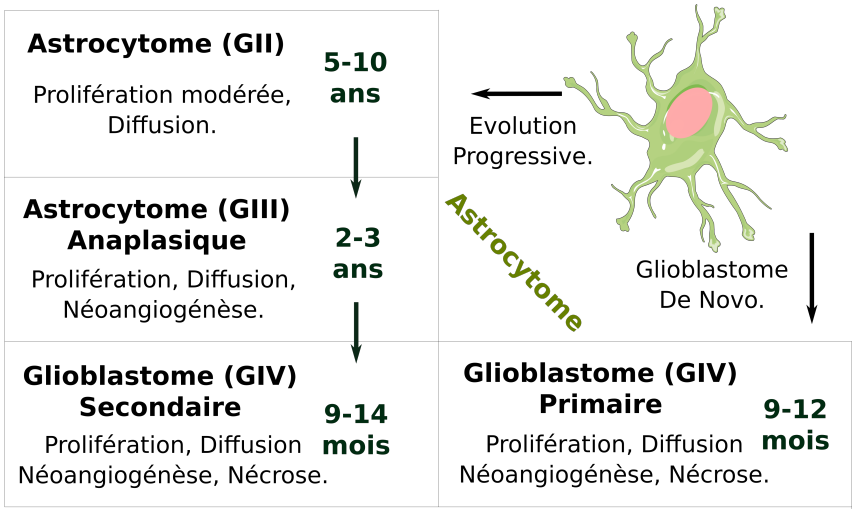


Figure 3.3 – Evolution schématique de deux types d'astrocytomes. Alors que les glioblastomes secondaires (grade IV) proviennent d'une évolution des astrocytomes de bas-grade (grade II), les glioblastomes primaires dits *De Novo* sont spontannés.

3.3 Détection et suivi

Dans les faits, la présence d'un gliome peut être suspectée lorsque le patient présente des maux de tête importants, des vomissements, des troubles de la vision, des déficits neurologiques ou des convulsions. Le patient passe alors un examen clinique comportant l'étude des antécédents, l'anamnèse, et des tests physiques puis un examen radiologique nécessaire pour détecter le gliome et son emplacement. Un examen anatomopathologique permet de confirmer de façon absolue le diagnostic.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Une fois le GDBG détecté et diagnostiqué, se pose la question du suivi. Généralement effectué par un neuro-oncologue, la croissance de la tumeur est surveillée. On distingue trois phases,

— la phase silencieuse. Cette phase est généralement asymptomatique et l'amas tumoral n'est pas toujours détectable par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM),

— la phase paucisymptomatique. La tumeur est établie mais de basse malignité. Le suivi est très important durant cette phase pour adapter les démarches thérapeutiques et freiner sa vitesse de croissance,

— la phase anaplasique. Le GDBG est fortement dégénéré et est en transition vers un grade supérieur.

Les enjeux liés à la compréhension de l'évolution des cellules tumorales sont, aujourd'hui, ceux liés à l'amélioration des techniques d'imagerie et de classification [61]. Ces dernières nous donneront alors la possibilité d'un dépistage précoce, d'une bonne définition de la zone envahie et d'un savoir ample sur la tumeur grâce à l'imagerie médicale avec ou sans une biopsie complémentaire. L'imagerie médicale permet alors d'orienter le diagnostic et/ou d'éliminer les autres types de lésions possibles comme les hémorragies ou les abcès.

L'IRM est actuellement la technique la plus utilisée pour détecter et délimiter les tumeurs cérébrales [130, 142]. Souvent le scanner est réservé à des situations d'urgence car il permet un examen rapide et facile à obtenir alors que l'IRM permet d'obtenir des images beaucoup plus précises mais en un temps plus long. L'imagerie actuelle ne reconnait pas les cellules cancéreuses mais met en évidence des tissus de forte densité (scanner) ou des zones d'accumulation anormale de liquide (IRM). Se pose alors le problème des seuils de détection [61]. Des examens complémentaires comme une analyse sanguine ou une biopsie peuvent être effectués.

L'IRM est également un outil de choix pour déterminer le grade d'une tumeur :

— les tumeurs de bas grade présentent un processus expansif visible par IRM. Si ces tumeurs ne présentent pas de rehaussement après l'injection d'un produit de contraste c'est parce que la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) n'est pas touchée. Le volume sanguin cérébral (CBV) est légèrement augmenté dans la tumeur [59]. Pour ces tumeurs la SRM met en évidence une diminution du pic de N-AcétylAspartate (NAA) et une augmentation de ceux de choline et de créatine. On a parfois l'augmentation du pic lactate (cf Figure **3.4**),

— les tumeurs de haut grade, quant à elles, sont pour la plupart hétérogènes, les signaux T_1 et T_2 de l'IRM sont plus marqués dans les zones nécrosées et l'aspect de masse est marqué. La BHE étant détruite, on a facilement un rehaussement grâce au produit de contraste et le CBV local est très supérieur à la normale. La SRM montre sucessivement une augmentation marquée de la choline, une diminution du NAA et un large pic lactate [62].

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

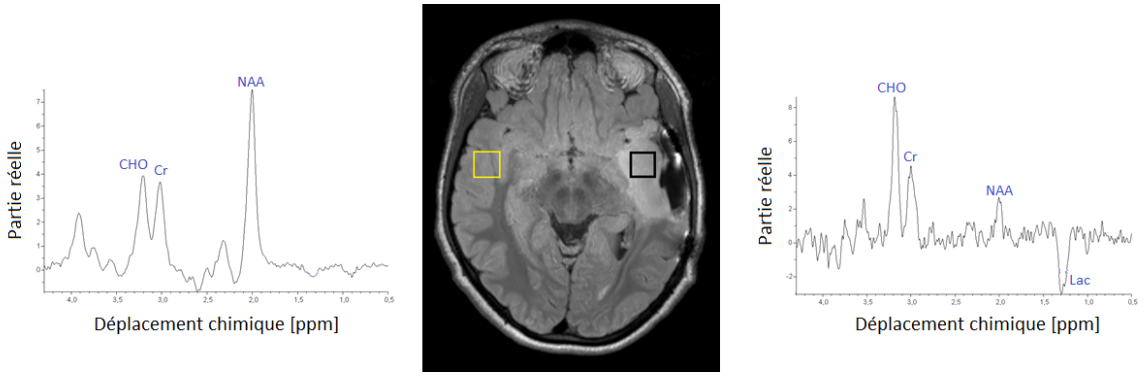


Figure 3.4 – Deux spectres issues de la SRM et image issue de l'IRM anatomique correspondante. Le spectre de gauche provient d'une zone saine (carré jaune sur l'image centrale provenant de l'IRM), le spectre de droite d'une zone pathologique (carré noir sur l'image centrale provenant de l'IRM) (source Carole Guillevin avec droits de reproduction).

3.4 Stratégies thérapeutiques actuelles

Après le bilan IRM lésionnel se pose la question des stratégies thérapeutiques à adopter. La mise en jeu du pronostic fonctionnel d'une zone cérébrale chez le patient à cause de la tumeur provient de trois mécanismes qui peuvent se cumuler : vitesse de croissance de la tumeur supérieure aux capacités plastiques de la zone, augmentation de l'effet de masse sur les zones fonctionnelles proches de la tumeur et destruction des réseaux axonaux infiltrés par cette dernière. La mise en jeu de son pronostic vital provient essentiellement de l'effet de masse lié uniquement à l'évolution volumétrique de la tumeur et de la transformation anaplasique.

Plusieurs types de traitements existent dans le but de stopper ou de limiter la croissance du GDBG. Ces traitements peuvent être croisés pour augmenter la qualité de vie et maximiser les chances de survie du patient. Ces thérapies peuvent être systémiques c'est-à-dire appliquées à tout l'organisme ou, au contraire, localisées.

La décision d'effectuer une résection se prend en fonction de la croissance, des transformations, de la taille et de la localisation du gliome. C'est la plus invasive des méthodes usuelles. Une large exérèse est réalisée en respectant les zones fonctionnelles du cerveau. Certains chirurgiens souhaitent avant tout limiter les altérations du tissu sain alors que d'autres veulent maximiser la part de tumeur enlevée. On parle d'optimisation du ratio bénéfice/risque [15]. De nouvelles techniques proposent un mapping du cerveau du patient en considérant non plus uniquement l'individu lui-même mais l'ensemble de la cohorte afin de déterminer de manière plus fiable les zones à risque qui devront donc être enlevées [65]. Un bilan de toutes les fonctions cognitives est systématiquement effectué avant et après l'opération. Le but n'est pas seulement de limiter

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

le risque opératoire mais aussi de définir les zones potentiellement lésées afin de proposer une rééducation adaptée [15]. La moyenne de survie des patients après résection d'un gliome est de 6 à 8 ans [133].

Les tumeurs ne pouvant pas être enlevées par chirurgie (trop profondes, trop diffuses ou trop grosses par exemple) nécessitent une prise en charge rapide du patient. La chimiothérapie est alors mise en place comme après une résection. Elle consiste à injecter des substances chimiques par intraveineuse qui, généralement, ciblent les cellules en mitose. Elles cherchent alors à les détruire ou à stopper leur multiplication. Cette technique est possible car les cellules tumorales sont dégénérées et généralement plus sensibles aux variations et radiations que les cellules saines.

La radiothérapie est utilisée couplée aux autres méthodes lorsque le gliome commence à dégénérer. Son efficacité n'a jamais été clairement démontrée dans le cadre des gliomes de bas grade (augmente la survie sans progression mais pas la survie globale [15]). Son principe est d'exposer les cellules tumorales à de forts rayonnements. Parmi ces méthodes on peut citer la radiothérapie qui utilise un appareil externe pour irradier aux rayons X le patient (radiothérapie en 3D, tomothérapie ou radiothérapie hélicoidale) et la curiethérapie qui consiste à placer un élément radioactif (de manière définitive ou non) dans la tumeur ou à son contact.

Ces techniques laissent parfois une partie de la tumeur de par la difficulté à la délimiter et la volonté de ne pas altérer les tissus sains. Dans le cas des gliomes diffus de bas-grade, les cellules les plus agressives se trouvent à la périphérie de la tumeur et non en son centre ce qui rend par exemple les techniques de résection inefficaces. Le rapport bénéfice/risque est difficile à évaluer lors d'une action agressive sur le cerveau. Les effets secondaires sont aussi difficiles à évaluer.

3.5 Gliome et mécanismes énergétiques

La tumeur en elle-même est une croissance anormale des tissus soit une multiplication des cellules qui la composent. Cependant ces cellules anormales ont des besoins énergétiques modifiés. Une tumeur modifie donc la gestion des substrats pour soutenir sa propre croissance. Warburg constate au début du XXeme siècle que les cellules cancéreuses consomment une quantité anormalement élevée de glucose et qu'elles le dégradent en lactate même en présence d'oxygène, phénomène qui sera plus tard nommé effet Warburg en son hommage [97, 150]. Ce mécanisme est également présent dans les cellules victimes d'infection ce qui souligne le lien étroit entre cancer et infection [95]. Il a été montré que la Lactate Déshydrogénase (LDH) était modifiée dans les cellules cancéreuses favorisant l'anaérobie lactique [95, 146]. De plus, une tumeur privée de glucose mais en présence de lactate ou de pyruvate peut utiliser l'un ou l'autre comme source d'énergie. [55]. Ainsi,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

les cellules tumorales produisent jusqu'à 40 fois plus de lactate que les cellules saines [127, 150].

Les cellules tumorales présentent une résonance du lactate élevée en SRM [61]. D'autres études appuient que des résonances élevées de lipide-lactate et de choline sont des critères d'évolution péjorative du gliome [112]. Ainsi, l'augmentation de la résonance du lactate peut constituer un marqueur précoce de son métabolisme.

Les transporteurs spécifiques au lactate (MCT) associés au lactate sont aussi modifiés lorsque qu'on est en présence d'un gliome [63]. En effet,

— en injectant de l'ACCA (acide α-cyano-4-hydroxy-cinnamic), inhibiteur des transporteurs de lactate MCTs dans le cerveau, on augmente le taux de survie chez le rat souffrant d'une tumeur. La tumeur ralentit sa croissance et entre dans sa phase nécrosante [35]. Cette injection n'altère pas les tissus sains adjacents à la tumeur,

— les transporteurs MCTs sont particulièrement altérés dans les cellules tumorales et augmentent leur expression [127, 1]. De plus les taux d'expression des MCT_1 et MCT_4 sont corrélés avec le caractère invasif du cancer mais aussi dans la création de métastases [120].

Par ailleurs, certaines mutations de l'IDH, catalyseur de l'étape 3 de la voie oxydative sont caractéristiques des cellules tumorales (grade II et III) [31, 79]. L'utilisation de médicaments contre ces mutations permet de limiter la prolifération et la taille de la tumeur [24]. Cette mutation semble donc directement liée à la présence et prolifération des gliomes. Or le passage des pyruvates en lactates est significativement réduit en présence d'IDH.

Enfin, la forte concentration en lactate dans les cellules tumorales implique non seulement une protection de ces cellules vis à vis des cellules immunitaires mais également vis à vis des méthodes de radiothérapie. Une forte concentration en lactate rend ces cellules radiorésistantes. Le lactate peut également jouer un rôle dans la formation des métastases même si cette hypothèse reste controversée [73]. La modification des flux lactate plus particulièrement en agissant sur la LDH ou les transporteurs MCT représente alors des thérapies possibles et prometteuses [41, 120]. Plus généralement, cibler les substrats disponibles semble être une bonne stratégie pour limiter la croissance tumorale.

Plus précisément, alors que les cellules tumorales en hypoxie (c'est-à-dire mal oxygénées) exportent activement le lactate qu'elles produisent; les cellules tumorales bien oxygénées importent du lactate comme substrat énergétique supplémentaire [55, 135].

Le lactate n'est pas le seul métabolite touché par la croissance tumorale. Par exemple le taux de glutamine est plus élevé dans les cellules tumorales qui lui sont dépendantes [101]. Il a aussi été

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

montré que le glutamate peut être utilisé comme un signal pour stimuler et coordonner l'invasion cellulaire de la tumeur [90]. Or dans les astrocytes, la concentration en glutamine favorise la prise en glucose et la transformation du glucose en lactate [93, 81]. Et dans les cellules cancéreuses, la concentration en lactate favorise l'import de glutamine [119]. Plus généralement, les cellules cancéreuses accroissent généralement l'utilisation de la glutamine comme source d'azote [149]. Les concentrations en glutamine et en lactate sont donc fortement liées lors du développement tumoral.

Enfin, une tumeur privée de ressources en oxygène et glucose aura tendance à régresser en apparence mais cela provoque aussi sa fragmentation et sa migration donc la création de métastases [85]. Les stratégies thérapeutiques liées aux mécanismes énergétiques sont donc plus difficiles à mettre en place qu'il pourrait n'y paraitre de prime abord.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

2

Contexte historique

"La science nait du jour où des erreurs, des échecs désagréables, nous poussent à regarder le réel de plus près."

– René Thom, *Modèles mathématiques de la morphogenèse*, 1974

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 4

Etat des lieux historique des connaissances

Résumé

Parfois siège de la pensée, parfois détenteur de l'âme, le cerveau a toujours été placé au centre des interrogations quant à l'existence. En effet des traces de trépanations (opérations chirurgicales consistant à faire un trou dans la boite crânienne) ont été retrouvées sur des crânes datant de 12000 ans ou plus. Même s'il nous est impossible de savoir si elles proviennent de rituels religieux ou de tentatives de soin, elles sont le témoin d'un intérêt précoce pour le cerveau et la boite crânienne.

Dans ce chapitre, nous allons effectuer un survol des grandes étapes historiques de la connaissance cérébrale.

Contenu succinct

4.1 Les premiers pas 76
4.2 Moyen-âge et Renaissance 76
4.3 De la Renaissance à nos jours 78
4.4 Quelques dates pour les gliomes 79
4.5 Mathématiques, biologie, gliomes 79

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

4.1 Les premiers pas

Les premiers documents faisant état de tentatives de soins prodigués au cerveau sont les papyrus égyptiens vers 2800 av J-C [39]. Dans ces manuscrits la médecine est représentée sous forme de rites ésotériques, de cataplasmes, de drogues et d'autres décoctions. Il faudra attendre 500 av J.-C. pour voir apparaitre une distinction entre les sciences (fondées sur le raisonnement) et la magie (qui s'appuie sur les sens) grâce à Parménide [1]. Quelques siècles plus tard, Alcmeon de Crotone puis Hippocrate sont les premiers à décrire le corps comme gouverné par le cerveau [140]. Pour eux, les sensations sont traitées par le cerveau, lieu du sens commun et de la pensée. La théorie des humeurs est mise en place : il en existe quatre reliées aux quatre éléments (feu, air, terre, eau). Ainsi le sang (du foie au coeur), la pituite ou lymphe (dans le cerveau), la bile jaune (provenant du foie) et l'atrabile (provenant de la rate) régissent le caractère et les réactions. Aristote, s'opposant à Hippocrate, voit le coeur comme centre de l'intellect et le cerveau comme un régulateur des flux corporels. Des écoles puis des villes universitaires comme celles d'Alexandrie vers 330/260 av J.-C. sont mises en place où des cadavres humains sont disséqués ce qui permet les premiers pas de l'étude des nerfs et des flux sanguins [140].

Galien [2], vers 160 apr J.-C. devient après Hippocrate un des grands noms de la médecine antique. Cependant ses croyances religieuses et le poids culturel ne lui permettent pas de disséquer des corps humains. Il extrapole alors les résultats obtenus sur des dissections d'animaux (notamment des singes) ce qui l'amène à quelques conclusions erronées. Par exemple il admet qu'il existe un entrelac de vaisseaux sanguins à la base du cerveau chez l'homme ce qui est en réalité faux. Cette *rete mirabile* existe bien chez certains vertébrés comme le mouton et sert de régulateur thermique ce qui pourrait être l'origine de ses conclusions. Il distingue l'encéphale (où siègent les sensations) et le cervelet (qui agit sur les muscles) et décrit avec justesse le parcours de l'influx nerveux dans le cerveau [140]. Pour lui les nerfs sont des gros tubes où circulent les trois formes de fonctions corporelles qu'il nomme esprits. Ces esprits sont une reprise des humeurs d'Hippocrate. Ses explications sur le système nerveux et la moelle épinière ont été utilisées jusqu'au XIXème siècle.

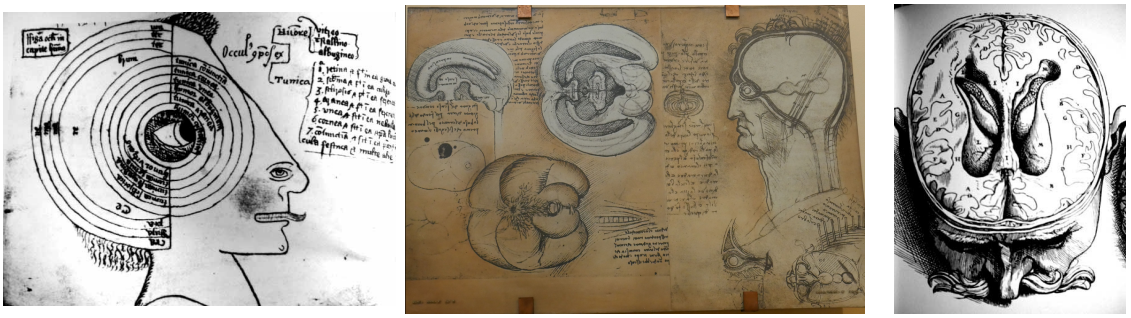
4.2 Moyen-âge et Renaissance

Durant le moyen-âge, l'influence croissante de l'Eglise avec ses interdits et ses tabous fait stagner les sciences. Les théories de Galien et les humeurs décrites par Hippocrate sont au centre de la médecine cérébrale. Berengario (1460-1530) tente de donner une description précise du cerveau et de son environnement mais se rétracte quand il se rend compte que ses résultats différent de ceux obtenus par Galien [39]. Il avait, par exemple, trouvé qu'il n'existait pas de *rete mirabile* chez l'Homme.

1. D. O'brien, *Le non-être dans la philosophie grecque : Parménide, Platon, Plotin*, (1991).
2. C. Galien*Oeuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien (Vol. 1)*, J.-B. Baillière, (1854).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Grâce à la politique menée par la République de Venise (seconde moitié du XIIIème siècle) qui autorise à pratiquer des autopsies sur des pendus, De Vinci (1452-1519) puis Vesale [3] (1514-1564) parviennent enfin à corriger les erreurs de Galiens (dont celle de la *rete mirabile*). Vésale discerne même les substances grise et blanche, les ventricules, la glande pinéale et les pédoncules [39]. Les progrès sont considérables (cf Figure **4.1**). Dans le même temps Descartes (1596-1650) distingue les fonctions physiques et mentales et met en place la dualité corps/esprit. Il pense que le cerveau est régi par les humeurs décrites par Hippocrate alors que les fonctions mentales sont dirigées par Dieu.



(a) Zacharias (∼1450). (b) De Vinci (∼1490). (c) Vesale (∼1543).

Figure 4.1 – Evolution de la vision de l'anatomie cérébrale en 100ans (1450-1550). (a) Tiré d'un traité d'ophtalmologie écrit par Maitre Zacharias de Salerne et de Constantinople, (b) Une des planches de Léonard de Vinci sur l'anatomie (musée national des sciences et techniques de Milan) (c) Tiré de *De numani corporis fabrica*, une des plus grandes oeuvres de Vésale. Les progrès durant cette période ont été considérables.

Au XVIème siècle, après l'obscurantisme, la Renaissance permet enfin d'éclairer les savoirs. Les scientifiques commencent à penser les animaux comme des automates et remplacent les humeurs par des influx chimiques. Harvey [4] (1578-1657) est le premier biologiste considéré comme rigoureux ; il réalise des calculs et entreprend des quantifications via diverses expériences.

Le système nerveux central est étudié plus tard notamment par Vieussens [5] (1635-1715) et Morgagni (1682-1771). Il est alors entendu que les dissections ne suffisent pas à comprendre la complexité du cerveau. Des informations commencent à être recueillies auprès des personnes vivantes et plus particulièrement des patients [140]. A la fin du XVIIème siècle des chercheurs se questionnent sur la structure du cerveau, les substances grise et blanche sont étudiées et il est remarqué que les mêmes sillons et détours se trouvent sur l'ensemble du cerveau. Même si le poids de l'Eglise se fait encore sentir, l'étude de la neurologie (questions physiologiques, philosophiques, anatomiques ou autres touchant le cerveau) progresse.

3. A. Vesale, *De humani corporis fabrica libri septem*, Johannes Oporinus, (1543).
4. W. Harvey, *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, (1628).
5. R. Vieussens, *Neurographia universalis*, (1716).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La Mettrie [6] (1709-1751) se place à la jonction entre la philosophie et la médecine. Prenant la suite des travaux de Descartes dans l'exploration de la dualité corps/esprit, il considère le corps comme une machine où l'âme est remplacée par l'organe qui produit la pensée, c'est-à-dire le cerveau. Condamné plusieurs fois par l'Eglise, il s'exile en Hollande mais continue de travailler sur des questions qui animent encore aujourd'hui la communauté des neurosciences.

4.3 De la Renaissance à nos jours

D'un point de vue philosophique, Locke (1632-1704) et Condillac [7] (1715-1780) poursuivent les démarches de La Mettrie. Pour Locke les objets extérieurs produisent des impressions pour nos sens qui sont transmises au cerveau et nous donnent une idée de l'objet, une sensation ; pour Condillac le cerveau trie, combine et analyse les idées. Le domaine de la physique évolue aussi. Grâce à Galvani [8] (1737-1798) la théorie de la transmission nerveuse par mécanique des fluides est abandonnée au profit de celle de la transmission électrique. En effet ses travaux montrent qu'un muscle de la cuisse d'une grenouille peut se contracter sous l'effet d'une décharge électrique. Il parle alors de fluide animal en pensant que ces influx sont proches du fluide électrique. D'un point de vue anatomique, c'est Vicq d'Azyr [9] (1748-1794) qui, en effectuant des vivisections, décrit avec beaucoup de détails l'anatomie de l'encéphale.

Les données évolutives commencent aussi à jouer un rôle dans la compréhension des mécanismes cérébraux. Grâce à ses divers travaux, Lamarck [10] (1744-1829) voit le cerveau humain comme un empilement des mécanismes développés au fur et à mesure de l'évolution des espèces. Darwin [11] (1809-1882) parle à la fois d'un ancêtre commun aux espèces et donc de parcelles de cerveau communes, mais également de l'adaptation de ce dernier à son milieu.

Les révolutions scientifiques et techniques permettent l'apport d'outils de détection de plus en plus performants qui font grandement avancer les connaissances. Schwann (1810-1882), Nissi (1860-1919), Golgi (1843-1926) puis Cajal (1825-1934) mettent en évidence les diverses cellules du cerveau [140]. Les neurones sont alors considérés comme la base du système nerveux. Wilder G. Penfield (1891-1976) cherche à mieux connaitre les différentes zones du cerveau pour limiter les

6. J. Offray de La Mettrie, *Histoire naturelle de l'âme*, (1745).
7. E. B. Condillac, *Traité des sensations*, (1754).
8. L. Galvani et G. Aldini, *De viribus electricitatis in motu musculari comentarius cum joannis aldini dissertatione et notis; accesserunt epistolae ad animalis electricitatis theoriam pertinentes*, Apud Societatem Typographicam, (1792).
9. F. Vicq-D'Azyr, *Traité d'Anatomie et de Physiologie ; Vol 1, Anatomie et Physiologie du Cerveau ; Vol 2, Planches Anatomiques*, Paris, Didot, (1786).
10. J.-B. de Lamarck, *Système des animaux sans vertèbres*, Deterville, (1801).
11. C. Darwin, *On the origin of species*, (1859).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

séquelles de la chirurgie [140] alors que Roger W. Sperry [12] (1913-1994), prix Nobel de médecine en 1981, étudie les connections entre les hémisphères cérébraux. Les révolutions suivantes sont dues aux innovations techniques et aux nouvelles techniques d'investigation et non plus à des remises en cause d'opinion.

4.4 Quelques dates pour les gliomes

Une fois les bases cérébrales posées et acceptées de tous, on a pu détecter et étudier les anomalies au schéma classique. Les recherches sur les pathologies du cerveau se développent au début du XIXème siecle en Europe.

On a trouvé des traces de cancer sur des squelettes datant de la préhistoire. Les papyrus puis Hippocrate en Grèce font plusieurs fois allusion au cancer dans des papiers médicaux. C'est Hippocrate qui lui associe le nom de cancer en référence à la forme de crabe que lui rappelaient les cancers de la peau qu'il étudiait. Au Moyen-âge, Henri de Mondeville (1260-1320) met en avant l'idée qu'aucun cancer ne peut guérir s'il n'est pas enlevé en sa totalité du corps humain. Il avance que son caractère malin est ancré dans la racine qui se redéveloppe si elle n'est pas enlevée. La notion de métastase est découverte par Xavier Bichat (1771-1802). Dans les années 1830, Johannes Müller (1801-1858) s'intéresse au tissu cancéreux grâce à la microscopie [13]. Il faudra attendre le XXème siècle pour que les tumeurs soient pensées d'un point de vue cellulaire.

En ce qui concerne les gliomes, Hans J. Scherer (1906-1945) observe leur mise en place spatiale, différencie les tumeurs primaires et secondaires et propose un début de modèle [129]. Il réalise les premières études post-mortem à ce sujet et discerne deux types de cellules tumorales. De ses travaux, de grands essais ont été faits pour la classifications des gliomes. Catherine Daumas-Duport (1944-2017) met en place dans les années 80 la classification de saint-Anne et, dans les années 90, l'OMS propose également une classification cette fois-ci internationale.

4.5 Mathématiques, biologie, gliomes

Mathématiques et sciences du vivant furent longtemps opposées. Pour Aristote (384 av. J.-C. - 322 av. J.-C) les mathématiques ne sont qu'abstraction et ne sont pas faites pour comprendre le mouvement alors que celui-ci définit la nature en son entier. Plus tard, pour Hegel [14] (1770-1831),

12. R. W. Sperry, *Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 50(4) (1963), p. 703-710.

13. J. Müller, *On the nature and structural characteristics of cancer*, English translation by C West). Sherwood, Gilbert and Piper, London (1840).

14. G. W. F. Hegel, *La Science de la logique*, (1812-1816).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

la vie n'est que contradiction, permettant d'être le même en devenant autre alors que les mathématiques, sommaires, ne peuvent rendre compte de cette contradiction. Bergson[15] (1859-1941) affirme que les mathématiques sont authentiques, analytiques et ne peuvent expliquer l'élan vital qui nécessite l'intuition. Il faudra attendre le début du 20ème siècle pour qu'un ensemble minoritaire de biologistes comme D'Arcy Thompson[16] (1860-1948) ou Rashevsky[17] (1899-1972) affirment que des formes vivantes répondent à des lois mathématiques. S'en suivent de longs débats -plus philosophiques que scientifiques- de la possibilité qu'ont les mathématiques d'expliquer les sciences du vivant.

Les premières modélisations mathématiques appliquées à la biologie sont mises en place par Lotka[18] (1880-1949) et Volterra[19] (1860-1940) dans les années 1920. Leurs systèmes d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO) permettent de décrire l'évolution de plusieurs espèces en milieu clos (modèle proie/prédateur). Pour la modélisation du cancer, il faudra attendre les années 1960 ; le cancer est alors vu comme un déséquilibre entre naissance, prolifération et mort cellulaire selon les lois de Verhulst[20] (1804-1849) puis de Grompertz[21] (1779-1865). Ces modélisations permettent une nouvelle approche du problème et donnent de bons résultats. Greenspan sera l'un des premiers à utiliser les mathématiques et donc la modélisation pour expliquer la croissance de tumeurs de manière géométrique. En 1972, il décrit la croissance de tumeurs en 3D à l'aide de sphères concentriques [54]. Dans ce même papier, il donne déjà des perspectives de stratégies thérapeutiques. Très vite, des problèmes d'optimisation sont soulevés [14]. Pour la modélisation des GDBG, il faut attendre le début des années 1990 et les équations de conservation de Murray [106] données par :

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \nabla.(D\nabla c(x,t)) + \lambda c(x,t),$$

où $c(x,t)$ est la densité tumorale, D le coefficient de diffusion et λ le taux de prolifération. Ce modèle a été repris par Swanson *et al.*, pour prendre en compte la différence de rapidité de diffusion du gliome (plus rapide dans la matière blanche que dans la grise) [138].

Aujourd'hui la modélisation mathématique se pose comme un outil de choix pour l'approche et le suivi des GDBGs. On peut légitimement se demander quelles sont les conditions d'utilisation de telles méthodes.

15. H. Bergson, *L'évolution créatrice*, (1907).
16. W. D'Arcy Thompson, *On growth and form*, (1917).
17. N. Rashevsky, *Mathematical biophysics. Physicomathematical foundations of biology*, University of Chicago Press, (1938).
18. A. J. Lotka, *Elements of Physical Biology*, Williams & Wilkins Company, (1925), 460 p.
19. V. Volterra, *Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically*, Nature, 118 (1926), p. 558-60
20. P.F. Verhulst, *Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population*. Nouveaux mémoires de l'académie royale des sciences et belles-lettres de Bruxelles, 18 (1845), p. 14-54.
21. B. Gompertz, *On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies.*Philosophical transactions of the Royal Society of London, 115 (1825), p. 513-583.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 5

Modélisation biomathématique du gliome

Résumé

Il est admis que les mécanismes régissant le cerveau et la gestion d'informations sont nombreux et complexes. L'avancée de la Recherche pour son étude réside dans l'avancée et le perfectionnement d'outils adaptés comme les mathématiques permettant de prédire l'évolution de complexes cérébraux. Ce chapitre traite la modélisation mathématique en particulier le suivi des gliomes.

Ce chapitre a fait l'objet de publications,

— Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Miranville A. and Guillevin R. (2019). *Using mathematics in MRI data management for glioma assesment*, Journal of Neuroradiology. [C2],

— Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Bourmeyster B., Guillevin C., Naudin M., and Guillevin R. (2019). *What mathematical models can or cannot do in glioma description and understading*, Discrete & Continuous Dynamical Systems-S. [C3],

— Perrillat-Mercerot A. (2018). *En tête à tête*, Microscoop : magazine de la délégation CNRS Centre Limousin Poitou-Charentes, 78, 14-15. [C6].

Contenu succinct

5.1 Intérêts 82
5.2 Modalités 83
5.3 Validation 88
5.4 Limites 90
5.5 Modélisation et imagerie des gliomes 92

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les cellules tumorales se divisent à des taux différents et montrent des dynamiques différentes en fonction de leur nature, de leur environnement et de leurs interactions biologiques. Cependant des similarités de croissance ont été mises en avant entre plusieurs types de tumeurs. Dans les années 1900, il a été considéré comme crucial de comprendre comment de telles similarités pouvaient émerger. On a ainsi commencé à penser les tumeurs comme des populations de cellules dirigées par des taux biologiques. Dans une première approche de croissance tumorale, des modèles d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO), connus pour suivre l'évolution de populations, ont ainsi pu être utilisés. Les plus connus sont le modèle exponentiel, le modèle sigmoidale, le modèle de Verhulst et le modèle de Grompertz. Les tissus environnants sont pris en compte implicitement en apparaissant dans le calcul des différents taux.

Un autre point de vu émergent était de décrire l'évolution géométrique de la masse tumorale. Le but de ces premiers modèles n'était pas de comprendre ou de décrire les processus physiologiques responsables d'une évolution mais de donner une description des manifestations physiques de cette évolution. Ces deux approches de la croissance tumorale, bientôt rejointes par d'autres, sont à la base de la modélisation des mécanismes tumoraux.

5.1 Intérêts

Grâce aux séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), il est possible d'obtenir des informations sur l'évolution *in vivo* d'un gliome. La modélisation mathématique est alors un outil de choix pour compenser le manque de données patient; utilisant des données discrètes pour reconstituer l'évolution continue. Ces modèles permettent ainsi de mieux cerner l'ensemble des processus physiologiques à l'origine des modifications tumorales. Contrairement aux études statistiques qui donnent un point de vue épidémiologiques, ces modèles permettent une prédiction au niveau de l'individu. Un bon modèle :

— est adapté au problème. Il est relié à une réalité biologique et capable de le représenter au moins en partie ou sous certaines considérations,

— est bien posé d'un point de vue mathématique. Il est compréhensible, atteignable, analysable et donne des résultats cohérents,

— donne accès à des interprétations et des résultats biologiques. En particulier, il peut fournir des résultats biologiques bien définis comme des descriptions ou des prédictions.

Dans le cadre des problématiques biologiques et médicales, la modélisation permet :

— de gérer un nombre important de données hétérogènes,

— de suggérer une version simplifiée des dynamiques réelles. La modélisation permet ainsi d'obtenir une version compréhensible d'interactions complexes,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— d'élaborer, tester ou soutenir des hypothèses biologiques. Plusieurs modèles basés sur des hypothèses différentes peuvent être créés pour répondre à la même problématique. Les résultats fournis par les différents modèles nous permettent de juger de la pertinence des hypothèses sur lesquelles ils sont basés,

— d'exacerber les défauts d'un mode de pensée. Si les simulations issues d'un modèle ne peuvent pas reproduire les acquisitions expérimentales, cela pose des questions sur le bien-fondé des hypothèses de travail,

— de sortir du diktat de la mesure. Elle permet de dire quelles mesures sont nécessaires et comment la connaissance de la variation d'un agent peut nous décrire la variation d'un autre agent dont les variations ne sont pas mesurables.

— d'améliorer le mode opératoire expérimental en suggérant des mesures supplémentaires pertinentes pour tester une théorie ou prédire la plus-value de nouvelles acquisitions spécifiques,

— de soutenir l'élaboration de dynamiques virtuelles.

En particulier dans le cas des tumeurs, la modélisation peut permettre l'étude des risques dus aux altérations génétiques, une meilleure compréhension des interactions dynamiques intimement liées au développement tumoral et l'optimisation de stratégies thérapeutiques personnalisées. D'un point de vue mathématique, les problématiques biologiques et médicales génèrent des problèmes ouverts pouvant être épineux. Ils peuvent être à l'origine de l'élaboration et du développement de pans entiers des mathématiques.

5.2 Modalités

Il serait faux de penser qu'un modèle est soit un bon modèle soit un mauvais modèle. Différents modèles peuvent décrire différents aspects de la même dynamique tumorale. On peut classifier la plupart des modèles en fonction de la manière dont ils sont définis et en fonction des hypothèses qui ont été faites. Les principaux choix sont l'échelle, la représentation et le mode.

5.2.1 Echelle

La plupart des manifestations gliomateuses sont reconnues à l'échelle macroscopique. Cependant l'évolution d'une tumeur est un processus complexe impliquant plusieurs étapes ayant lieu à diverses échelles, de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Ainsi plusieurs échelles sont possible pour étudier une tumeur (cf Figure **5.1**) :

— l'échelle atomique est utilisée pour étudier les effets des mutations ou des interactions moléculaires. Les mutations cytogéniques sont fréquentes dans les gliomes. Les plus fréquentes sont les délétions 1p, 1q, 10, 13q, 17p, 17q et 22q mais aussi un gain sur le chromosome 7. Ces altérations sont rares dans les premières étapes de la carcinogenèse mais augmentent avec le grade. Certains de ces gènes sont reliés à la régulation cellulaire. L'échelle atomique est dédiée à la modélisation des phénomènes ayant une taille de l'ordre du nm et une durée de l'ordre de la ns,

— l'échelle moléculaire est dédiée à l'étude des impacts du génotype sur le phénotype. Elle peut être utilisée pour modéliser la dynamique des transporteurs à la surface des cellules. Les messages moléculaires sont fréquents au sein des cellules et permettent le controle des amas cellulaires. L'échelle moléculaire est dédiée à la modélisation des phénomènes ayant une taille du nm au μm et une durée de la μs à la s,

— l'échelle cellulaire peut être utilisée pour modéliser les transformations cellulaires malignes, les interactions entre les cellules et les dynamiques de population cellulaire. Cette échelle peut être particulièrement utile dans les premières étapes de la carcinogenèse, montrant les interactions entre cellules saines et mutées. Cette échelle permet également de suivre les échanges nutritifs entre cellules. L'échelle cellulaire est adaptée pour modéliser des phénomènes ayant une taille du μm au mm et une durée de la $minute$ à l'$heure$,

— les échelles liées aux tissus et aux organes sont adaptés à un suivi de l'évolution à l'échelle macroscopique. Un tissu organique est constitué d'une collection de cellules inter-connectées qui ont un comportement ou une fonction commune. Un organe est composé d'un ou plusieurs tissus reliés par des vaisseaux sanguins fonctionnant ensemble. Ces échelles ne considèrent pas les cellules unes par unes mais comme un amas cellulaire continu ayant un comportement précis. Elles sont utilisées pour étudier les effets des actions mécaniques comme les flux, adhésions, stress mécaniques ou diffusions. Ces échelles sont appréciées pour modéliser les phénomènes ayant une taille du mm au m et une durée allant de l'$heure$ à l'$année$.

Les altérations à une échelle donnée impactent aussi les échelles supérieures. Ainsi les différentes échelles sont intimement inter-connectées. Il est donc nécessaire de tenir compte des interactions entre les différentes échelles pour pouvoir espérer comprendre l'évolution tumorale dans son ensemble.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

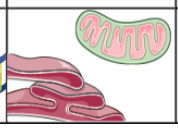
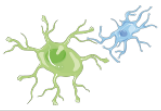
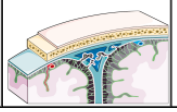
Echelle (unité)	nm	nm - µm	µm - 10µm	10µm - mm	mm - cm	cm - m
Echelle	atomique	moléculaire	subcellulaire	cellulaire	tissus	organes
Modélisation	effets des mutations & intéractions moléculaires	impact du génétique sur le phénotype	intéraction entre cellules		dynamique globale	
Observation	microscope électronique	microscope électronique ou confocal	microscope confocal	imagerie IRM ou microscope optique	imagerie IRM ou PET scan ou radiographie ou microscope optique	imagerie IRM ou PET scan ou radiographie
Illustration						

Figure 5.1 – Tableau récapitulatif des différentes échelles et des modélisations associées (illustrations modifiées depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.).

5.2.2 Représentation

Ce que l'on appelle représentation d'un modèle est en fait la manière dont la tumeur est pensée et représentée. Le plus souvent on voit la tumeur comme un amas de cellules dégénérées ou comme un tissu continu qui est altéré. Cette vision dépend également de la dimension ; en une dimension la dynamique est plus facile à analyser mais les modèles en trois dimensions permettent de mieux imiter la réalité.

Dans les modèles discrets, les cellules sont décrites une par une (cf Figure **5.2**a). Chacune suit alors un set de lois physiologiques et biologiques. Les deux principaux types de modèles discrets sont les modèles agent centrés (*lattice free*) ou automates (*lattice based*). Alors que dans le premier type de modèles les cellules évoluent arbitrairement en espace, dans le second type de modèles elles évoluent sur une grille. Les modèles discrets sont basés sur des lois physiologiques appliquées à chaque temps à chaque cellule. Ces modèles sont donc particulièrement adaptés pour prendre en compte de nouvelles découvertes biologiques en les intégrant comme de nouvelles règles. Ils sont préférés des biologistes. On distingue ainsi :

— les modèles automates qui sont constitués de cellules régulièrement espacées sur une grille. Ils sont donc définis sur des arrangements spatiaux simples,

— les modèles agents centrés qui sont constitués de cellules évoluant librement et non-uniformément. Ces cellules ignorent les effets spatiaux,

— les modèles basés sur la théorie des jeux qui sont une autre manière de représenter un problème. Dans ces modélisations, les cellules jouent ensemble à un jeu avec récompense utilisant des stratégies définies à l'avance et pas nécessairement identiques.

Les lois physiologiques peuvent être déterministes ou stochastiques. L'analyse mathématique

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

cellule par cellule peut être difficile de plus ces modèles ont un large coût de simulation. Ils sont particulièrement bien adaptés pour comprendre les comportement coopératifs entre des amas de cellules différentes, typiquement des cellules saines et des cellules tumorales.

Le but des modèles continus est de suivre la dynamique d'un tissu dans son entier sans distinction entre les éléments qui le composent (cf Figure **5.2**b). Dans le cadre des gliomes, ils peuvent aider à comprendre l'impact de phénomènes physiques sur une dynamique. Ces phénomènes peuvent être la diffusion, la pression, la convection ou encore des propriétés élastiques. Les résultats de ces modèles sont directement liés avec la dynamique tumorale et donc, par définition, plus adaptés pour l'interprétation des données provenant des laboratoires ou de l'imagerie que les modèles discrets. Pour les modèles continus, le choix des conditions de bord est crucial pour avoir de bons résultats en évitant des analyses complexes ou des problèmes pour les simulations. Pour la plupart des modèles continus, on ne sait pas expliciter les solutions. Les types de modèles continus les plus utilisés sont :

— les modèles de type réaction-diffusion. Dans leur forme la plus générale, ils prennent en compte deux types de phénomènes : la diffusion qui représente la propagation dans les tissus adjacents et la somme des réactions des cellules telles que leur mort, leur croissance ou leurs interactions avec les structures voisines. Ces modèles se basent souvent sur des données issues de BrainWeb ou de l'imagerie médicale [34],

— les modèles continus en âge. Ces modèles sont adaptés pour modéliser des effets d'évolution en âge ou en temps. Ils sont utilisés en particulier pour modéliser les cycles cellulaires dégénérés chez les cellules tumorales,

— les modèles adaptés aux séparations de phase et en particulier ceux de type Cahn-Hilliard sont particulièrement adaptés pour expliquer l'hétérogénéité cellulaire présente au sein d'une tumeur. Ils peuvent aussi prendre en compte des effets d'adhésion, de chimiotaxie ou des principes thermodynamiques pour la tumeur solide.

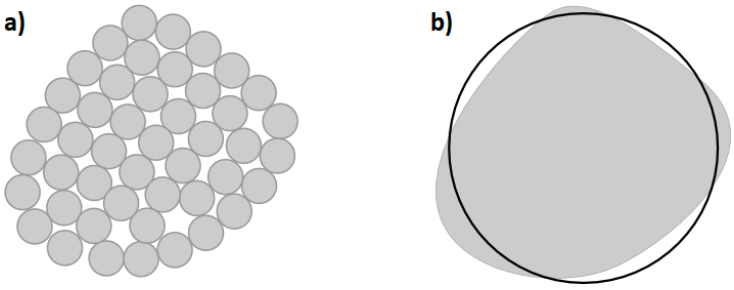


Figure 5.2 – Représentation schématique de deux visions possibles d'une tumeur. Dans la représentation discrète (à gauche), les cellules tumorales sont considérées une à une alors que dans la représentation continue (à droite) la tumeur est considérée dans son entier. Pour l'étude de données provenant de l'imagerie médicale, la tumeur est souvent considérée comme sphérique et le travail s'effectue sur son diamètre moyen (cercle noir).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les systèmes d'équations ne définissent pas une évolution dynamique en eux-mêmes. En temps normal, des conditions initiales sont nécessaires pour fixer l'évolution du système. De plus, pour les systèmes continus, des conditions de bord sont essentielles pour expliquer l'effet des frontières sur la dynamique totale. En général, les modèles continus associés aux phénomènes tumoraux possèdent des conditions de frontières provenant d'hypothèses phénoménologiques. Cependant, pour les modèles suivant des effets mécaniques, les conditions de bord proviennent de forces physiques et sont cruciales pour décrire les trajectoires des solutions dans le domaine [53]. Les systèmes possédant des frontières évolutives semblent particulièrement adaptés pour l'étude des tumeurs. Nous ne détaillerons pas ces modèles ici.

Les modèles hybrides sont une manière de combiner à la fois une phase ayant une évolution continue et une phase ayant une évolution discrète. La complexité structurelle des modèles hybrides se rapproche au mieux de la complexité réelle des dynamiques tumorales mais elle est aussi plus difficile à analyser ou à simuler. Ces modèles peuvent être utilisés pour prendre en compte les différences comportementales entre différentes phases d'une tumeur bien établie (par exemple prolifératives et quiescente), un tissu continu subissant une réponse immunitaire discrète ou l'influence d'altérations génétiques stochastiques sur la masse tumorale.

D'autres approches sont possibles en passant par des considérations énergétiques ou de l'optimisation. Des effets stochastiques peuvent également aider à décrire la variabilité et les incertitudes des systèmes provenant du vivant. Ces modèles permettent de gérer les erreurs de mesure qui provoquent un bruit de fond expérimental mais aussi de tenir compte de la variabilité entre individus.

5.2.3 Mode

Il existe trois modes possibles pour un modèle : *in vivo*, *in vitro* et *in silico*. Chaque mode possède des avantages et des inconvénients. On ne peut pas réellement dire que l'on choisit le mode d'un modèle ; ce dernier dépend de la manière dont les expériences qui lui sont reliées sont effectuées et de leur mode opératoire :

— *In vivo* est un adjectif utilisé pour parler d'expériences faites sur une partie d'un organisme vivant. Par exemple les études cliniques ou les expériences sur des animaux vivants peuvent être considérées comme des études *in vivo*. Les études *in vivo* sont bien adaptées pour suivre des variations *in situ*. Les expériences *in vivo* prennent généralement énormément de temps, ont un coût important et peuvent ne pas être autorisées dû à des considérations éthiques. Il est impossible de prendre en compte l'ensemble des variables influençant l'agent d'intérêt. La reproductibilité de ces expériences est toujours un problème,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— *in vitro* est un adjectif utilisé pour désigner l'ensemble des techniques et procédures effectuées dans un laboratoire en dehors de l'organisme vivant. Ces expériences n'ont pas lieu *in situ* aussi elles peuvent ne peut pas réussir à reproduire la dynamique d'intérêt. Cependant, elles peuvent aider à comprendre une partie d'une dynamique importante et complexe ou de voir cette partie comme coupée de la dynamique totale. A cause de la température, de la pression et des différences interespèces, la reproductibilité peut également être un problème pour les expériences *in vitro*. La capacité d'adaptation des gliomes aux conditions environnementales ne peut pas être décrite en utilisant des modèles *in vitro* ce qui les rend moins adaptés à la compréhension de dynamiques gliomateuses,

— *In silico* est un adjectif utilisé pour désigner les simulations effectuées grâce à des logiciels ou via un ordinateur. Basées sur des calculs, elles peuvent aider à décrire des intéractions précises sans limite de temps, de coût ou d'éthique. Grâce à leur nature, elles ne possèdent pas de problème de reproductibilité.

Il peut être difficile de décider quel type de modèle est le plus adapté à un problème donné. Choisir un modèle doit être fait en ayant une large connaissance de la nature du problème. En particulier on peut se questionner sur l'échelle, le mode, le niveau de détails et la représentation que l'on recherche. Une étude des hypothèses de travail est importante mais également sur les contraintes que l'on ne pas simplifier. Les hypothèses simplificatrices peuvent être vues comme des limites choisies. Elles peuvent simplifier la modélisation mais risquent également de la rendre moins adaptée au problème à étudier.

5.3 Validation

En comparant l'analyse d'un système et ses simulations par ordinateur, on peut donner une première vérification des calculs et du code. Ces échanges sont une manière de se questionner sur la pertinence d'un modèle mais ne permettent pas de valider la démarche de modélisation par rapport à la réalité biologique.

De manière idéale, la validation d'un modèle devrait comporter au moins quatre étapes : questions préliminaires, calibration des paramètres, comparaison à des données réelles, étude des prédictions. Les comparaisons et les prédictions doivent être effectuées sur deux ensembles de données différents pour assurer leur pertinence. Si un modèle est proposé pour étudier plusieurs questions, il doit être validé pour chacune de ces questions.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les questions préliminaires nous aident à juger le bien-fondé d'une modélisation et de sa pertinence. Par exemple on peut se demander :

— quelle est l'utilité souhaitée du modèle ? Quelle est l'unité de mesure des données que le modèle est sensé expliquer ? Et toutes les autres questions pouvant définir au mieux le contexte spécifique des données biologiques qui serviront à l'apprentissage,

— quel est le domaine d'application ? Est-ce que le modèle est sensé n'être pertinent que sous certaines hypothèses ? Si oui lesquelles ? Toutes les données biologiques peuvent ne pas être expliquées par un modèle si elles sortent du domaine d'application. Les intervalles imposés par les hypothèses simplificatrices peuvent limiter les domaines d'application d'un modèle,

— quelles sont les modes opératoires nécessaires pour fournir des données biologiques comparables aux données issues du modèle ? Y a t'il des conditions spécifiques à remplir (par exemple température, pression ou pathologie particulière) ?

— peut-on définir des critères permettant de juger de la justesse des résultats fournis par le modèle ?

La calibration des paramètres nous permet d'estimer des valeurs pertinentes des paramètres utilisés en fonction des données de la littérature. La comparaison à des données biologiques nous permet d'ajuster le modèle sur des données connues ou sur des méthodes différentes étant supposées donner les mêmes résultats. Finalement, l'étude de la pertinence des prédictions nous permet d'estimer l'erreur commise par le modèle. Les sorties d'un modèle peuvent être examinées de manière quantitative ou qualitative. Les critères qualitatifs sont données par l'analyse des sorties (forme, évolution, tendance) et leur fiabilité. Les critères qualitatifs quant à eux jugent de la précision et de l'étendue des sorties.

Plusieurs confrontations entre les simulations d'un modèle et les données issues de la littérature sont possibles :

— l'étude de la précision des prédictions fournies par le modèle lorsqu'elles sont comparées à des standards de la littérature avec ou sans intervalles de variation,

— la comparaison avec des courbes montrant une évolution standard. Ces comparaisons peuvent mener à des avis divergents selon les spécialistes,

— l' évaluation d'intervalles de confiance pour des résultats plus objectifs.

Quelques auteurs ne considèrent pas la confrontation aux données biologiques comme une manière de valider un modèle [128]. Il est en fait souvent difficile mais aussi coûteux en argent et en temps d'obtenir des données biologiques précises, acceptables et appropriées. Interpréter des données biologiques peut aussi être compliqué. En effet les données expérimentales peuvent être faussées par des erreurs de mesure, du bruit ou des post-traitements différents.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

5.4 Limites

Comme tout mode opératoire, la modélisation peut s'avérer limitée et ce pour plusieurs raisons :

— une modélisation donnée échoue à expliquer une dynamique dans son ensemble. En effet, elle n'est pas établie pour décrire toute la dynamique mais seulement une version simplifiée ou une partie de cette dernière,

— sa pertinence dépend fortement des connaissances des mécanismes biologiques et des données relatives disponibles. De plus, ces données peuvent être difficiles à extraire ou à interpréter ce qui rend l'utilisation de la modélisation périlleuse,

— toute son étude est basée sur des hypothèses simplificatrices. Ces hypothèses sont restrictives et peuvent mener à des résultats contradictoires,

— il est ardu de trouver un équilibre entre accessibilité et pertinence du modèle en biologie,

— il est aussi parfois épineux de trouver un compromis entre pertinence d'un modèle sur les données connues et sa capacité à expliquer de nouvelles données. La Figure **5.3** explique les problèmes de surapprentissage (ou overfitting) sur un exemple,

— plusieurs modèles peuvent expliquer la même dynamique tout en se basant sur des hypothèses différentes. Les étapes de validation peuvent alors permettre de faire un choix entre ces modèles,

— de nombreuses difficultés émergent du besoin de validation, notamment des problèmes liés à la régularité du modèle, à ses degrés de liberté, à la sensibilité des paramètres et à la dépendance des termes de forçage c'est-à-dire les fonctions du système ne dépendant pas des solutions ou de leur évolution.

Les limites d'un modèle proviennent du niveau de réalisme souhaité et des compromis et hypothèses qu'il est possible ou non de faire. Malgré ses limites, la modélisation mathématique peut donner une première approche d'une dynamique complexe, en particulier dans le cas des gliomes.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

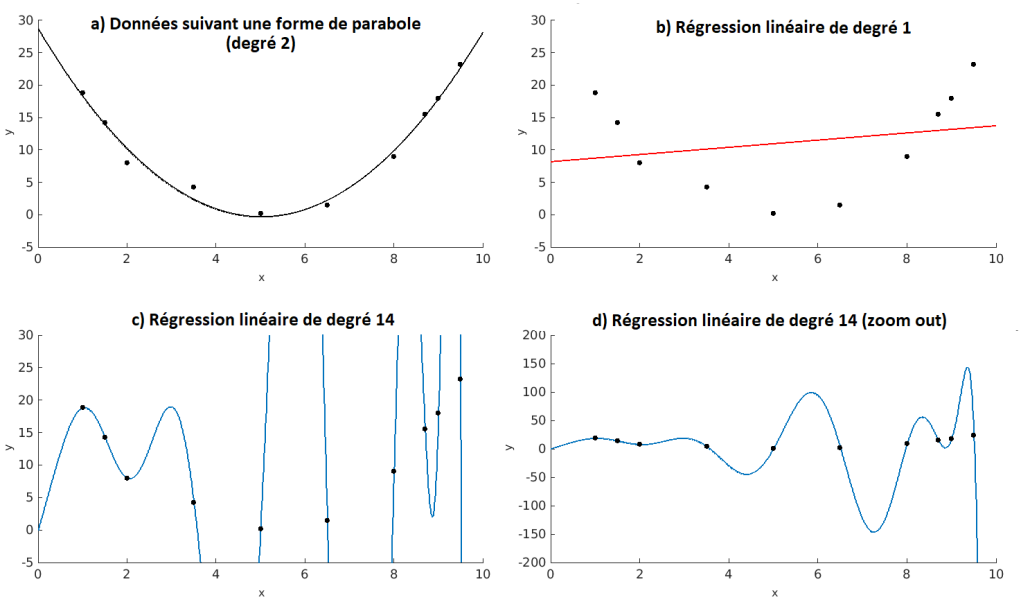


Figure 5.3 – Exemple du problème d'overfitting sur l'étude d'un set de données suivant une forme de parabole avec des erreurs. (a) Données suivant la forme d'un polynome de degré 2 avec erreurs, (b) Régression linéaire de degré 1. L'utilisation d'une régression linéaire d'un ordre inférieur augmente l'erreur de description des points du set, (c) et (d) Régression linéaire de degré 14 et zoom out. Utiliser une régression de degré supérieur permet de réduire l'erreur sur la description des points du set et donne ainsi une approche plus satisfaisante d'un point de vue machine que celle proposée en (a). Cependant la régression obtenue possède de grandes variations ce qui pourra poser problème pour expliquer ou prédire de nouveaux points.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

5.5 Modélisation et imagerie des gliomes

La modélisation mathématique appliquée au gliome ne fournira jamais l'ensemble de la dynamique tumorale. Aussi, chaque essai pour comprendre un comportement tumoral découlant d'une simplification des interactions n'est pas complet au sens où il ne peut expliquer toute la dynamique.

Dans le cadre du suivi tumoral, la modélisation permet :

— de gérer des comportements tumoraux biochimiques et biomécaniques prenant place à différentes échelles remarquablement connectées. En particulier, elle permet de combler l'écart entre le comportement global de la tumeur suivi en imagerie et le comportement cellulaire individuel,

— de traiter une quantité importante de données multimodales,

— de donner une première compréhension de la dynamique tumorale et de sa croissance via des informations quantitatives et qualitatives,

— de proposer des stratégies thérapeutiques optimisées et personnalisées.

Le point crucial est alors la distinction des comportements gliomateux d'intérêt : mutations, carcinogenèse, hétérogénéité cellulaire, changements énergétiques, actions mécaniques, néoangiogénèse, invasion et effet des thérapies (cf Figure **5.4**).

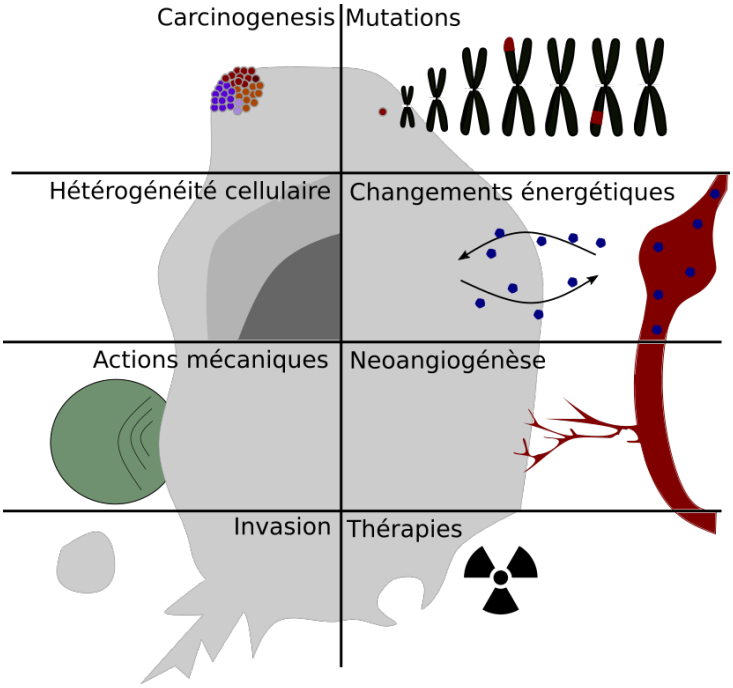


Figure 5.4 – Représentation schématique d'une tumeur cérébrale et de ses comportements les plus modélisés grâce aux mathématiques.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Après sa découverte, l'évolution d'une tumeur cérébrale est suivie de manière régulière (tous les trois à six mois) grâce à des examens d'IRM. Un traitement de ces images est nécessaire pour obtenir des données exploitables. Des méthodes statistiques permettent également de dégager des tendances particulières. La modélisation mathématique permet d'optimiser la quantité d'informations provenant d'un nombre fixé d'examens.

Ces dernières années ont vu le développement de techniques d'imagerie de plus en plus précises et adaptées, mais également de grands progrès en informatique. Ces progrès permettent non seulement d'effectuer des simulations mais également de créer de grandes bases de données. Ces données ne sont pas pour autant simple d'utilisation ; à cause du secret médical, d'hétérogénéités dues à des facteurs intrinsèques et extrinsèques et de différentes routines médicales ou habitudes des professionnels les données ne sont pas toujours relevées ou comparables.

Alors que les avancées en IRM permettent d'avoir des données de plus en plus précises et ainsi de construire des modèles bien définis, les résultats issus de la simulation de modèles nous permettent d'avoir une vision critique de ces données et ainsi d'ajuster les acquisitions et interprétations. Les échanges permanents entre les mathématiques et l'imagerie IRM sont alors nécessaires pour avoir une démarche performante et approcher au mieux la dynamique tumorale (cf Figure **5.5**).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

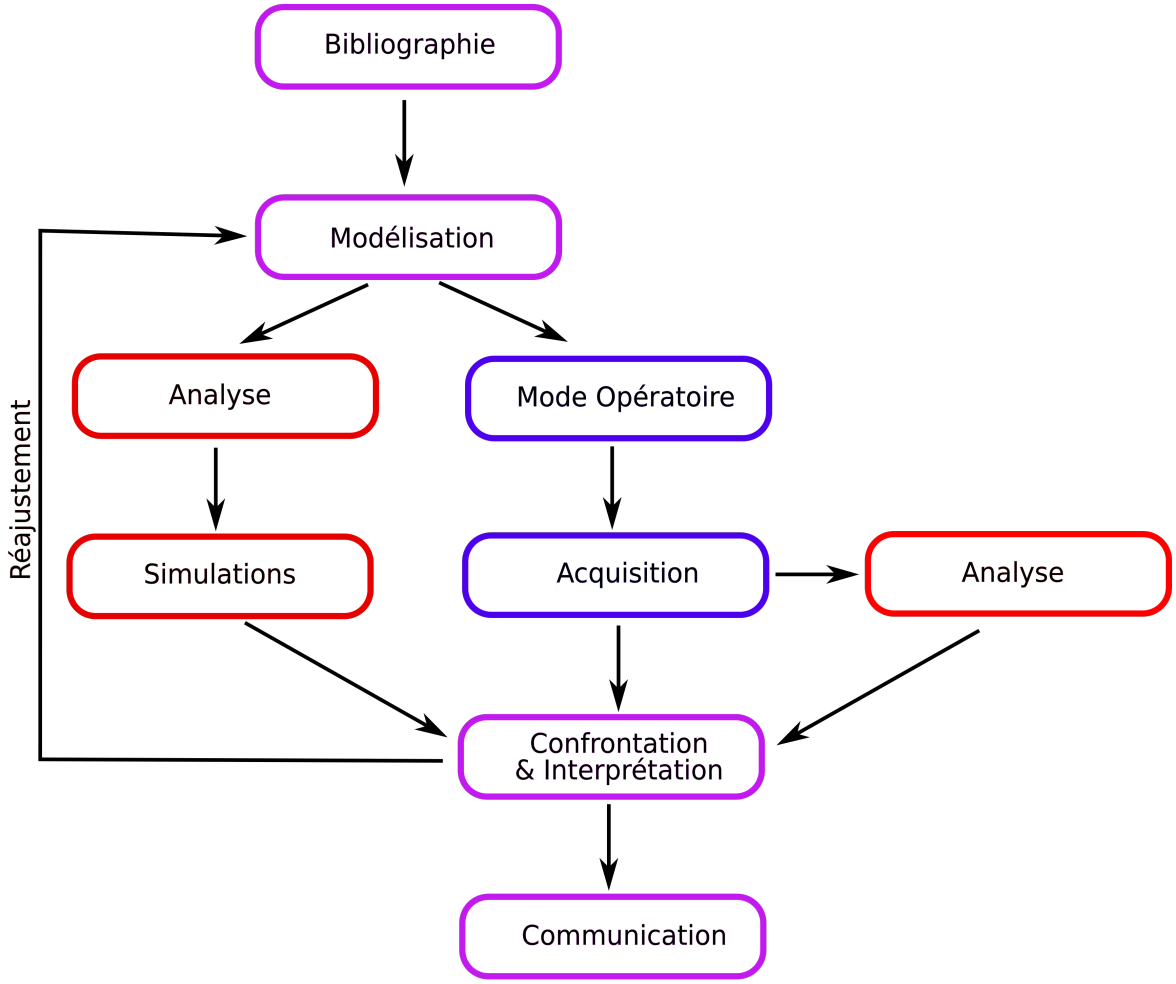


Figure 5.5 – Intéractions schématiques entre la biologie et la médecine (en bleu) et les mathématiques (en rouge) lors de l'élaboration et de l'utilisation d'une démarche par modélisation. Les confrontations entre les deux domaines (en violet) sont nécessaires pour obtenir une démarche pertinente.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 6

Cadre de l'étude

Résumé

Dans une première partie, nous avons présenté le contexte biologique et physique de cette thèse passant d'une cartographie cérébrale succincte aux bases de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) puis aux notions relatives aux gliomes. Dans une seconde partie, nous avons vu l'intérêt croissant suscité par l'encéphale puis présenté l'apport des modèles biomathématiques dans ce contexte.

Les données fournies par l'IRM, nous permettent aujourd'hui des investigations profondes de l'encéphale et de son fonctionnement. La dynamique des substrats énergétiques et plus particulièrement celle du lactate peuvent donc maintenant être étudiées grâce à des modèles mathématiques soutenus par les données issues de l'IRM. Ce chapitre présente l'évolution de l'approche que nous avons choisi d'étendre pour le suivi des substrats énergétiques dans le cerveau.

Contenu succinct

6.1 La voie ouverte par Aubert & Costalat 96
6.2 Résultats 97
6.3 Critiques et limites 98
6.4 Conclusion transitoire 99

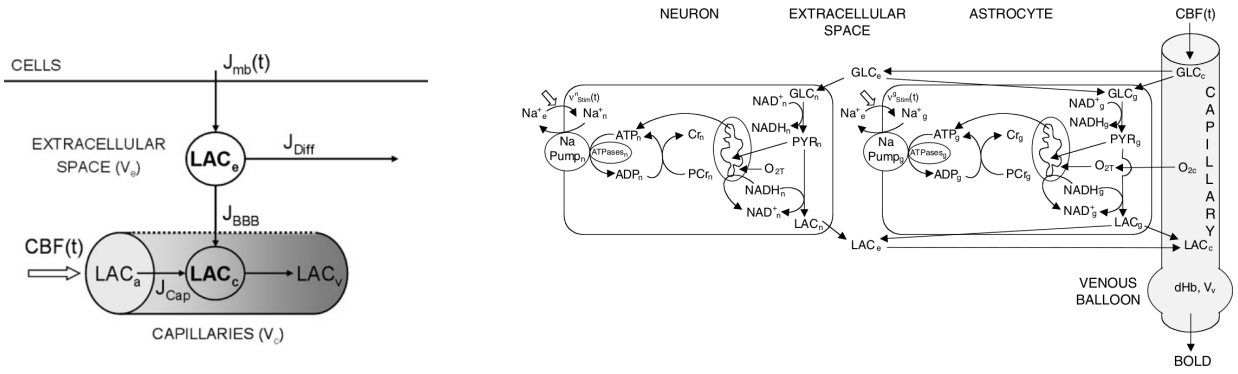
↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

6.1 La voie ouverte par Aubert & Costalat

Avant les années 2000, les modèles existant traitant de l'activité cérébrale étaient soit reliés à l'énergie et aux réseaux neuronaux soit reliés à l'hémodynamique et aux échanges sanguins. Kuhr *et al.* ont notamment mis en place un modèle basé sur les équations de Michaelis-Menten d'échanges de lactates entre sang, espace extracellulaire et espace intracellulaire dans un domaine fermé et en temps discret [82]. De leurs côtés, Gjedde *et al.* ont proposé une équation de suivi du pyruvate sujet à divers flux dans une cellule [51] et Tracqui *et al.* un modèle de croissance de la tumeur par réaction-diffusion [143]. A notre connaissance, aucun ne proposait de dynamique couplant les deux mécanismes, encore moins en deux dimensions.

En 2001, Aubert *et al.* proposent un modèle décrivant les échanges liés à la glycolyse, à la voie respiratoire et aux échanges de glucose, d'oxygène et de lactate avec le sang [12]. Ce modèle prend en compte la formation ou la consommation d'énergie sous forme d'Adénosine Triphosphate (ATP). Le flux sanguin est alors modélisé suivant les équations proposées par Gjedde *et al.* [50] et le flux énergétique se retrouve grâce aux liens entre ATP et pompes ioniques. Il sera amélioré dès 2002 par Aubert *et al.* [9] en prenant en compte l'effet de ballon veineux décrit par Buxton [28] mais aussi en proposant le suivi du potentiel redox, c'est-à-dire des échanges entre Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit (NADH) et Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD).



(a) Schéma simplifié.

(b) Schéma complexe.

Figure 6.1 – Schémas énergétiques tirés de deux articles d'Aubert et Costalat. (a) Schéma simplifié de 2005 (source [11]). Le modèle simplifié décrit les flux de lactate à l'extérieur de la cellule et dans le capillaire, (b) Schéma complexe de 2005 (source [10]). Le modèle complexe regarde les échanges énergétiques entre quatre compartiments avec divers flux dans le cerveau humain *in vivo*.

En 2005, le modèle de 2002 est complexifié et ne prend plus en compte qu'une unique cellule mais deux : un neurone et un astrocyte pouvant communiquer via le débit sanguin cérébral (CBF) [10] pour rendre compte de la navette lactate entre astrocytes et neurones (ANLS) et des suivis du pyruvate [51]. Ce modèle n'est pas adapté aux méthodes actuelles pour déterminer les paramètres de par sa complexité. La même année Aubert *et al.* proposent alors une version simplifiée qui ne

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

comprend que deux variables en interaction : le lactate extracellulaire et le lactate des capillaires [11]. Ces deux modèles deviennent les modèles phares ; ils sont donnés par les deux schémas de la Figure **6.1**.

En 2007, le modèle proposé par Aubert *et al.* [10] est repris et une importance plus grande est donnée aux mitochondries afin de mettre en avant les échanges intracellulaires cytosol/mitochondrie [13]. Le modèle donné par Aubert *et al.* [11] est la base des travaux de Guillevin *et al.* [63] qui s'attachent plus aux états stationnaires que transitoires et considèrent alors des fonctions de régulation et de forçage constantes mais également de Costalat *et al.* [36] dans une version cette fois-ci basée sur l'étude hémodynamique. Les études menées par Aubert *et al.* sont aussi la base des travaux de Cloutier *et al.* [33] qui modifient le modèle en lui ajoutant la considération du glutamate et de plus d'étapes dans la glycolyse ; ils proposent également une analyse de sensibilité. Les travaux d'Aubert *et al.* ont encore été repris par Jolivet *et al.* et couplés aux équations de Hodgking-Huxley en explicitant les liens entre différence de concentration en sodium, ATP et potentiel d'action [76].

Dès 2010, le modèle de 2005 [11] est réétudié et des hypothèses sont testées mathématiquement comme les dépendances possibles des fonctions de régulation et de forçage mais aussi les cas critiques de sortie des domaines de viabilité des fonctions. Deux articles sont reliés à l'étude de ces systèmes lent-rapides : Lahutte-Auboin *et al.* [84] testant les domaines critiques et Lahutte-Auboin *et al.* [83] pour la mise en évidence du dip lactate (c'est-à-dire de la chute en concentration lactate) tous les deux publiés en 2013. Ces articles se basent sur l'étude des processus transitoires de relaxation et des états stationnaires.

6.2 Résultats

L'ensemble de ces modèles a donné de bons résultats et a permis, entre autres :

— de rendre compte des résultats de Frahm *et al.* [46] pour l'augmentation de la concentration en lactate et la diminution de la concentration en glucose cellulaire (modèle [12] de 2001),

— d'assurer une bonne concordance entre des simulations du modèle et plusieurs résultats expérimentaux obtenus par différents auteurs. Par exemple établir le lien entre le signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin (BOLD) et la physiologie cérébrale, proposer un suivi qualitatif de l'évolution temporel du glucose ou du lactate en Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) chez l'homme ou expliquer le rapport NAD/NADH chez l'animal (modèle [9] de 2002),

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— d'expliquer la cinétique du lactate dans des cas très précis comme des simulations chez le rat (modèle [11] de 2005),

— d'expliquer les valeurs de NADH sur des tranches d'hyppocampe selon les données de Kasischke *et al.* [78] avec distinction du cytosol et des mitochondries des astrocytes et des neurones mais également les évolutions du PO_2 *in vivo* lors de stimulations chez l'animal (modèle [13] de 2007),

— d'expliquer les variations de glucose et d'oxygène dans des cas spéciaux chez le rat observés par Fillenz *et al.* [45] et apporter un argument supplémentaire pour l'ANLS (modèle [33] de 2009),

— de proposer une sous-classification des gliomes de grade II selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) basée sur les niveaux de lactate, de flux sanguin ou de pH. De mettre en évidence l'importance des transporteurs MCT_2 dans la viabilité des gliomes *in vivo* (modèle [63] de 2011),

— d'expliquer mathématiquement le dip lactate à l'origine observé par Mangia *et al.* [96], c'est-à-dire la consommation initiale rapide de lactate extracellulaire (modèle [83] de 2013),

— de souligner l'importance des MCTs dans la dynamique du lactate (ensemble des modèles).

Biologiquement l'utilisation de tels systèmes d'équations n'est donc plus à remettre en question. En particulier les équations de Michaelis-Menten donnent de bons résultats pour la modélisation de transporteurs membranaires de type symport.

6.3 Critiques et limites

La modélisation proposée par Aubert et Costalat a aujourd'hui plus de 10 ans. Ce modèle, même si toujours repris dans des modélisations plus complexes, a également eu plusieurs critiques.

La première catégorie de critiques rencontrées par cette modélisation découle de partis pris biologiques. Ainsi, Aubert et Costalat ont fait parti des pionniers à soutenir l'hypothèse de l'ANLS qui n'est pas acceptée par tous les auteurs [40]. De plus en plus d'expériences et d'évidences se cumulent maintenant en faveur de cette hypothèse. D'autres publications ont également pu remettre en cause l'utilisation de transporteurs de type symport dans ces contextes énergétiques.

Une deuxième catégorie de critiques est constituée de celles provenant des simplifications nécessaires à l'approche par modélisation. Ainsi ces équations sont pensées en une dimension alors que la dynamique réelle a lieu en trois dimensions. D'autres auteurs soutiennent le manque de considération dans ces modèles des intéractions astrocytes/astrocytes ou astrocytes/oligodendrocytes [48]. De plus certains déplorent le manque de différenciation

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

dans le milieu extracellulaire entre la lame basale (protéines et glycoprotéines) et le liquide interstitiel ou le manque de prise en compte des affinités des transporteurs MCT [132].

Une troisième catégorie de critiques regroupe celles reliées au manque d'étude mathématique. En effet ces modèles sont, pour la plupart, proposés et étudiés par des biologistes et comprennent un nombre important de variables et d'intéractions non-linéaires. Aussi seulement peu d'auteurs ont proposé une approche plus pragmatiques pour juger du bien fondé mathématique de la modélisation choisie [84, 83]. A notre connaissance, le caractère bien posé du système et des possibles bornes sur les solutions n'ont pas été étudiés. De même les liens entre les solutions des systèmes globaux et celles des systèmes équivalents limites n'ont été que peu explorés.

6.4 Conclusion transitoire

De nombreuses approches pour comprendre la dynamique tumorale ont été proposées. Dans la plupart d'entre elles, les concentrations en nutriments sont supposées constantes et sont prises en compte implicitement. La dynamique cellulaire et la dynamique en substrats sont jugées comme étant donc découplées. Avant les années 2000, la dynamique des substrats est de plus en plus souvent regardée en parallèle des dynamiques cellulaires via des équations simples, la plupart du temps on ne parle que d'un type de substrat.

Les travaux d'Aubert et Costalat ont fortement marqué leur époque en proposant des modélisations complexes des mécanismes énergétiques des cellules au sein de l'encéphale. Même si sujets à quelques critiques, ces modèles ont donné de bons résultats biologiques et sont encore étudiés aujourd'hui. Cependant ces modèles n'avaient eu que peu de retours mathématiques.

Le but de cette thèse est de reprendre et développer les travaux d'Aubert et Costalat en proposant à chaque fois des études mathématiques des solutions. Ces modèles ont pour but d'expliquer au mieux les transferts en substrats entre les différents compartiments au niveau cellulaire dans le cerveau. Sont en particulier au centre de l'étude :

— les échanges en lactate entre astrocytes et neurones puisque découlants d'hypothèses controversées,

— les échanges lactate entre milieu sain et gliome puisque susceptibles de soutenir des démarches thérapeutiques.

Dans la troisième partie, nous traiterons de systèmes impliquant des dérivées ordinaires, avec ou sans retard, nous montrerons existence, unicité et positivité des solutions. Nous essayerons également de trouver des bornes à ces solutions. Dans le cas de systèmes lent-rapides, nous montrerons si possible les liens entre solutions du système général et solutions du système limite.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Dans la quatrième partie, nous présenterons des extensions en deux dimensions des travaux d'Aubert et Costalat. Pour ces systèmes de deux équations avec diffusion, nous montrerons également lorsque cela est possible existence, unicité et positivité des solutions. Nous exhiberons également des bornes à ces solutions.

L'ensemble des chapitres suivants est présenté dans la Figure **6.2**, soulignant les relations liant ces travaux.

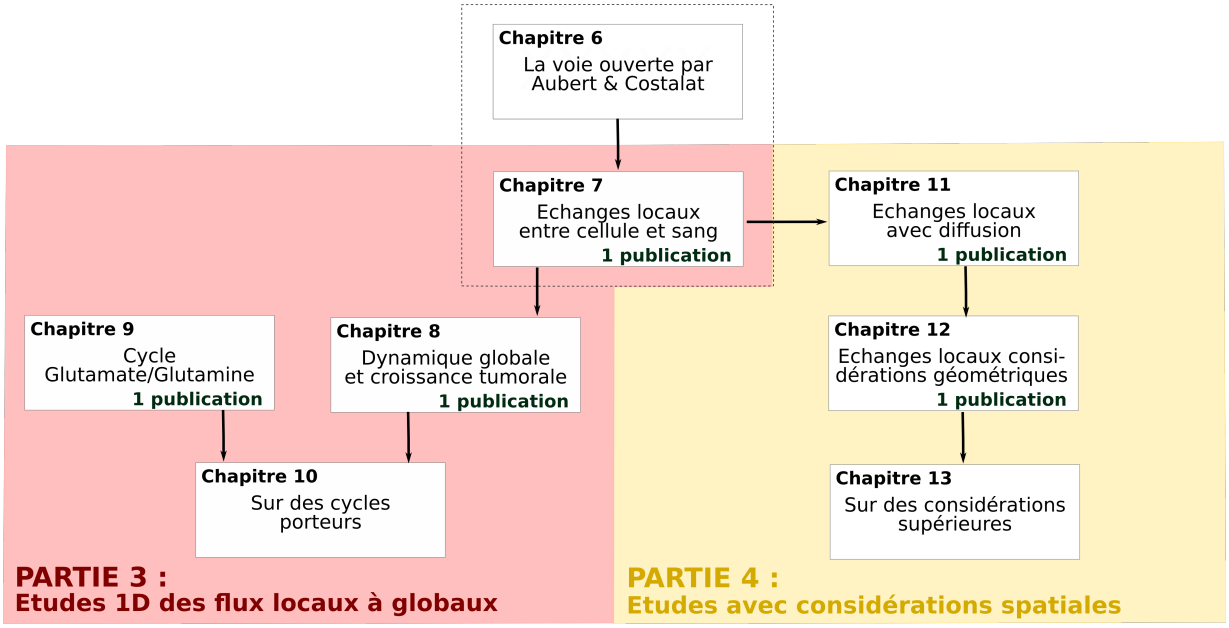


Figure 6.2 – Organigramme du manuscrit repris selon la Figure **P.1**. Dans la version numérique, les différents chapitres sont directement accessibles depuis leur icone (hyperliens).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

3

Etudes 1D : des flux locaux à globaux

"Le charme des mathématiques est qu'elles font le lien entre le réel et l'abstrait de manière inédite, presque poétique."

– Etienne Ghys, *paroles rapportées*

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 7

Echanges locaux entre cellule et sang

Résumé

Dans ce chapitre nous allons étudier un modèle proposé initialement par Aubert et Costalat (voir chapitre 6). 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 et fourni les indices de Sobol reliés, nous ferons deux études analytiques. La première est celle pour la dynamique globale ($\varepsilon > 0$) et la seconde celle pour la dynamique limite ($\varepsilon = 0$). Enfin nous effectuerons des simulations comparatives et sur des données *in vivo*.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication,

— Guillevin C., Guillevin R., Miranville A., et Perrillat-Mercerot A. (2018). *Analysis of a mathematical model for brain lactate kinetics*. Mathematical Biosciences & Engineering, 15(5), 1225-1242. Ordre alphabétique. [C7].

Contenu succinct

7.1 **Présentation** 104
7.2 **Cas $\varepsilon > 0$** 109
7.3 **Cas $\varepsilon = 0$** 115
7.4 **Comparaison** 119
7.5 **Simulations** 122
7.6 **Conclusion de l'étude** 130

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

7.1 Présentation

7.1.1 Explication des différents flux

Le modèle que nous allons étudier ici décrit les flux de lactate entre une cellule et le sang. Le modèle est donné *in vivo* ce qui nécessite la prise en compte du flux sanguin continu des artères aux veines. Nous allons ici présenter brièvement la modélisation proposée par Agnès Aubert dans sa thèse [8, 11]. Dans cette approche, deux variables sont présentes : LAC_e la concentration en lactate intracellulaire et LAC_c la concentration en lactate du capillaire toutes les deux exprimées en mM.M. On présente le modèle sous forme de divers flux entrants ou sortants de ces deux compartiments (cf Figure **7.1**).

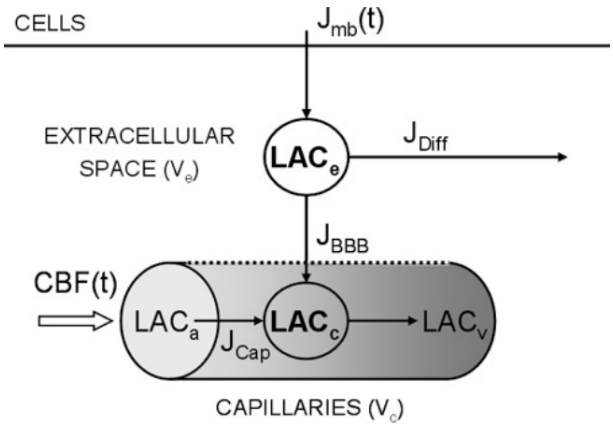


Figure 7.1 – Schéma énergétique tiré d'un article d'Aubert et Costalat datant de 2005 (source [11]). Le modèle simplifié décrit les flux de lactate à l'extérieur de la cellule et dans le capillaire.

L'importance est donnée aux quatre flux présents : J_{mb}, J_{Diff}, J_{BBB} et J_{Cap} :

— Le flux J_{mb} correspond à la création de lactate de la cellule par anaérobie et à son import depuis les cellules voisines. Le flux J_{Diff} correspond à la consommation en lactate de la cellule et à son exportation de lactate. Ces flux dépendent donc à la fois du temps mais également des besoins en lactate de la cellule. Ces deux flux sont difficiles à distinguer par résonance magnétique, on se contentera de noter, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_{mb}(t) - J_{Diff}(t) = J(t, LAC_e),$$

où J peut être vue comme une fonction de contrôle ou de forçage. Une cellule ne peut pas exporter plus de lactate que ce qu'elle possède ; J est donc une fonction non-négative,

— Le terme de flux J_{BBB} exprime la capacité d'échange de lactate par la BHE. Ce transport s'effectue via une pompe de type symport en couplage avec les ions H^+. On peut

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

mathématiquement l'exprimer en utilisant des équations de type Michaelis-Menten [11, 8]. On a alors, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_{BBB}(t) = T\Big(\frac{LAC_e(t)H_e^+}{K_H + LAC_e(t)H_e^+} - \frac{LAC_c(t)H_c^+}{K_H + LAC_c(t)H_c^+}\Big),$$

où H_j^+ représente la concentration en ions H^+ du milieu j pour les milieux intracellulaire e et sanguin c, elle est non-négative et supposée constante. De plus K_H est une constante de type Michaelis-Menten exprimée en mM.M qui traduit l'activité du symport [11] et T est le taux maximal de transport lactate à travers la BHE. Afin de simplifier l'écriture ; on pose $k = \frac{K_H}{H_e^+}$ et $k' = \frac{K_H}{H_c^+}$, l'expression du flux est alors donnée par $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_{BBB}(t) = T\Big(\frac{LAC_e(t)}{k + LAC_e(t)} - \frac{LAC_c(t)}{k' + LAC_c(t)}\Big),$$

— Pour exprimer le flux de lactate à travers le capillaire, la formule de Gjedde pour l'équilibre de l'oxygène est utilisée [50], elle donne $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$2LAC_c(t) = LAC_a(t) + LAC_v(t),$$

ce qui se traduit part, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_{Cap}(t) = CBF(t)(LAC_a(t) - LAC_v(t)) = 2CBF(t)(LAC_a(t) - LAC_c(t)),$$

où le CBF est le débit sanguin cérébral, LAC_a la concentration en lactate artériel. Pour simplifier l'écriture on note $F(t) = 2CBF(t)$ et, la concentration en lactate artériel pouvant être considérée comme constante, $LAC_a(t) = L$ dans des conditions normales, hypothèse déjà donnée par Aubert *et al.* [11] On a alors le flux du capillaire final, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_{Cap}(t) = F(t)(L - LAC_c(t)),$$

où F est une fonction proportionnelle au flux sanguin régional.

7.1.2 Mise en équations

Les évolutions des concentrations par les flux de lactate doivent être pondérées par le volume respectif des deux compartiments étudiés : la cellule pour LAC_e et le capillaire pour LAC_c. Le volume cellulaire peut être considéré comme considérablement plus important que le volume capillaire local. Ainsi nous notons ε le rapport du volume capillaire sur celui cellulaire. ε est positif et négligeable.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Pour poser le système, on prend les formes simplifiées des différents flux et on note u (respectivement v) la concentration LAC_e (respectivement LAC_c). On fait le bilan des différents paramètres (cf Tableau **7.1**) et des différentes fonctions (cf Tableau **7.2**) en explicitant les hypothèses mathématiques qui leur sont attribuées. La Figure **7.2** présente le schéma bilan de la situation considérée.

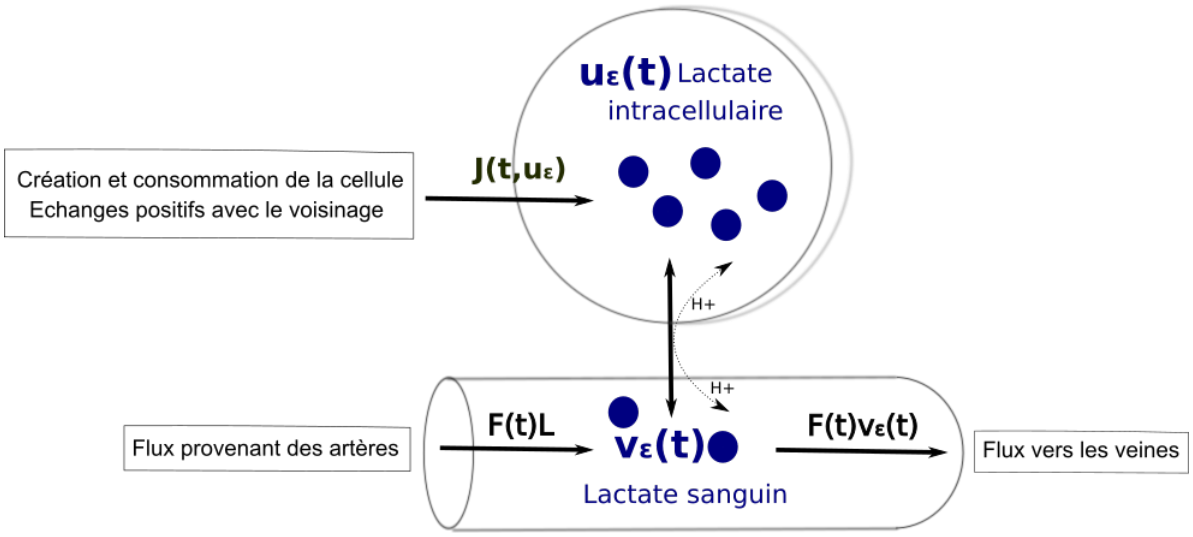


Figure 7.2 – Schéma de la dynamique du modèle réduit. Le lactate sanguin est transporté par le CBF des artères aux veines mais peut aussi être importé par la cellule selon une loi de symport. La cellule possède un bilan lactate positif entre son importation, son exportation, sa création et sa consommation de lactate.

Paramètre	Description	Unité	Hypothèse mathématique
T	Taux maximal de transport à travers la BHE	mM.s^{-1}	> 0
k	Constante Michaelis-Menten modifiée pour u	mM	> 0
k'	Constante Michaelis-Menten modifiée pour v	mM	> 0
L	Concentration de lactate artérielle	mM	> 0
ε	Rapport des volumes capillaire sur cellulaire	1	> 0, négligeable

Tableau 7.1 – Les paramètres relatifs à la Figure **7.2**.

Fonction	Description	Unité	Hypothèse mathématique
$u_\varepsilon(t)$	Concentration en lactate cellulaire	mM	continue, $u_\varepsilon(0) > 0$
$v_\varepsilon(t)$	Concentration en lactate capillaire	mM	continue, $v_\varepsilon(0) > 0$
$F(t)$	Flux sanguin modifié	s^{-1}	continue, $0 < F_1 < F(t) < F_2 \, \forall t \in \mathbb{R}^+$
$J(t, u_\varepsilon(t))$	Contrôle lactate de u	mM.s^{-1}	continue, Lipschitz en $u_\varepsilon(t)$, $0 < J(t,u) < B_J \, \forall (t,u) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Tableau 7.2 – Les fonctions relatifs à la Figure 7.2.

Le système suivant propose alors le suivi local des flux de lactate autour de la BHE, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$u'_\varepsilon(t) = J(t, u_\varepsilon(t)) - T(\frac{u_\varepsilon(t)}{k + u_\varepsilon(t)} - \frac{v_\varepsilon(t)}{k' + v_\varepsilon(t)}), \tag{7.1}$$

$$\varepsilon v'_\varepsilon(t) = F(t)(L - v_\varepsilon(t)) + T(\frac{u_\varepsilon(t)}{k + u_\varepsilon(t)} - \frac{v_\varepsilon(t)}{k' + v_\varepsilon(t)}), \tag{7.2}$$

avec le couple de conditions initiales suivant

$$(u_\varepsilon(0), v_\varepsilon(0)) = (\bar{u}, \bar{v}) \in (\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+),$$

7.1.3 Etude de l'impact des paramètres

L'étude de la sensibilité d'un modèle permet de connaitre l'impact des paramètres d'entrée sur la variable demandée en sortie. Les indices de Sobol mesurent la variabilité de la sortie en fonction de la variabilité d'un paramètre d'entrée (indices d'ordre 1) ou de plusieurs paramètres sous forme d'effets croisés (indices d'ordre supérieur). Ils sont compris entre 0 et 1. Plus un indice est proche de 1 plus la variable reliée est jugée influente.

Pour ce modèle avec les paramètres F et J supposés constants, nous avons choisi de tester comme variables d'entrée :

- Les conditions initiales $\bar{u}$ et $\bar{v}$,
- Les paramètres présentés dans le Tableau 7.1,
- Les fonctions, considérées comme constantes, présentées dans le Tableau 7.2.

La variable de sortie est la somme en temps des deux concentrations lactate $u_\varepsilon + v_\varepsilon$. Les résultats sont donnés par les Figures 7.4 et 7.3.

Cette étude nous fournit les informations suivantes :

- La somme des indices de Sobol d'ordre 1 explique plus de 99 % de la variance de sortie. Les effets croisés sont donc négligeables malgré le facteur non-linéaire impliquant T, k et k',
- la variable J semble contrôler la majeure partie de la variabilité sortante,
- La variation de ε n'est pas un lourd facteur d'impact sur la dynamique alors que mathématiquement les cas $\varepsilon > 0$ et $\varepsilon = 0$ définissent deux systèmes différents,
- Bien qu'intervenant de manière presque symétrique, les variables k et k' n'ont pas le même impact sur la dynamique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

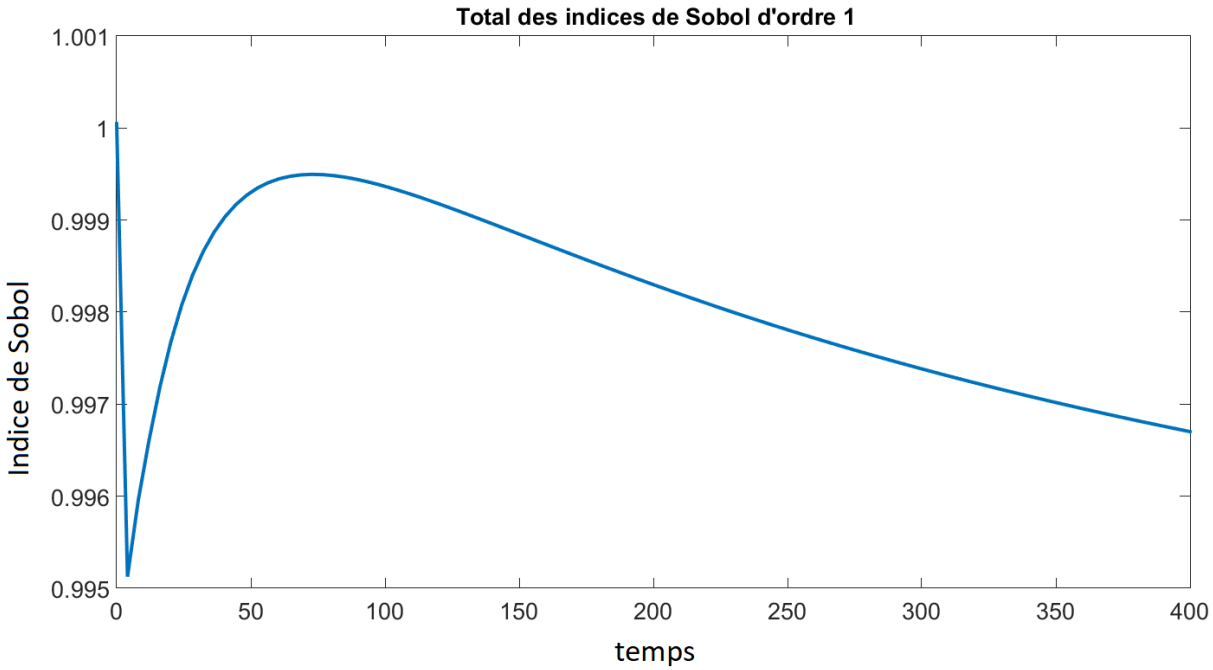


Figure 7.3 – Evolution de la somme des indices de Sobol du premier ordre.

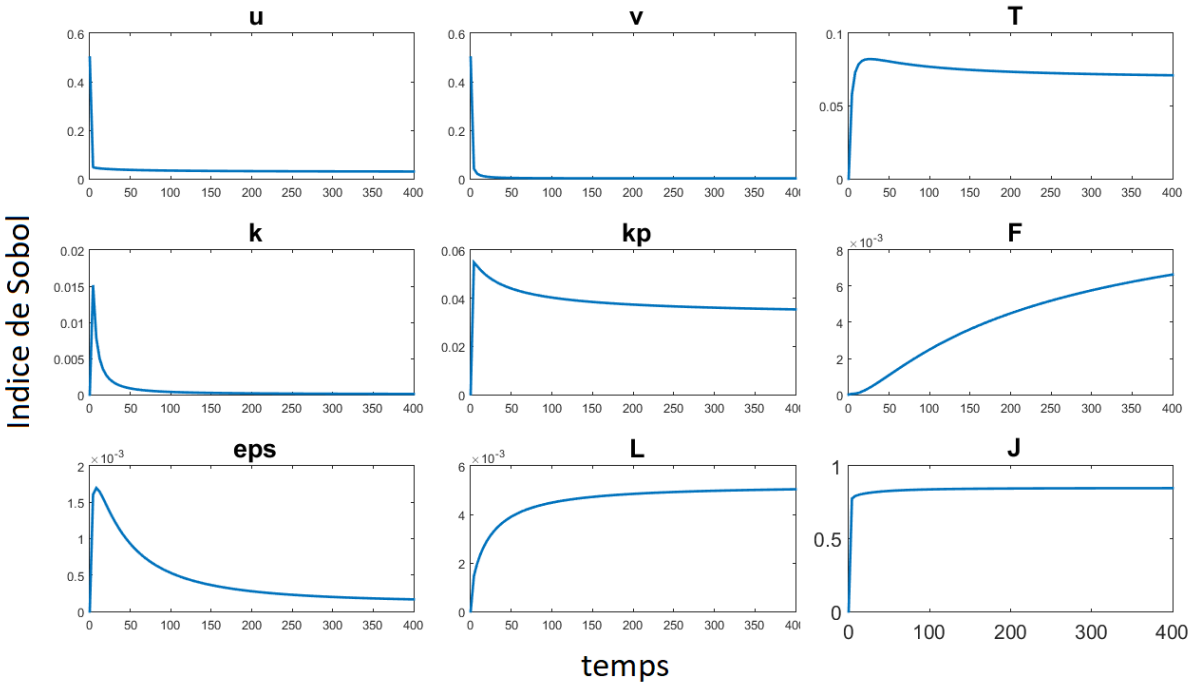


Figure 7.4 – Evolution des indices de Sobol du premier ordre pour chaque variable d'entrée.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Cette étude préliminaire nous pose en particulier deux questions :

— En quoi le paramètre J impacte-t-il la dynamique de manière aussi appuyée ?

— Pourquoi les variations du paramètre ε n'impactent-elles pas plus la variabilité de la concentration totale en lactate ?

Pour répondre à ces questions nous allons dans un premier temps étudier le cas $\varepsilon > 0$, montrant l'existence, l'unicité, la positivité des solutions et exhibant des bornes à ces solutions. Nous calculerons également un état d'équilibre et proposerons des simulations. Dans un deuxième temps nous nous intéresserons de manière similaire au cas $\varepsilon = 0$. Enfin, dans un dernier temps, nous comparerons des dynamiques pour des valeurs J ou de ε modifiées. Nous confronterons également le modèle à des résultats issus de la SRM.

7.2 Cas $\varepsilon > 0$

7.2.1 Existence, unicité, non-négativité

Proposition 7.1

On a existence, unicité et positivité des solutions du système (7.1)-(7.2).

Démonstration :

Le système (7.1)-(7.2) est quasi-défini positif, c'est-à-dire que pour un $u_\varepsilon(t) > 0$ (respectivement un $v_\varepsilon(t) > 0$) fixé alors et pour tout $v_\varepsilon(t) > 0$ (respectivement $u_\varepsilon(t) > 0$), on a $u'_\varepsilon(t) \geqslant 0$ (respectivement $v'_\varepsilon(t) \geqslant 0$). Ayant des conditions initiales $(\bar{u}, \bar{v})$ positives, cette propriété nous permet d'assurer le caractère positif ou nul de nos variables au cours du temps.

On pose, $\forall t \in R^+$,

$$X(t) := (u_\varepsilon(t), v_\varepsilon(t)).$$

La fonction

$$G \begin{cases} \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ & \longrightarrow \mathbb{R} \times \mathbb{R} \\ (x, y, s) & \longmapsto (J(s,x) - T(\frac{x}{k+x} - \frac{y}{k'+y}), \frac{1}{\varepsilon}F(s)(L-y) + T(\frac{x}{k+x} - \frac{y}{k'+y})), \end{cases}$$

est telle que $\forall t \in R^+$,

$$X'(t) = G(X(t), t), \qquad X(0) = X_0.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La fonction G étant $\mathcal{C}^1$ on a existence et unicité de solutions maximales grâce au théorème de Cauchy-Lipschitz. De plus G est globalement lipschitzienne en sa première variable et on a existence et unicité d'une solution globale ce qui termine la preuve.

L'ordre des étapes de cette démonstration est important. En effet le caractère globalement lipschitzien de G découle du caractère positif ou nul de u et v. Plus exactement, pour u_1 et u_2 positifs ou nuls on a :

$$\left|\frac{u_1}{k+u_1}-\frac{u_2}{k+u_2}\right| = \frac{k\,|u_1-u_2|}{(k+u_1)(k+u_2)} \leqslant \frac{|u_1-u_2|}{k}.$$

Ce qui nous donne bien la propriété attendue pour la fonction G. ■

7.2.2 Bornes pour les solutions

7.2.2.1 Bornes supérieures

Etant donnée (7.2), on a que $\forall t \in R^+$,

$$v'_\varepsilon(t) \leqslant -\frac{F_1 v_\varepsilon(t)}{\varepsilon} + \frac{F_2 L}{\varepsilon} + T.$$

Ainsi pour $t \in R^+$ tel que

$$v_\varepsilon(t) \geqslant \frac{T+F_2L}{F_1},$$

alors $v_\varepsilon(t) \leqslant 0$ et donc $\forall t \in R^+$

$$v'_\varepsilon(t) \leqslant \max(\bar{v}, \frac{T+F_2L}{F_1}) =: B_v. \tag{7.3}$$

On appliquant le lemme de Gronwall pour u, on a :

$$u_\varepsilon(t) \leqslant \bar{u} + (B_J + T)t,$$

mais cette borne n'est pas satisfaisante car elle implique un terme croissant en temps.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Proposition 7.2

Nous pouvons exhiber une condition suffisante mais non nécessaire pour assurer une borne supérieure pour u,

$$B_J < T(1 - \frac{B_v}{k' + B_v}) \Leftrightarrow B_J(k' + B_v) < Tk'. \tag{7.4}$$

Sous cette condition on a, en posant $z = \frac{B_v}{k'+B_v} + \frac{B_J}{T}$ et $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$u_\varepsilon(t) \leqslant \max(\frac{kz}{1-z}, \bar{u}) =: B_u. \tag{7.5}$$

La variable u_ε possède donc bien une borne supérieure.

Démonstration :

En utilisant la borne pour J (cf Tableau **7.2**) et la borne exhibée pour v_ε (cf (7.3)), on a d'après (7.1) et $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$u'_\varepsilon(t) \leqslant B_J + T\frac{B_v}{B_v + k'} - T\frac{u_\varepsilon(t)}{k + u_\varepsilon(t)}.$$

On pose $z = \frac{B_v}{k'+B_v} + \frac{B_J}{T}$. On a alors grâce à la condition 7.4,

$$1 - z = \frac{(k' + B_v)T}{(k' + B_v)T} - \frac{B_v(T + B_J) + k'B_J}{(k' + B_v)T} = \frac{k'T - B_J(k' + B_v)}{(k' + B_v)T} > 0.$$

Soit $t \in \mathbb{R}+$, tel que,

$$u_\varepsilon(t) > \frac{kz}{1-z}.$$

Alors,

$$u_\varepsilon(t)(1 - \frac{B_v}{k' + B_v} - \frac{B_J}{T}) > k(\frac{B_v}{k' + B_v} + \frac{B_J}{T}),$$

impliquant,

$$B_J + T\frac{B_v}{B_v + k'} - T\frac{u_\varepsilon(t)}{k + u_\varepsilon(t)} < 0,$$

et donc,

$$u'_\varepsilon(t) < 0.$$

On en déduit,

$$u_\varepsilon(t) \leqslant \max(\frac{kz}{1-z}, \bar{u}) =: B_u.$$

■

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 7.1

La condition 7.4 est en fait reliée à l'équation $f_c(x) = 0$ où $f_c(x) = B_J - \frac{Tx}{k+x} + \frac{TB_v}{k'+B_v}$ pour laquelle une solution positive existe si et seulement si $B_J < T(1 - \frac{B_v}{k'+B_v})$ c'est-à-dire si la condition 7.4 est vérifiée.
D'un point de vue biologique cette condition signifie qu'en chaque temps la quantité de lactate importée ou créée par une cellule ne peut pas être supérieure à la quantité de lactate dont elle est capable de se purger grâce au flux sanguin. Dans le cas contraire la concentration en lactate cellulaire peut ne pas avoir de limite.

Remarque 7.2

La condition 7.4 est suffisante mais non nécessaire pour obtenir une borne pour u_ε. Nous pouvons exhiber d'autres fonctions J dont la borne supérieure B_J obtenue $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$, ne satisfait pas la condition 7.4 mais qui permettent pourtant d'assurer le caractère borné de u. Par exemple les fonctions dont la borne supérieure vérifie la condition 7.4 uniquement si calculée sur les t assez grands permettent d'obtenir une borne en u_ε proposant une version allégée de la condition 7.4.
Par exemple, on donne la fonction $J = J_{test}$ telle que, $\forall (x, s) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$,

$$J_{test}(s, x) = \underbrace{G_J}_{\text{creation}} - \underbrace{L_J}_{\text{consommation}} + \underbrace{\frac{C_J}{\varepsilon_J + x}}_{\text{import}},$$

pour des constantes positives G_J, L_J, C_j et ε_J telles que $G_J > L_J$ et $G_J < L_J + \frac{Tk'}{k'+B_v}$, la seconde condition pouvant être comprise comme une limite dans la création de lactate qui doit être inférieure à ce que la cellule consomme et ce qu'elle est capable de purger grâce au sang. Alors pour,

$$x \geqslant \frac{C_j}{\frac{Tk'}{k'+B_v} - G_J + L_J} = N_{test},$$

la fonction J_{test} est bornée par $\frac{Tk'}{k'+B_v}$ et satisfait la condition 7.4. On conclut qu'en posant $z = \frac{B_v}{k'+B_v} + \frac{B_J}{T}$, alors $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$u_\varepsilon(t) \leqslant \max(N_{test}, \frac{kz}{1-z}, \bar{u}).$$

Nous ne pouvons pas assurer *a priori* que cette fonction est biologiquement acceptable. Il serait cependant improbable de trouver des fonctions J acceptables menant à une augmentation de la concentration en lactate fatale pour la cellule. De plus il est pertinent d'attendre des fonctions J décroissantes en x. En effet on s'attend à ce qu'une cellule possédant plus de substrat que nécessaire ait tendance à l'exporter et non à en créer ou à en importer.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Bornes inférieures

Nous avons déjà prouvé que les fonctions u_ε et v_ε sont positives. Nous pouvons cependant exhiber de meilleures bornes inférieures à ces fonctions en utilisant une méthode similaire à celle présentée pour les bornes supérieures. Ainsi, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$v'_\varepsilon(t) \geqslant -\frac{F_2 v_\varepsilon(t)}{\varepsilon} + \frac{F_1}{\varepsilon} - \frac{T}{\varepsilon}\frac{B_v}{k' + B_v}.$$

Alors, si $\frac{F_1 L - T\frac{B_v}{k'+B_v}}{F_2} \geqslant 0$ et pour $t \in \mathbb{R}^+$ tel que,

$$v_\varepsilon(t) \leqslant \frac{F_1 L - T\frac{B_v}{k'+B_v}}{F_2},$$

on a $v_\varepsilon(t)' \geqslant 0$ tel que, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$v_\varepsilon(t) \geqslant \min(\bar{v}_0, \frac{F_1 L - T\frac{B_v}{k'+B_v}}{F_2}).$$

Si $\frac{F_1 L - T\frac{B_v}{k'+B_v}}{F_2} \leqslant 0$, nous ne pouvons pas exhiber de cette manière une borne inférieure positive pour v_ε, nous gardons donc la borne trouvée plus haut $v_\varepsilon \geqslant 0$. Finalement,

$$v_\varepsilon(t) \geqslant \min(\bar{v}_0, \max(\frac{F_1 L - T\frac{B_v}{k'+B_v}}{F_2}, 0)) =: M_v. \tag{7.6}$$

De manière similaire $\forall t \in \mathbb{R}^+$:

$$u'_\varepsilon(t) \geqslant T(\frac{M_v}{k' + M_v} - \frac{u_\varepsilon}{k + u_\varepsilon}).$$

Tel que $u_\varepsilon(t) \leqslant M_v\frac{k}{k'}$ implique $u'(t) \geqslant 0$. On obtient alors,

$$u_\varepsilon(t) \geqslant \min(\bar{u}_0, M_v\frac{k}{k'}) =: M_u. \tag{7.7}$$

Les solutions u_ε et v_ε possèdent donc des bornes supérieures et inférieures. Certaines sont cependant soumises à condition.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

7.2.3 Equilibre

Dans cette section nous supposons que les flux J et F se sont stabilisés. Un équilibre pour le système (7.1)-(7.2) est alors donné par,

$$u_l := \frac{k(\frac{J}{T} + \frac{v_l}{k'+v_l})}{1 - (\frac{J}{T} + \frac{v_l}{k'+v_l})}, \tag{7.8}$$

$$v_l := L + \frac{J}{F}. \tag{7.9}$$

Il a été prouvé que cet équilibre unique est un noeud soit un équilibre stable [36]. Cependant l'existence de cet équilibre n'est possible que si l'inégalité

$$\frac{J}{T} + \frac{LF + J}{F(k' + L) + J} < 1 \Leftrightarrow J^2 + JF(L + k') - TFk' < 0, \tag{7.10}$$

est vérifiée.

Remarque 7.3

La question de la stabilité globale de cet équilibre reste ouverte.

Remarque 7.4

Nous avons déjà montré que $v_\varepsilon(t) \leqslant L + \frac{T}{F} = B_v, \forall t \in \mathbb{R}^+$. Nous souhaitons alors vérifier que v_l est tel que $v_l \leqslant B_v$, ce qui équivaut à $J \leqslant T$. En fait, sous la condition 7.10, $J > T$ implique,

$$J^2 + JF(L + k') - TFk' > T^2 + TF(L + k') - TFk' = T(T + FL) > 0.$$

La contraposition donne alors que,

$$J^2 + JF(L + k') - TFk' \leqslant 0 \text{ implique } J \leqslant T.$$

Nous fixons tous les paramètres excepté J et souhaitons reformuler la condition 7.10 en l'exprimant sur ce paramètre. On a ainsi,

$$\Delta_J = F^2(L + k')^2 + 4TFk' > 0,$$

et l'état d'équilibr existe lorsque $J \in]J_b, J_h[$, où,

$$J_b := \frac{1}{2}(-F(L + k') - \sqrt{\Delta_J}),$$
$$J_h := \frac{1}{2}(-F(L + k') + \sqrt{\Delta_J}).$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Sachant que J est un paramètre positif, seuls deux cas sont possibles :

— $0 < J < J_h$ avec présence d'un état d'équilibre qui est un noeud,

— $J > J_h$ sans présence d'état d'équilibre.

Une stratégie thérapeutique découlant de ces études est d'avoir l'état d'équilibre hors du domaine de viabilité de la cellule cancéreuse [84]. En modifiant l'import en lactate de la cellule, nous pourrions même arriver au cas où aucun équilibre n'est possible. Ainsi la concentration intracellulaire en lactate ne serait pas bornée ce qui impliquerait une quantité en lactate non compatible avec la vie cellulaire et donc la mort de la cellule issue du gliome.

7.3 Cas $\varepsilon = 0$

Dans cette section nous nous interessons au système limite donné pour $\varepsilon = 0$ mais aussi $F(t) := F, J(t,x) := J$ constants par $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$u_0'(t) = J - T\left(\frac{u_0(t)}{k + u_0(t)} - \frac{v_0(t)}{k' + v_0(t)}\right), \tag{7.11}$$

$$0 = F(L - v_0(t)) + T\left(\frac{u_0(t)}{k + u_0(t)} - \frac{v_0(t)}{k' + v_0(t)}\right), \tag{7.12}$$

avec la condition initiale

$$u_0(0) = \bar{u}_0 \in \mathbb{R}^+.$$

Nous allons dans un premier temps établir des résultats préliminaires. Dans un deuxième temps nous donnerons l'étude des bornes. Dans un dernier temps nous montrerons l'existence et l'unicité des solutions.

7.3.1 Etude préliminaire

La fonction v_0 donnée par (7.12) est bien définie dés lors que $v_0(t)$ appartient à $I =]-\infty, -k'[\cup]-k', +\infty[=: I_1 \cup I_2$ et est continue. En choisissant $v_0(0) = \tilde{v}_0 \in I_2$, alors $v_0(t) \in I_2\, \forall\, t \in \mathbb{R}^+$. Il est biologiquement pertinent de choisir $v_0(0) = \tilde{v}_0$ comme la solution positive de l'équation de degré deux (7.12) en $u_0(0) = \bar{u}_0$. On a ainsi $\tilde{v}_0 \in I_2$.

On définit la fonction φ_c, pour chaque constante $c > 0$, par,

$$\varphi_c \left\{ \begin{array}{rcl}]-c, +\infty[& \longrightarrow &]-\infty, T[\\ s & \longmapsto & \frac{Ts}{c+s}. \end{array} \right.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On peut voir que φ_c est une fonction monotone croissance en s et que $\varphi_c(0) = 0$. On définit également la fonction inverse de φ_c,

$$\varphi_c^{-1} \begin{cases} [0, T[& \longrightarrow [0, +\infty[\\ z & \longmapsto \frac{cz}{T-z}. \end{cases}$$

De plus nous introduisons la fonction ψ_c definie par,

$$\psi_c \begin{cases}]-c, +\infty[& \longrightarrow \mathbb{R} \\ s & \longmapsto Fs + \varphi_c(s), \end{cases}$$

où ψ_c est une bijection de $]-c, +\infty[$ dans $\mathbb{R}$. Elle peut aussi être vue comme une bijection de $\mathbb{R}^+$ dans lui-même. Sa dérivée est donnée par,

$$\psi_c'(s) = F + \frac{Tc}{(c+s)^2}.$$

En reformulant (7.12), on obtient,

$$\psi_{k'}(v_0(t)) = FL + \varphi_k(u_0(t)).$$

On réécrit (7.11)-(7.12) comme,

$$v_0(t) = \psi_{k'}^{-1}(FL + \varphi_k(u_0(t))) =: \Psi(u_0(t)), \tag{7.13}$$

$$u_0'(t) = J - T\left(\frac{u_0(t)}{k + u_0(t)} - \frac{\Psi(u_0(t))}{k' + \Psi(u_0(t))}\right) := G(t, u_0(t)), \tag{7.14}$$

et posons, pour $y \in [0, +\infty[$,

$$\Psi^{-1}(y) = \varphi_k^{-1}(\psi_{k'}(y) - FL).$$

7.3.2 Bornes pour les solutions

Grâce à l'équation (7.14), on a,

$$G(t, 0) = J + \frac{T\psi_{k'}^{-1}(FL)}{k' + \psi_{k'}^{-1}(FL)} \geqslant J,$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

et le système est quasipositif. Ainsi pour une condition initiale $\bar{u}_0 \geqslant 0$, alors $u_0(t) \geqslant 0, \forall t \in \mathbb{R}^+$. *A fortiori*, on obtient $v_0(t) = \Psi(u_0(t)) \geqslant 0$.

L'équation (7.12) permet de définir une borne supérieur à $v_0 \, \forall \, t \in \mathbb{R}^+$,

$$v_0(t) \leqslant L + \frac{T}{F} =: B_{v,0}. \tag{7.15}$$

On peut aussi obtenir une borne supérieur pour u_0 selon la proposition 7.2. Quand elle existe, on la note $B_{u,0}$.

On réécrit (7.12) tel que,

$$v_0(t)^2 + v_0(t)(k' - L + \frac{T}{F} - z) - k'(L + z) = 0,$$

où $z = \frac{T u_0(t)}{(k+u_0(t))F} \leqslant \frac{T}{F}$.

Sachant que v_0 est une fonction positive, $\forall \, t \in \mathbb{R}^+$, on a,

$$v_0(t) = \frac{1}{2}\Big(z + L - \frac{T}{F} - k' + \sqrt{(\frac{T}{F} + k' - L - z)^2 + 4k'(L + z)}\Big). \tag{7.16}$$

7.3.3 Existence et unicité

L'équation (7.14) nous donne,

$$u_0'(t) = J - T(\frac{u_0(t)}{k + u_0(t)} - \frac{\Psi(u_0(t))}{k' + \Psi(u_0(t))}) =: G(t, u_0(t)).$$

On montre le lemme suivant :

Lemme 7.1

La fonction Ψ est Lipschitz continue en u_0, *i.e.* il existe $K_L > 0$ tel que pour tout $u_1, u_2 \in [0, +\infty]$,

$$|\Psi(u_1) - \Psi(u_2)| \leqslant K_L \, |u_1 - u_2| \, .$$

Démonstration :

Soit $u \in \mathbb{R}^+$. On a montré que,

$$\Psi'(u) = \frac{1}{(\Psi^{-1})'(\Psi(u))},$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

et que,

$$\begin{aligned}\left|(\Psi^{-1})'(\Psi(u))\right| &= \left|(\varphi_k^{-1})'(\psi_{k'}(\Psi(u)) - FL)\psi_{k'}(\Psi(u)))\right| \\ &= \left|\frac{Tk}{(T-\psi_{k'}(\Psi(u))+FL)^2}(F+\frac{Tk}{(k+\Psi(u))^2})\right| \\ &= \left|\frac{Tk(Tk+F(k+\Psi(u))^2)}{(T+\varphi_k(u))^2(k+\Psi(u))^2}\right|.\end{aligned}$$

Or on sait que $\Psi(u) = v$, et que,

$$0 = F(L-v) + T(\frac{u}{k+u} - \frac{v}{k'+v}) \Rightarrow v \leqslant FL + T = B_{v,0},$$

Mais aussi $v \geqslant 0$. Alors, $\Psi(u) = v \in [0, B_{v,0}]$ et,

$$\begin{aligned}|\Psi'(u)| &= \frac{1}{|(\Psi^{-1})'(\Psi(u))|} \\ &= \left|\frac{(T+\varphi_k(u))^2(k+\Psi(u))^2}{Tk(Tk+F(k+\Psi(u))^2)}\right| \\ &\leqslant (T+\frac{Tu}{k+u})^2(k+\Psi(u))^2 \\ &\leqslant 4T^2(k+B_{v,0})^2 =: K_L.\end{aligned}$$

■

La conséquence directe de cette propriété est que, $G(t, u_0)$ est Lipschitz continue en u_0. On peut donc appliquer le théorème de Cauchy-Lipschitz pour montrer l'existence et l'unicité des solutions de (7.14), $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$. On a finalement l'existence et l'unicité des solutions pour v_0 en rappelant que Ψ est une bijection.

7.3.4 Equilibre

Comme prouvé dans la subsection 7.2.3, (7.11)-(7.12) peuvent avoir un unique équilibre stable et ce sous condition. La Jacobienne du système possède une unique valeur propreλ donnée par,

$$\lambda := -T\frac{k}{(k+u_l)^2} < 0.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

De plus, u_l est localement stable. En outre, $\forall t \in \mathbb{R}^+$, $v(t) = \Psi(u(t))$, où Ψ est une fonction bijective. En posant $z_l = \frac{J}{T} + \frac{v_l}{k'+v_l}$, on a,

$$\begin{aligned} T\frac{u_l}{k+u_l} &= T\frac{kz_l}{1-z_l}\frac{1-z_l}{k} \\ &= Tz_l \\ &= \frac{TJ}{T} + T\frac{v_l}{k'+v_l} \\ &= F(\frac{J}{F} + L - L) + T\frac{v_l}{k'+v_l} \\ &= F(v_l - L) + T\frac{v_l}{k'+v_l}. \end{aligned}$$

Et ainsi,

$$Fv_l + T\frac{v_l}{k'+v_l} = FL + T\frac{u_l}{k+u_l} \Leftrightarrow v_l = \Psi(u_l),$$

et l'équilibre v_l est localement stable.

Remarque 7.5

En posant $v_0(0) = \tilde{v}_1 \in I_1$ la solution négative de l'équation de degré deux (7.12) en $u_0(t) = \bar{u}_0$, on définit un second set de solutions au système (7.11)-(7.12) pour chaque $t \in \mathbb{R}^+$. Ce système dégénéré peut être étudié de manière similaire à celui étudié ici. Il n'a cependant pas de sens biologique.

7.4 Comparaison

Dans cette section nous allons borner la différence entre $(u_\varepsilon; v_\varepsilon)$ solutions du système (7.1)-(7.2) avec $F(t) := F$ et $J(t,x) := J$ et $(u_0; v_0)$ solutions du système (7.11)-(7.12), $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$. Pour ce faire, nous posons la même condition initiale pour u_ε et u_0 telle que,

$$u_\varepsilon(0) = u_0(0) = \bar{u}_0.$$

On pose $u = u_\varepsilon - u_0$ et $v = v_\varepsilon - v_0$.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Proposition 7.3

On a

$$u^2(t)+\varepsilon v^2(t)\leqslant \exp\Big(\frac{T^2t}{F}(\frac{8}{k^2}+\frac{4}{k'^2})\Big)(\varepsilon(\bar v_0-\Psi(\bar u_0))^2+\frac{k^2(J+T)^2}{(F+\frac{k'T}{(k'+L+\frac{T}{F})^2})^2}\frac{2\varepsilon^2}{(\frac{2}{k^2}+\frac{1}{k'^2})}) - \frac{k^2(J+T)^2}{(F+\frac{k'T}{(k'+L+\frac{T}{F})^2})^2}\frac{2\varepsilon^2}{(\frac{2}{k^2}+\frac{1}{k'^2})}.$$

Et, dans le cas particulier où $v_0 = \Psi(u_0)$ et sur tout intervalle de temps fini $[0,t_m]$, cela implique,

$$|u(t)|\leqslant C_{t_m}\varepsilon, \qquad |v(t)|\leqslant C_{t_m}\sqrt{\varepsilon}. \tag{7.17}$$

Démonstration :

En utilisant (7.1), (7.2), (7.11) et (7.12), on a, $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$u'(t)=T(\frac{k'v(t)}{(v_\varepsilon(t)+k')(v_0(t)+k')}-\frac{ku(t)}{(u_\varepsilon(t)+k)(u_0(t)+k)}), \tag{7.18}$$

$$\varepsilon v'(t)=-Fv(t)+T(\frac{ku(t)}{(u_\varepsilon(t)+k)(u_0(t)+k)}-\frac{k'v(t)}{(v_\varepsilon(t)+k')(v_0(t)+k')})-\varepsilon v_0'(t). \tag{7.19}$$

Ce qui implique $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$u_0'(t)=J-T(\frac{u_0(t)}{k+u_0(t)}-\frac{v_0(t)}{k'+v_0(t)})\in[J-T,J+T],$$
$$v_0(t)\leqslant B_{v,0},$$

Ainsi, en dérivant (7.12), on obtient,

$$Fv_0'(t)=T(\frac{ku_0'(t)}{(k+u_0(t))^2}-\frac{k'v_0'(t)}{(k'+v_0(t))^2})\Rightarrow v_0'(t)(F+\frac{k'T}{(k'+v_0(t))^2})=\frac{Tku_0'(t)}{(k+u_0(t))^2},$$

et donc $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$|v_0'(t)|\leqslant\frac{kT(J+T)}{(F+\frac{k'T}{(k'+B_{v,0})^2})}=:\gamma.$$

Ensuite, multipliant (7.18) par $u(t)$ et (7.19) par $v(t)$, on obtient $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}(u^2(t))\leqslant\frac{T}{k'}|u(t)|\,|v(t)|\,, \tag{7.20}$$

$$\varepsilon\frac{1}{2}\frac{d}{dt}(v^2(t))+Fv^2(t)\leqslant\frac{T}{k}|u(t)|\,|v(t)|+\varepsilon|v(t)|\,\gamma. \tag{7.21}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On note que

$$\frac{T}{k}|u(t)|\,|v(t)|+\varepsilon\,|v(t)|\,\gamma=(\frac{T}{k}|u(t)|\,\frac{2}{\sqrt{F}})(\frac{\sqrt{F}}{2}|v(t)|)+(|v(t)|\,\frac{\sqrt{F}}{2})(\frac{2}{\sqrt{F}}\varepsilon\gamma)$$
$$\leqslant\frac{F}{2}v^2(t)+\frac{4T^2}{Fk^2}u^2(t)+\frac{4\gamma^2}{F}\varepsilon^2,$$

et que

$$\frac{T}{k'}|u(t)|\,|v(t)|=(\frac{T}{k'}|u(t)|\,\frac{\sqrt{2}}{\sqrt{F}})(\frac{\sqrt{F}}{\sqrt{2}}|v(t)|)$$
$$\leqslant\frac{F}{2}v^2(t)+\frac{2T^2}{Fk'^2}u^2(t),$$

et en sommant (7.20) et (7.21) on obtient alors que, $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$\frac{d}{dt}(u^2(t)+\varepsilon v^2(t))\leqslant(\frac{8T^2}{Fk^2}+\frac{4T^2}{Fk'^2})(u^2(t)+\varepsilon v^2(t))+\frac{8\gamma^2}{F}\varepsilon^2.$$

En utilisant finalement que,

$$u^2(0)=0\text{ et que }u^2(0)+\varepsilon v^2(0)=\varepsilon(\bar{v}_0-\Psi(\bar{u}_0))^2,$$

Le lemme de Gronwall donne, $\forall\, t\in\mathbb{R}^+$,

$$u^2(t)+\varepsilon v^2(t)\leqslant\exp\Big(\frac{T^2t}{F}(\frac{8}{k^2}+\frac{4}{k'^2})\Big)(\varepsilon(\bar{v}_0-\Psi(\bar{u}_0))^2+\frac{k^2(J+T)^2}{(F+\frac{k'T}{(k'+L+\frac{T}{F})^2})^2}\frac{2\varepsilon^2}{(\frac{2}{k^2}+\frac{1}{k'^2})})$$
$$-\frac{k^2(J+T)^2}{(F+\frac{k'T}{(k'+L+\frac{T}{F})^2})^2}\frac{2\varepsilon^2}{(\frac{2}{k^2}+\frac{1}{k'^2})}.$$

Et ainsi, dans le cas particulier où $v_0=\Psi(u_0)$, on a $\forall t\in[0,t_m]$,

$$u^2(t)+\varepsilon v^2(t)\leqslant(\exp\Big(\frac{T^2t_m}{F}(\frac{8}{k^2}+\frac{4}{k'^2})\Big)-1)\frac{2\gamma^2\varepsilon^2}{T^2(\frac{2}{k^2}+\frac{1}{k'^2})}$$

ce qui implique, sur tout intervalle de temps fini $[0,t_m]$,

$$|u(t)|\leqslant C_{t_m}\varepsilon,\qquad\qquad |v(t)|\leqslant C_{t_m}\sqrt{\varepsilon}.\tag{7.22}$$

■

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

7.5 Simulations

Dans cette section nous allons présenter des simulations numériques effectuées pour des valeurs pertinentes des paramètres. Nous montrerons aussi l'évolution des trajectoires des solutions en fonction de l'évolution des paramètres J et ε et donnerons des comparaisons aux données médicales. Ces simulations ont été réalisées sous Matlab grâce au solveur d'équation ODE45.

7.5.1 Système global pour J et F variables

On s'intéresse au système (7.1)-(7.2). On s'attend à ce qu'une cellule gère ses imports lactate en fonction de sa concentration en lactate et de ses besoins, pas en fonction du temps d'expérience. On suppose donc qu'il est pertinent de choisir une fonction J qui ne dépend pas de t. En suivant la remarque 7.2, on s'attend également à ce que cette fonction J soit décroissante en u, important plus de lactate lorsque sa concentration en ce substrat est faible. On choisit donc une fonction J décroissante en u telle que,

$$J\begin{cases}\mathbb{R}^+ & \longrightarrow \mathbb{R}^+ \\ x & \longmapsto G_J - L_j + \frac{Cj}{x+\varepsilon_j}.\end{cases}$$

Cette fonction comporte un terme de création, un terme de consommation et un terme d'import. La fonction J ainsi définie est Lipschitz continue et vérifie une condition allégée 7.4 comme décrite dans la remarque 7.2. Suivant [10], on définit également la fonction F et les fonctions résultantes sont présentées dans la Figure **7.5**. Les paramètres sont donnés dans le Tableau **7.3**

$$F\begin{cases}\mathbb{R}^+ & \longrightarrow \mathbb{R}^+ \\ t & \longmapsto \begin{cases} F_0(1+\alpha_f) & \text{si } \exists N \in \mathbb{N}/(N-1)t_f + t_i < t < Nt_f, \\ F_0 & \text{sinon.}\end{cases}\end{cases}$$

Paramètre	Valeur	Unité
F_0	0.012	s^{-1}
α_f	0.5	1
t_i	50	s
t_f	100	s
C_J	5.7*10^{-5}	$mM^2.s^{-1}$
ε_J	0.001	mM
G_J	0.002	$mM.s^{-1}$
L_J	0.001	$mM.s^{-1}$

Tableau 7.3 – Paramètres en rapport avec les fonctions F et J.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

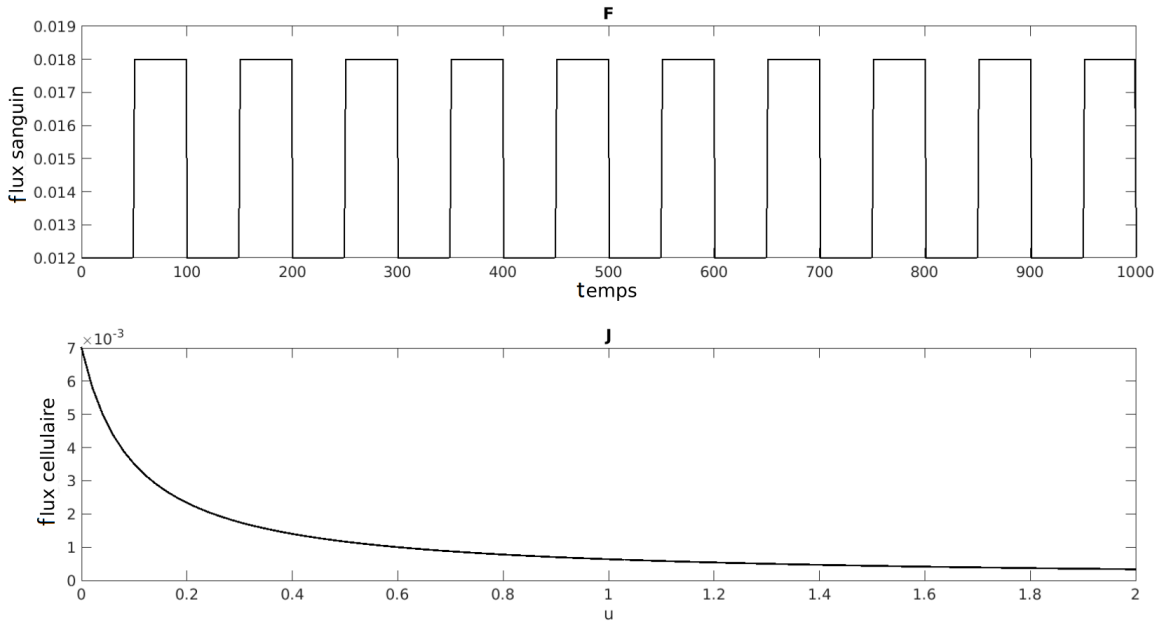


Figure 7.5 – Fonctions F et J. La fonction F est périodique en temps alors que la fonction J est une fonction décroissante en u.

On reprend les paramètres donnés par les articles [11] et [84]. Dans ce cas $(\bar{u}, \bar{v}) = (1.15, 1)$ et les paramètres du modèle sont donnés par le Tableau **7.4**. La simulation du système (7.1)-(7.2) avec ces paramètres donne les trajectoires de la Figure **7.6**.

Paramètre	Valeur	Unité
T	0.01	mM.s^{-1}
k	3.5	mM
k'	3.5	mM
L	0.3	mM
ε	0.001	s^{-1}

Tableau 7.4 – Valeur des paramètres du modèle pour la simulation.

Les solutions u_ε and v_ε restent positives tout au long de leur trajectoire. Ici la borne pour v_ε est respectée et, comme J respecte une version allégée de la condition 7.4, une borne pour u_ε est également explicitable et vérifiée. Les résultats mathématiques sont donc numériquement vérifiés. Au début de la dynamique on observe une décroissance rapide de la concentration en lactate sanguin. Cette dynamique en deux intervalles de temps de vitesses différentes est typique des systèmes lent-rapides. Les fluctuations engendrées par F ne se retrouvent pas dans les dynamiques des concentrations en lactate.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

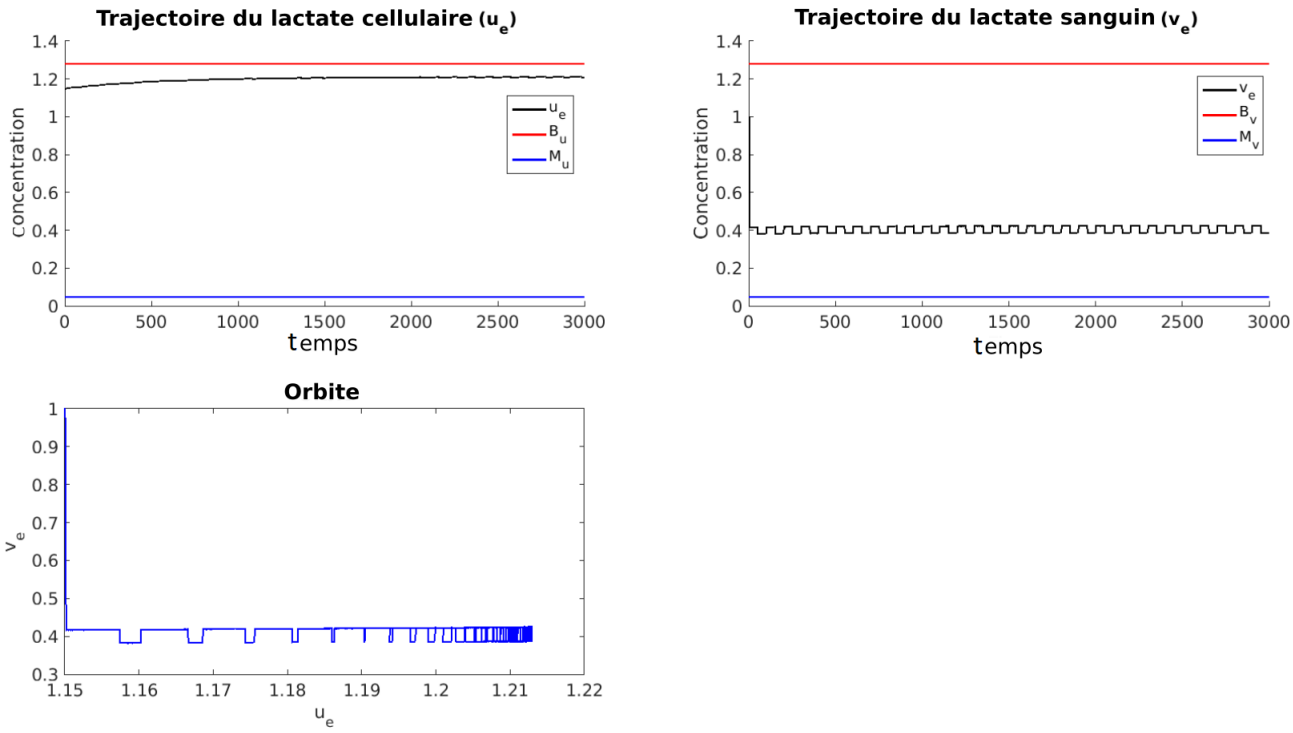


Figure 7.6 – Trajectoire du lactate cellulaire et sanguin avec des fonctions J et F non constantes. En haut à gauche la trajectoire du lactate cellulaire possède des bornes supérieures (B_u) et inférieures (M_u). En haut à droite la trajectoire du lactate sanguin possède aussi des bornes (B_v et M_v) mais a aussi une décroissance initiale rapide. En bas l'orbite obtenue est typique des systèmes lent-rapides.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

7.5.2 Variation des paramètres

On pose dans cette partie les fonctions F et J comme étant constantes. Cela nous permet de comparer les solutions des systèmes (7.1)-(7.2) et (7.11)-(7.12). Les paramètres utilisés pour les simulations suivantes sont ceux du Tableau **7.5** issus de [11] et [84]. La Figure **7.7** présente les types de dynamiques.

Paramètre	Valeur	Unité
T	0.01	mM.s^{-1}
k	3.5	mM
k'	3.5	mM
L	0.3	mM
J	0.0057	mM.s^{-1}
F	0.0272	s^{-1}
ε	0.1	s^{-1}

Tableau 7.5 – Valeur des paramètres du modèle pour la simulation.

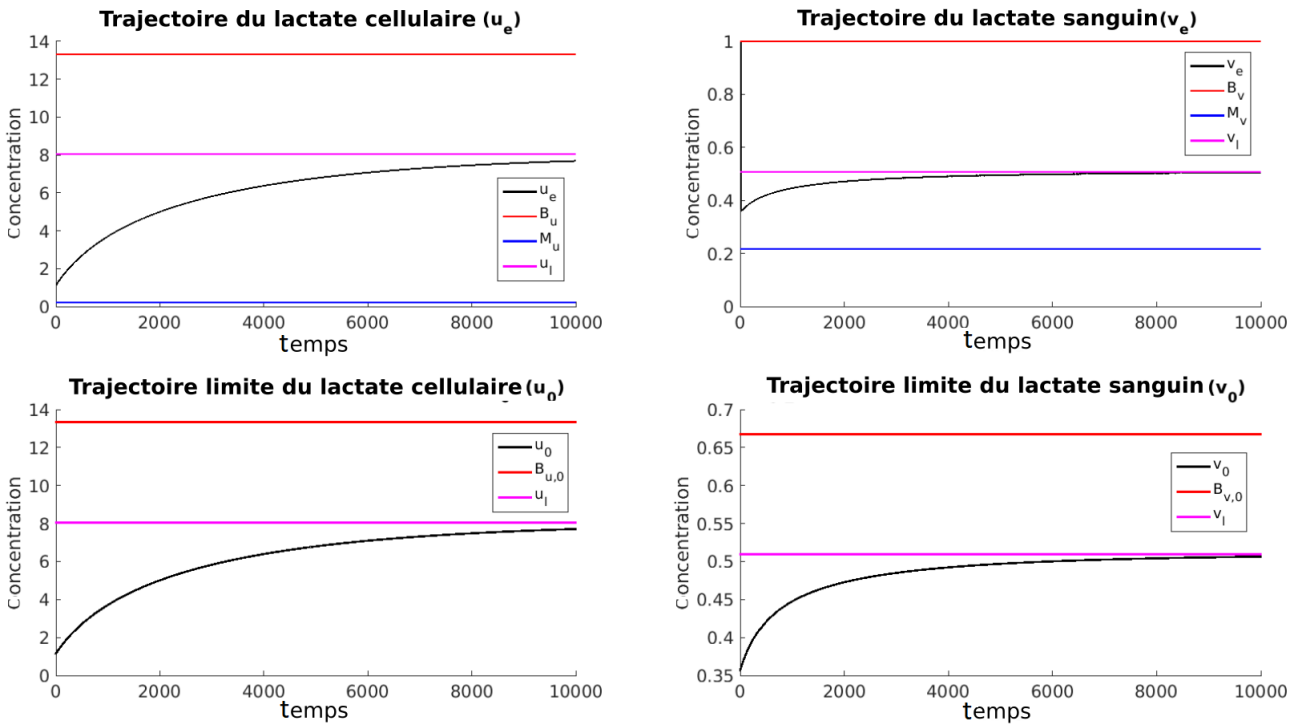


Figure 7.7 – Trajectoire du lactate cellulaire et sanguin avec des fonctions F, J constantes. Les trajectoires pour la concentration en lactate cellulaire (à gauche) et le lactate sanguin (à droite) possèdent toutes une borne supérieur et un état d'équilibre. Les trajectoires du système global pour $\varepsilon > 0$ (en haut) possèdent aussi des bornes inférieures. La dynamique du lactate sanguin (en haut à droite) possède une décroissance initiale qui n'existe pas dans la dynamique du lactate sanguin par le système limite (en bas à droite).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Dans ce cas nous avions montré l'existence d'une borne supérieure pour u_ε (respectivement u_0) et la présence d'un équilibre localement stable. Les deux systèmes montrent des dynamiques semblables. La différence principale est la présence de cette décroissance rapide dans la dynamique du lactate sanguin pour le système initial qui ne se retrouve pas avec le système limite.

Afin d'avoir une meilleure idée de l'impact du paramètre ε sur la dynamique globale, nous effectuons plusieurs simulations des systèmes avec différentes valeurs de ε. Les autres paramètres sont fixés selon les valeurs du Tableau **7.5** . La Figure **7.8** présente les résultats.

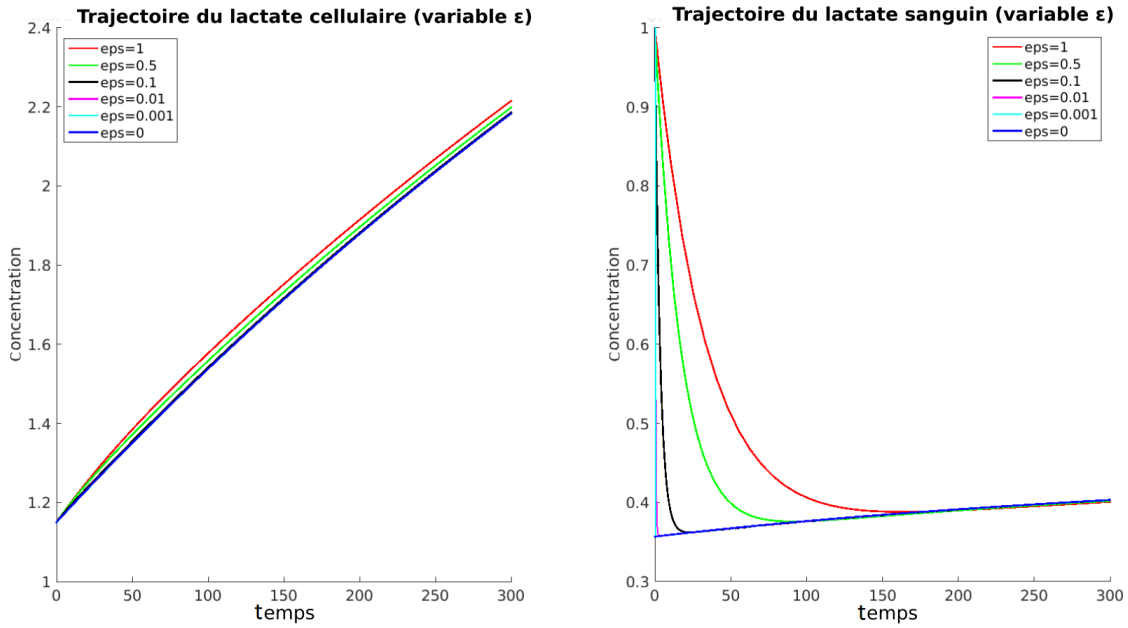


Figure 7.8 – Trajectoire des concentrations lactate pour différentes valeurs de ε. A gauche, les concentrations en lactate cellulaire ne semblent pas varier de manière significative, A droite, la vitesse de la décroissance initiale des concentrations en lactate sanguin semble directement liée à la valeur ε.

Alors que la concentration en lactate cellulaire ne semble pas beaucoup influencée par les variations de ε, la concentration en lactate sanguin présente des dynamiques initiales différentes. Plus ε est petit, plus la décroissance initiale est rapide jusqu'à $\varepsilon = 0$ pour lequel elle n'existe pas.

Suivant l'étude des indices de Sobol et le caractère critique de la valeur de J retrouvé durant l'analyse mathématique, nous effectuons plusieurs simulations des systèmes avec différentes valeurs de J. Comme précedemment, les autres paramètres sont fixés selon la valeur du Tableau **7.5** . La Figure **7.9** présente les résultats.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

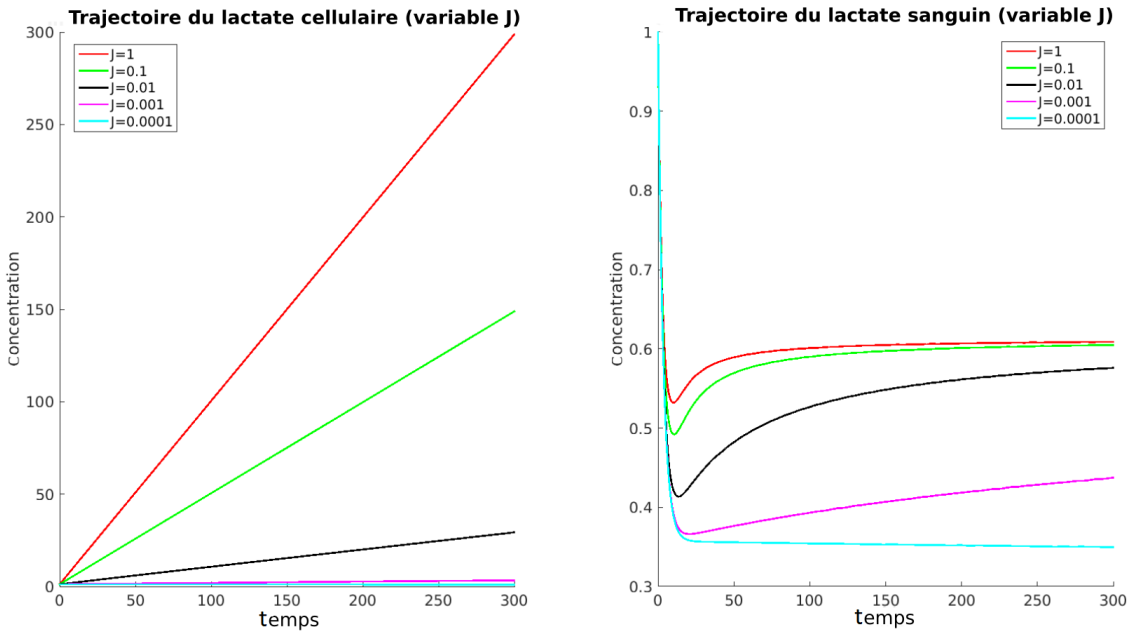


Figure 7.9 – Trajectoire des concentrations lactate pour différentes valeurs de J. A gauche, les trajectoires du lactate cellulaire sont divisées en deux groupes. Pour $J \in \{1, 0.1, 0.01\}$, les concentrations ne semblent pas limitées, alors que pour $J \in \{0.001, 0.0001\}$ les concentrations évoluent plus lentement, A droite, les trajectoires du lactate sanguin sont aussi divisées en ces deux mêmes groupes. Pour le premier groupe on peut observer une décroissance puis une croissance rapide de la trajectoire sur $[0, 50]$ alors que pour le second groupe l'équilibre est plus lentement atteint.

Il existe une valeur limite de J, notée J_{lim}, tel qu'il existe un équilibre du système uniquement pour $J < J_{lim}$. Avec ces valeurs des paramètres on a, $J_{lim} = 0.00851$ mM.s^{-1}. Il existe donc deux types de dynamiques : celles pour $J \leqslant J_{lim}$ pour lesquelles il y a un équilibre et celles pour $J > J_{lim}$ pour lesquelles le lactate cellulaire n'est pas limité.

7.5.3 Illustration sur données patient

Dans cette section nous allons comparer des simulations du modèle (avec des fonctions J et F constantes) avec des données *in vivo*. Ce modèle a, *ab initio*, été créé pour suivre des variations de concentration lactate sur des temps très courts, de l'ordre de l'heure [11]. Ici nous avons voulu tester sa robustesse pour l'explication des variations sur des intervalles de temps plus longs. En outre, l'étude statistique du chapitre 3 montre que sur des patients sains, aucune variation significative des concentrations en lactate dans diverses régions du cerveau étudiées n'existe. On peut s'attendre à ce que ces concentrations, non-soumises à des conditions pathologiques, aient atteint un équilibre relatif depuis au moins l'adolescence des patients. Cette même étude suppose que l'on peut suivre divers gliomes en accordant de l'importance non-pas au facteur région mais au facteur patient.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Ainsi, pour chacun des cinq patients de cette étude, quatre mesures de la concentration en lactate ont été effectuées dans un gliome (seulement trois pour le patient 1) séparées chacune par plus de 80 jours. Ces données ont été recueillies sur des patients présentant des Gliomes Diffus de Bas Grade (GDBG) via une séquence SRM proton de la même machine IRM du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers (Verio, Siemens Ag). Les données brutes ont été produites sur le software JMRUI quantifiant les métabolites et en particulier la concentration en lactate. Ces concentrations ont été mesurées dans la partie gliomateuse du cerveau de chacun des patients. Les concentrations en lactate cellulaire et sanguin ne sont pas discernables en utilisant l'IRM, c'est donc la somme de ces deux concentrations qui est suivie.

Les variations en lactate dépendent de la personne et des échanges locaux de la cellule. Nous ajustons donc pour chaque patient les valeurs initiales des concentrations ($\bar{u}$ and $\bar{v}$) et les flux locaux (J) seulement. Les autres paramètres sont donnés par le Tableau **7.6**.

Paramètre	Valeur	Unité
T	0.1	mM.d^{-1}
k	3.5	mM
k'	3.5	mM
L	0.3	mM
F	0.0272	d^{-1}
ε	0.1	d^{-1}

Tableau 7.6 – Valeur des paramètres du modèle pour la simulation.

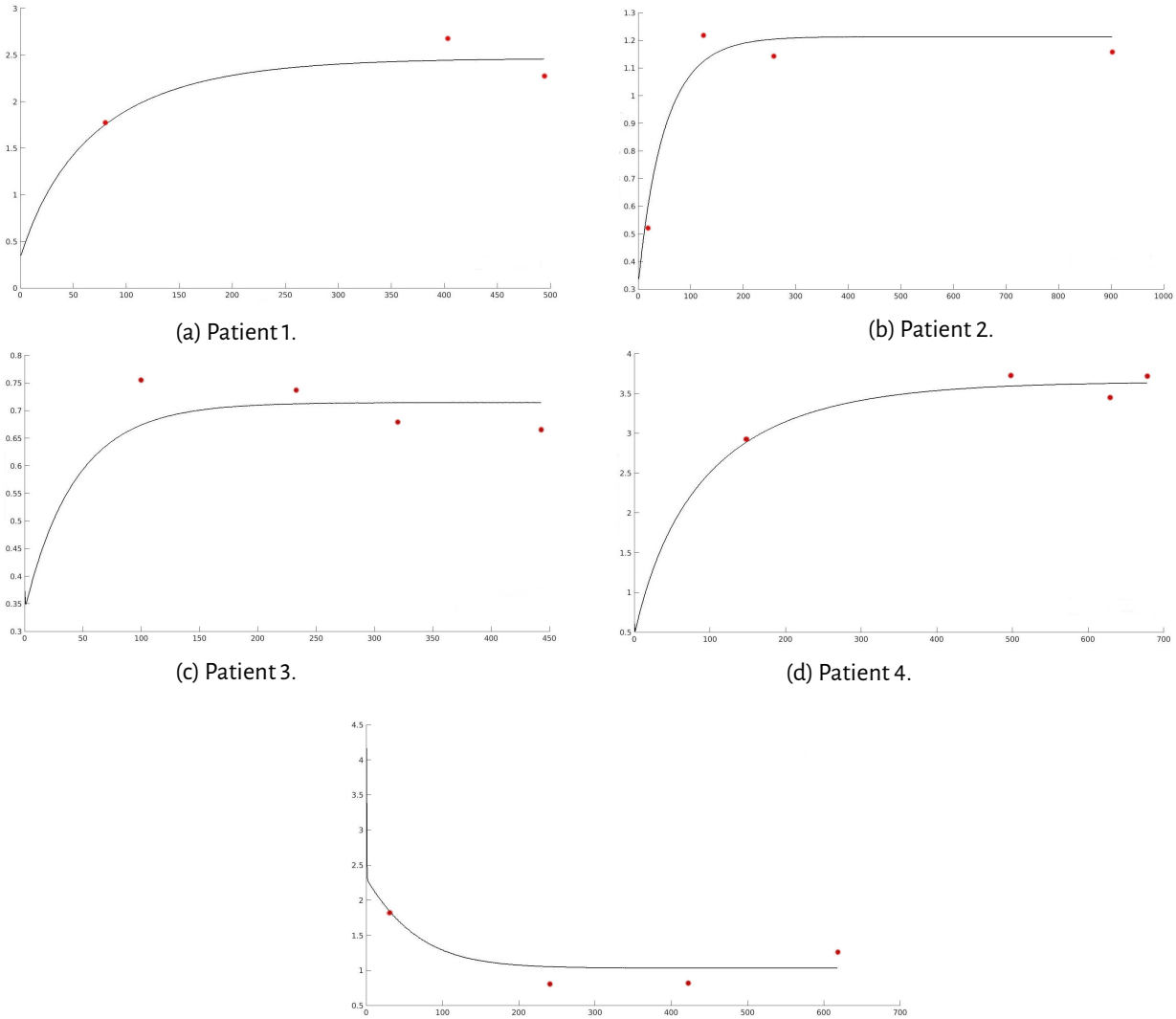
Les trajectoires résultantes sont données dans la Figure **7.10**. Les valeurs ajustées des paramètres sont donnés dans le Tableau **7.7**.

Patient	$\bar{u}$ (mM)	$\bar{v}$ (mM)	J (mM.d^{-1})
1	0.025	0.329	0.026
2	0.017	0.320	0.010
3	0.034	0.338	0.001
4	0.146	0.460	0.036
5	1.817	2.291	0.007

Tableau 7.7 – Valeur des paramètre du modèles ajustés $\bar{u}_0$, $\bar{v}_0$ et J.

Le modèle proposé (avec des fonctions F et J constantes) reste pertinent avec des évolutions biologiques en temps long. Il est capable de prédire ce qui arrive après un pic lactate initial, quand le cerveau met en place une régulation importante pour permettre aux concentrations lactate de redevenir acceptables. Les simulations sont données dans la Figure **7.10**.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.



(a) Patient 1.

(b) Patient 2.

(c) Patient 3.

(d) Patient 4.

(e) Patient 5.

Figure 7.10 – Evolution de la concentration locale en lactate pour 5 patients. Les concentrations sont données en mM (en ordonnée) selon le temps (en abscisse). Les points rouges sont des données médicales alors que les simulations issues du modèle sont représentées par des lignes noires. La concentration en lactate cérébral des patients 1 à 4 suivent une croissance de Grompertz alors que celle du $5^{\text{ème}}$ décroit en temps. Toutes les dynamiques montrent une convergence telle que calculée dans la section analytique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

7.6 Conclusion de l'étude

Dans ce chapitre nous avons présenté l'étude mathématique d'un modèle de suivi des flux de lactate locaux proposé initialement par Aubert & Costalat [11]. Ce modèle est un pas dans la compréhension et l'étude des flux de lactate dans le cerveau, substrat qui s'avère particulièrement modifié lors du développement de gliomes. Ce modèle est particulièrement connu pour donner de bons résultats lorsque mis en regard de données médicales (cf chapitre 6). Cependant, de ce que nous savons, aucune étude mathématique n'étudiait les bornes des solutions, les conditions d'existence de l'état d'équilibre ou les différences existantes entre le système global et le système limite.

Dans ce chapitre nous avons ainsi effectué une étude analytique incluant existence, unicité et bornes des solutions pour les systèmes globaux et limites. Nous avons ainsi exhibé le caractère important du paramètre J dans ces dynamiques et décrit l'impact des variations du paramètre ε. De plus nous avons étudié les différences entre les trajectoires des solutions du système global ($\varepsilon > 0$) d'une part et du système limite d'autre par ($\varepsilon = 0$). Nous avons également comparé ces dynamiques à celles observées grâce à des séquences SRM au CHU de Poitiers.

Une analyse de ce modèle basée sur la théorie des perturbations singulières (singular perturbation theory) a déjà été proposée par Lahutte-Auboin *et al.* [84]. Dans cette étude les auteurs fournissent une explication géométrique pour cette décroissance initiale et prouvent l'existence de solutions périodiques à ce système sous des séquences répétitives de stimuli. Cette approche est complémentaire à la notre qui donne une estimation de la convergence en fonction des paramètres ce qui n'est usuellement pas le cas dans ce genre d'études.

Ces études suggèrent qu'une cellule peut avoir différentes gestions du lactate, en particulier en fonction de son état (sain ou pathologique) et du degré de la pathologie. Cette hypothèse peut aider à l'élaboration de stratégies thérapeutiques adaptées en améliorant la classification des gliomes.

On ne peut pas exclure que l'importance donnée à J existe uniquement car le modèle est expliqué localement. Ce paramètre peut donc être vue comme une limite du modèle due aux simplifications engagées. Dans une dynamique plus globale, se sont donc les échanges entre cellules qui deviennent particulièrement importants pour les flux en substrats. Dans une telle dynamique, d'autres substrats devraient être pris en compte comme l'oxygène ou le glucose. Une question pourrait être celle de l'importance des flux de lactate dans des échanges en substrats globaux.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 8

Dynamique globale et croissance tumorale

Résumé

Dans ce chapitre nous allons étudier un modèle proposant une extension du modèle local présenté au chapitre 7. On se basera ici sur le suivi des flux en substrats (lactate, oxygène et glucose) entre diverses populations cellulaires (astrocytes, neurones et cellules gliomateuses) et le sang. Nous présenterons tout d'abord le modèle de 17 équations, nous montrerons ensuite l'existence, l'unicité et exhiberons des bornes pour ces solutions. Finalement nous donnerons quelques simulations.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication,

— Perrillat-Mercerot, A., Bourmeyster N., Guillevin C., Miranville, A., Guillevin R. (2019). *Mathematical modeling of substrates fluxes and tumor growth in the brain*. Acta biotheoretica, 67(2), 149-175. [C5].

Contenu succinct

8.1 Présentation 132
8.2 Etude analytique 138
8.3 Simulations 145
8.4 Conclusion de l'étude 153
8.A Paramètres pour les simulations 154

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.1 Présentation

L'énergie est nécessaire au maintien de la vie cellulaire et au transport de l'information dans le cerveau. En particulier les échanges en substrats entre neurones et astrocytes semblent au coeur de l'osmose énergétique cellulaire. Les GDBG sont connus pour avoir des besoins énergétiques importants modifiant le plan de distribution en substrat du cerveau sain. La clé pour la compréhension du métabolisme énergétique cérébral semble ainsi de discriminer quel substrat est créé et par qui il est consommé.

Le modèle que nous allons étudier propose le suivi de trois types de populations cellulaires : les neurones (N_n), les astrocytes (N_a) et les cellules gliomateuses (N_g). Le cerveau est un organe particulièrement bien vascularisé aussi nous considérons alors une contribution sanguine en substrat pour chaque population. Les processus de néoangiogenèse ne sont pas discutés ici. Trois types de substrats sont considérés : l'oxygène ($O_i, i \in \{n, a, g\}$), le glucose ($G_i, i \in \{n, a, g\}$) et le lactate ($L_i, i \in \{n, a, g\}$). Le lactate et le glucose peuvent se retrouver dans le milieu extra-cellulaire (respectivement L_e et G_e) alors que lactate, glucose et oxygène peuvent être transportés via le réseau sanguin (respectivement L_c, G_c et O_c).

Glucose et oxygène sont utilisés ensemble par une population de cellules pour créer de l'énergie aux taux $\Gamma_i, i \in \{n, a, g\}$. De la même manière, lactate et oxygène sont utilisés ensemble aux taux $\gamma_i, i \in \{n, a, g\}$. De plus le glucose peut être transformé en lactate, créant moins d'énergie, aux taux $\beta_i, i \in \{n, a, g\}$. Cette énergie est utilisée pour maintenir l'activité cellulaire. L'énergie consommée définie alors une capacité du milieu pour chaque population. Cette capacité variable en temps est prise en compte dans des équations de Verhultz. Le coefficient de croissance pour ces équations liées à chaque population est donné par $\alpha_i, i \in \{n, a, g\}$.

Le glucose peut être échangé entre le milieu extracelullaire et chacun des autres compartiments en utilisant des lois de passage de type symport. Ces termes non-linéaires dépendent d'un taux de transport maximal entre le compartiment extracellulaire et le compartient i ($\rho_{e,i} > 0$) et de constantes de Michaelis-Mentens modifiées comme présentées dans le chapitre 7 pour le milieu extracellulaire (p_e) et le milieu i (p_i).

Le même type de termes est utilisé pour décrire les échanges en lactate. Ainsi le sang peut fournir ou épurer du lactate provenant du milieu extracellulaire, astrocytaire, neuronal ou gliomateux. Le milieu extracellulaire est en contact avec tous les autres compartiments. A cause de la navette lactate (ANLS), neurones et astrocytes sont également capables d'échanger du lactate. Cellules gliomateuses et neurones sont également capables d'échanger du lactate entre eux. On définit $\kappa_{i,j}$ le taux maximal de transport entre les milieux i et j lorsque ces derniers peuvent échanger entre eux et k_i la constante de Michaelis-Mentens modifiée du milieu i.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Au contraire des autres substrats, l'oxygène ne suit pas une loi de symport pour passer d'un compartiment à un autre. Il est exporté d'un compartiment i vers le sang à la vitesse $\mu_{c,i}$ et la prise en lactate sanguin par une population cellulaire est usuellement donnée par [10, 76],

$$Up(x) = \mu_{c,i} S_u (\frac{H_u}{x} - 1)^{-\frac{1}{n_u}},$$

où $\mu_{c,i}$ prend en compte la surface de l'intéraction, sa perméabilité et sa composition. La constante H_u dépend des propriétés de l'hémoglobine et la constante S_u représente la solubilité de l'oxygène. La constante n_h est le coefficient de Hill pour la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [144]. Cette expression fonctionne lorsque $0 < x < H_u$ uniquement. Il n'est pas approprié d'utiliser cette expression mathématique sans hypothèse *a priori* sur les solutions, en particulier sur la concentration en lactate sanguin, et sans supposer que cette dernière n'est jamais nulle. On utilise alors un autre terme d'import :

$$Up_2(x) = \mu_{c,i} S_u H_u \frac{x}{c_u + x},$$

où $\mu_{c,i}$ a été défini précédemment et c_u est choisi pour minimiser l'erreur quadratique entre les fonctions Up et Up_2 sur $[0, H_u]$. L'ensemble de ces interactions est représenté dans la Figure **8.1**.

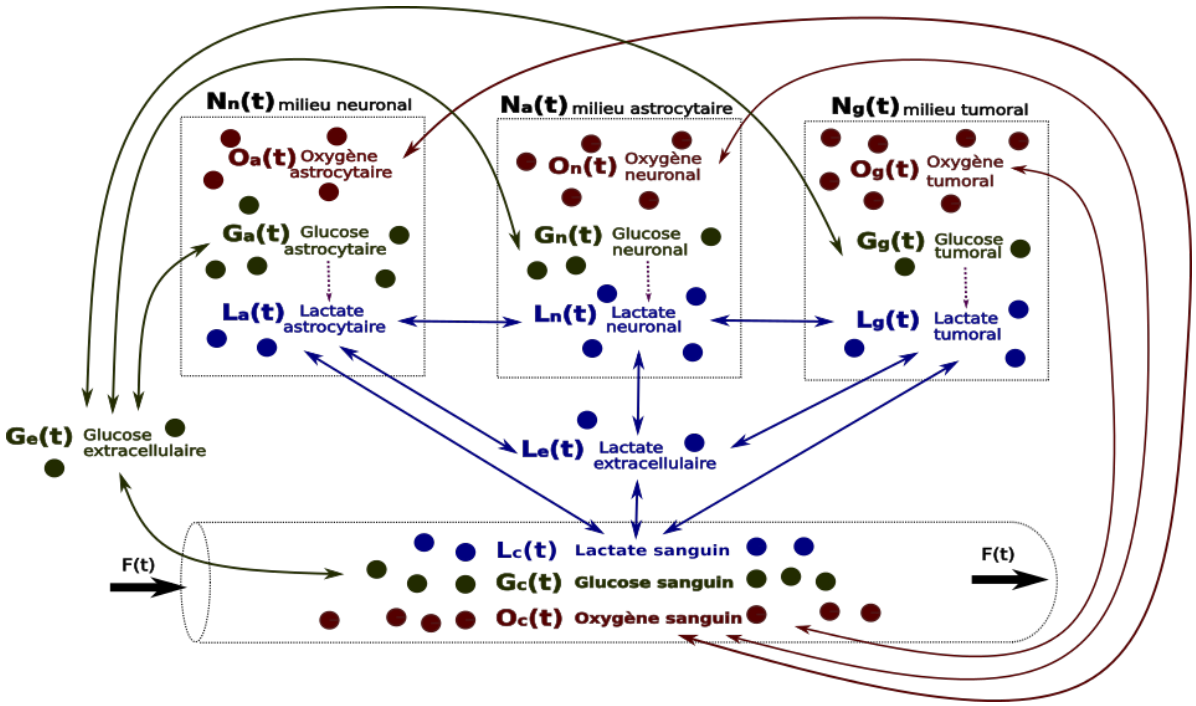


Figure 8.1 – Schéma de la dynamique du modèle global représentant les échanges en substrats entre neurones, astrocytes et cellules gliomateuses. Sont également pris en compte les échanges avec le sang, le flux sanguin et la création d'énergie découlant des substrats transformés. Les notations et interactions sont expliquées dans le texte.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Pour modéliser l'effet mécanique néfaste des cellules gliomateuses sur les cellules saines, on introduit un taux de mort pour les populations astrocytaires et neuronales dépendant des tissus tumoraux (respectivement ν_n and ν_a).

Les notations sont reprises et expliquées dans le Tableau **8.1**.

Remarque 8.1

Les oligodendrocytes sont aussi des cellules gliales qui ont des besoins énergétiques. Cependant, en produisant de la myéline, ils contribuent à l'activité cérébrale en améliorant la performance des neurones. Ainsi ils ont besoin de ressources pour exister mais les neurones ont besoin de moins d'énergie pour fournir la même action en leur présence. On suppose donc ici que leur impact global sur les dynamiques énergétiques est nul et nous ne les prenons donc pas en considération. Cette simplification est une limite du modèle.

8.1.1 Considérations biologiques

Pour modéliser la fonction F issue du flux sanguin cérébral, on utilise les mêmes hypothèses que celles faites dans le chapitre 7, ce qui nous donne $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\exists F_1, F_2 \in \mathbb{R}^+ \,/\, 0 < F_1 < F(t) < F_2$$

De même on utilise le paramètre ε_1 pour prendre en compte les différences de volume des compartiments et le paramètre ε_2 pour s'assurer que la capacité d'un milieu donné n'est pas nulle. On a ainsi,

$$0 < \varepsilon_1 \ll 1, \qquad\qquad 0 < \varepsilon_2 \ll 1.$$

Remarque 8.2

Le volume extracellulaire occupe $\sim 20\%$ du volume cérébral total alors que la glie en occupe $\sim$25 $\%$ et les neurones $\sim$45 $\%$ de ce volume [69]. En comparant ces données avec le volume occupé par les capillaires ($\sim$0.5 $\%$), on s'assure qu'il est pertinent de poser un seul paramètre de réajustement (ε_1) pour tenir compte de ces différences de volume impactant la dynamique des substrats [11, 10].

Le nombre d'équations pour ce système étant important, nous allons les présenter substrat par substrat et $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.1.2 Equations pour l'oxygène

Pour chaque population cellulaire (équations (8.1)-(8.3)) la variation de la concentration en oxygène est donnée par trois termes : le premier décrit les échanges avec le capillaire, les deux autres sa consommation. Le coefficient 6 provient du fait que 6 molécules d'oxygènes sont nécessaires pour convertir une molécule de glucose ou de lactate en énergie. L'équation (8.4) décrit l'évolution de la concentration en lactate sanguin. Le dernier terme décrit le flux sanguin alors que les autres sont des termes d'échange. Le paramètre ε_1 provient des différences de volume.

$$O_n'(t) = \mu_{c,n}\Big(S_u H_u \frac{O_c(t)}{c_u + O_c(t)} - O_n(t)\Big) - 6\Gamma_n O_n(t) G_n(t) - 6\gamma_n L_n(t) O_n(t), \tag{8.1}$$

$$O_a'(t) = \mu_{c,a}\Big(S_u H_u \frac{O_c(t)}{c_u + O_c(t)} - O_a(t)\Big) - 6\Gamma_a O_a(t) G_a(t) - 6\gamma_a L_a(t) O_a(t), \tag{8.2}$$

$$O_g'(t) = \mu_{c,g}\Big(S_u H_u \frac{O_c(t)}{c_u + O_c(t)} - O_g(t)\Big) - 6\Gamma_g O_g(t) G_g(t) - 6\gamma_g L_g(t) O_g(t), \tag{8.3}$$

$$\begin{aligned}\varepsilon_1 O_c'(t) = {} & \mu_{c,n} O_n(t) + \mu_{c,a} O_a(t) + \mu_{c,g} O_g(t) \\ & - (\mu_{c,n} + \mu_{c,a} + \mu_{c,g}) S_u H_u \frac{O_c(t)}{c_u + O_c(t)} + F(t)(O_r - O_c(t)).\end{aligned} \tag{8.4}$$

8.1.3 Equations pour le glucose

Comme pour l'oxygène, il y a trois termes pour chaque variation de la concentration en glucose des compartiments (équations (8.5)-(8.7)). Le premier décrit les échanges avec le milieu extracellulaire, les deux autres expliquent comment ce glucose est converti en énergie. L'équation (8.8) décrit l'évolution de la concentration en glucose extracellulaire et ses échanges avec les autres compartiments. L'équation (8.9) est associée au glucose sanguin. Le premier terme explique les échanges avec le milieu extracellulaire, le deuxième est pour le flux sanguin. On retrouve le paramètre ε_1.

$$G_n'(t) = \rho_{e,n}\Big(\frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e} - \frac{G_n(t)}{G_n(t) + p_n}\Big) - \Gamma_n O_n(t) G_n(t) - \beta_n G_n(t), \tag{8.5}$$

$$G_a'(t) = \rho_{e,a}\Big(\frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e} - \frac{G_a(t)}{G_a(t) + p_a}\Big) - \Gamma_a O_a(t) G_a(t) - \beta_a G_a(t), \tag{8.6}$$

$$G_g'(t) = \rho_{e,g}\Big(\frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e} - \frac{G_g(t)}{G_g(t) + p_g}\Big) - \Gamma_g O_g(t) G_g(t) - \beta_g G_g(t), \tag{8.7}$$

$$\begin{aligned}G_e'(t) = {} & \rho_{e,n}\Big(\frac{G_n(t)}{G_n(t) + p_n} - \frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e}\Big) + \rho_{e,a}\Big(\frac{G_a(t)}{G_a(t) + p_a} - \frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e}\Big) \\ & + \rho_{e,g}\Big(\frac{G_g(t)}{G_g(t) + p_g} - \frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e}\Big) + \rho_{c,e}\Big(\frac{G_c(t)}{G_c(t) + p_c} - \frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e}\Big),\end{aligned} \tag{8.8}$$

$$\varepsilon_1 G_c'(t) = \rho_{c,e}\Big(\frac{G_e(t)}{G_e(t) + p_e} - \frac{G_c(t)}{G_c(t) + p_c}\Big) + F(t)(G_r - G_c(t)). \tag{8.9}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.1.4 Equations pour le lactate

Les équations pour les flux lactate fonctionnent sur le même principe que celles pour les flux de glucose : échanges selon des lois de symport et consommation linéaire. Les termes de gains finaux proviennent de la conversion possible d'une molécule de glucose en deux molécules de lactate.

$$L_n'(t) = \kappa_{e,n}\Big(\frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e} - \frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n}\Big) + \kappa_{g,n}\Big(\frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g} - \frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n}\Big) + \kappa_{a,n}\Big(\frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a} - \frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n}\Big) - \gamma_n L_n(t) O_n(t) + 2\beta_n G_n(t), \tag{8.10}$$

$$L_a'(t) = \kappa_{e,a}\Big(\frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e} - \frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a}\Big) + \kappa_{n,a}\Big(\frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n} - \frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a}\Big) + \kappa_{c,a}\Big(\frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c} - \frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a}\Big) - \gamma_a L_a(t) O_a(t) + 2\beta_a G_a(t), \tag{8.11}$$

$$L_g'(t) = \kappa_{n,g}\Big(\frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n} - \frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g}\Big) + \kappa_{e,g}\Big(\frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e} - \frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g}\Big) + \kappa_{c,g}\Big(\frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c} - \frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g}\Big) - \gamma_g L_g(t) O_g(t) + 2\beta_g G_g(t), \tag{8.12}$$

$$L_e'(t) = \kappa_{n,e}\Big(\frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{g,e}\Big(\frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{c,e}\Big(\frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{a,e}\Big(\frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big), \tag{8.13}$$

$$\varepsilon_1 L_c'(t) = \kappa_{a,c}\Big(\frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a} - \frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c}\Big) + \kappa_{g,c}\Big(\frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g} - \frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c}\Big) + \kappa_{e,c}\Big(\frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e} - \frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c}\Big) + F(t)(L_r - L_c(t)). \tag{8.14}$$

8.1.5 Equations pour les populations cellulaires

Pour chaque population cellulaire, on explicite la concentration énergétique et son équation d'évolution. Pour les équations (8.15) et (8.16) on retrouve aussi un terme de délétion induit par la population tumorale.

$$\begin{aligned} \theta_n(t) &= 4\beta_n G_n(t) + 26\gamma_n L_n(t) O_n(t) + 30\Gamma_n G_n(t) O_n(t), \\ N_n'(t) &= \alpha_n(1 - \frac{N_n(t)}{\varepsilon_2 + \theta_n(t)})N_n(t) - \nu_n N_n(t) N_g(t), \end{aligned} \tag{8.15}$$

$$\begin{aligned} \theta_a(t) &= 4\beta_a G_a(t) + 26\gamma_a L_a(t) O_a(t) + 30\Gamma_a G_a(t) O_a(t), \\ N_a'(t) &= \alpha_a(1 - \frac{N_a(t)}{\varepsilon_2 + \theta_a(t)})N_a(t) - \nu_a N_a(t) N_g(t), \end{aligned} \tag{8.16}$$

$$\begin{aligned} \theta_g(t) &= 4\beta_g G_g(t) + 26\gamma_g L_g(t) O_g(t) + 30\Gamma_g G_g(t) O_g(t), \\ N_g'(t) &= \alpha_g(1 - \frac{N_g(t)}{\varepsilon_2 + \theta_g(t)})N_g(t). \end{aligned} \tag{8.17}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.1.6 Notations

Pour $t > 0$, les paramètres et notations sont résumés dans le Tableau **8.1**.

Indice (i, j)	Description	i, j
n	Neurone	
a	Astrocyte	
g	Gliome	
e	Espace extracellulaire	
c	Capillaire	
Fonctions		
$O_i(t)$	Concentration en oxygène du compartiment i	$i \in \{n, a, g, c\}$
$L_i(t)$	Concentration en lactate du compartiment i	$i \in \{n, a, g, c, e\}$
$G_i(t)$	Concentration en glucose du compartiment i	$i \in \{n, a, g, c, e\}$
$N_i(t)$	Population cellulaire du compartiment i	$i \in \{n, a, g\}$
$\theta_i(t)$	Capacité du milieu i en fonction de la concentration énergétique	$i \in \{n, a, g\}$
Population		
α_i	Coefficient de croissance du compartiment i	$i \in \{n, a, g\}$
Γ_i	Consommation en glucose/oxygène du compartiment i	$i \in \{n, a, g\}$
γ_i	Consommation en lactate/oxygène du compartiment i	$i \in \{n, a, g\}$
β_i	Transformation du glucose en lactate du compartiment i	$i \in \{n, a, g\}$
ν_i	Taux de mort du compartiment i à cause du gliome	$i \in \{n, a\}$
Lactate/Glucose		
k_i	Constante de Michaelis-Mentens, lactate du compartiment i	$i \in \{n, a, g, c, e\}$
$\kappa_{i,j} = \kappa_{j,i}$	Taux de transport maximal entre i et j	$\{i, j\} \in \{n, a, g, c, e\}, i \neq j$
p_i	Constante de Michaelis-Mentens, glucose du compartiment i	$i \in \{n, a, g, c, e\}$
$\rho_{i,j} = \rho_{j,i}$	Taux de transport maximal entre i et j	$\{i, j\} \in \{n, a, g, c, e\}, i \neq j$
Oxygène		
S_u	Coefficient de solubilité de l'oxygène	
c_u	Coefficient d'ajustement	
H_u	Coefficient découlant des propriétés de l'hémoglobine	
$\mu_{i,c} = \mu_{c,i}$	Coefficient des propriétés de surface entre i et c	$i \in \{n, a, g\}$
Capillaire		
F(t)	Flux sanguin	
O_r	Concentration en oxygène artériel	
L_r	Concentration en lactate artériel	
G_r	Concentration en glucose artériel	
Ajustements		
ε_1	Petit paramètre pour le volume	
ε_2	Petit paramètre pour la croissance	

Tableau 8.1 – Notations pour la dynamique globale.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.1.7 Conditions initiales

On donne, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$X_O(t) := (O_n(t), O_a(t), O_g(t), O_c(t)),\ X_G(t) := (G_n(t), G_a(t), G_g(t), G_e(t), G_c(t)),$$
$$X_L(t) := (L_n(t), L_a(t), L_g(t), L_e(t), L_c(t)), \qquad X_N(t) := (N_n(t), N_a(t), N_g(t)),$$

$$X(t) := (X_O(t), X_G(t), X_L(t), X_N(t)).$$

On suppose que les concentrations sont toutes initialement positives, on pose donc l'état initial,

$$X(t=0) = X_0 \in (\mathbb{R}^+)^{17}.$$

Remarque 8.3

La dynamique d'un cerveau ne présentant pas de gliome est donnée en prenant $\mu_{c,g} = \rho_{c,g} = \kappa_{n,g} = \kappa_{g,e} = \kappa_{g,c} = 0$ et, à $t = 0$, les conditions initiales $O_g(0) = G_g(0) = L_g(0) = N_g(0) = 0$. C'est-à-dire que nous ne considérons pas de gliome initialement et que celui-ci n'est pas capable de s'installer en important des substrats.

8.2 Etude analytique

8.2.1 Existence, unicité, non-négativité

Reformulant les équations (8.1)-(8.17) on définit $H : \mathbb{R}^{17} \times \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^{17}$ telle que $\forall t \in \mathbb{R}^+$

$$X'(t) = H(t, X(t)), \qquad X(0) = X_0.$$

En rappelant qu'un système d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO) $x'(t) = f(x(t))$ sur $\mathbb{R}^n$, $x = [x_1, \cdots, x_n]$, $f = [f_1, \cdots, f_n]$, est défini quasi-défini positif si la condition,

$$x \geqslant 0, x_k = 0 \Rightarrow f_k(x) \geqslant 0$$

est vérifiée pour tout $k = 1, \cdots, n$. Le système (8.1)-(8.17) est quasi-défini positif. Les solutions du système (8.1)-(8.17) avec une condition initiale X_0 positive restent donc dans $(\mathbb{R}^+)^{17}$ pour tout temps positif.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Comme expliqué au chapitre 7, on a pour tout u_1, u_2 et k positifs,

$$\Big|\frac{u_1}{k+u_1}-\frac{u_2}{k+u_2}\Big| = \frac{k\,|u_2-u_1|}{(k+u_1)(k+u_2)} \leqslant \frac{|u_2-u_1|}{k}.$$

Sachant que $X(t) \geqslant 0\ \forall t \in \mathbb{R}^+$, la fonction H est globalement lipschitzienne. Ainsi nous avons montré, en utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz, l'existence, l'unicité et la positivité des solutions du système (8.1)-(8.17) $\forall t \in \mathbb{R}^+$.

8.2.2 Bornes supérieurs pour les solutions

En utilisant les équations (8.5)-(8.7), on a $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_n'(t) \leqslant \rho_{e,n} - \beta_n G_n(t), \qquad G_a'(t) \leqslant \rho_{e,a} - \beta_a G_a(t), \qquad G_g'(t) \leqslant \rho_{e,g} - \beta_g G_g(t).$$

Et donc, grâce au lemme de Gronwall, on a $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_n(t) \leqslant G_n(0) + \frac{\rho_{e,n}}{\beta_n} =: B_5, \tag{8.18}$$

$$G_a(t) \leqslant G_a(0) + \frac{\rho_{e,a}}{\beta_a} =: B_6, \tag{8.19}$$

$$G_g(t) \leqslant G_g(0) + \frac{\rho_{e,g}}{\beta_g} =: B_7. \tag{8.20}$$

De la même manière on obtient, grâce aux équations (8.9) et (8.14), $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\begin{aligned}
\varepsilon_1 G_c'(t) &\leqslant \rho_{c,e} + F_2 G_r - F_1 G_c(t),\\
\varepsilon_1 L_c'(t) &\leqslant \kappa_{c,a} + \kappa_{g,c} + \kappa_{c,e} + F_2 L_r - F_1 L_c(t),
\end{aligned}$$

ce qui donne grâce au lemme de Gronwall, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_c(t) \leqslant G_c(0) + \frac{G_r F_2 + \rho_{c,e}}{F_1} =: B_9, \tag{8.21}$$

$$L_c(t) \leqslant L_c(0) + \frac{F_2 L_r + \kappa_{c,e} + \kappa_{c,a} + \kappa_{c,g}}{F_1} =: B_{14}. \tag{8.22}$$

Grâce à l'équation (8.8), on obtient $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_e'(t) = \rho_{e,n}\Big(\frac{G_n(t)}{G_n(t)+p_n} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big) + \rho_{e,a}\Big(\frac{G_a(t)}{G_a(t)+p_a} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big)$$

$$+\rho_{e,g}\Big(\frac{G_g(t)}{G_g(t)+p_g} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big) + \rho_{c,e}\Big(\frac{G_c(t)}{G_c(t)+p_c} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big).$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Et donc, pour $t \in \mathbb{R}^+$ tel que

$$G_e(t) \geqslant \max\Big(\frac{p_e}{p_n}B_5, \frac{p_e}{p_a}B_6, \frac{p_e}{p_g}B_7, \frac{p_e}{p_c}B_9\Big),$$

on a $G_e' \leqslant 0$. Ainsi, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_e(t) \leqslant \max(G_e(0), \frac{p_e}{p_n}B_5, \frac{p_e}{p_a}B_6, \frac{p_e}{p_g}B_7, \frac{p_e}{p_c}B_9) =: B_8. \tag{8.23}$$

Un raisonnement est appliqué aux équations (8.1)-(8.3) donnant $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$O_n(t) \leqslant \max(O_n(0), H_u S_u) =: B_1, \tag{8.24}$$
$$O_a(t) \leqslant \max(O_a(0), H_u S_u) =: B_2, \tag{8.25}$$
$$O_g(t) \leqslant \max(O_g(0), H_u S_u) =: B_3. \tag{8.26}$$

Ensuite, appliquant le lemme de Gronwall à l'équation (8.4) et $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$O_c(t) \leqslant \max(O_c(0), \frac{\mu_{c,n}B_1 + \mu_{c,a}B_2 + \mu_{c,g}B_3 + F_2 O_r}{F_1}). \tag{8.27}$$

Les concentrations en lactate données par les équations (8.10)-(8.14) ne sont pas toujours bornées. Il existe des cas dans lesquels ces concentrations sont si élevées qu'elles sortent des domaines compatibles avec la vie et portent préjudice à la cellule concernée. Plus simplement cela signifie qu'une population de cellule n'étant pas capable d'épurer le lactate assez rapidement peut en souffrir. On retrouve le même type de résultat que dans le chapitre 6.

Proposition 8.1

On peut exhiber une condition suffisante mais non nécessaire pour assurer que les concentrations en lactate $(L_n(t), L_a(t), L_g(t), L_e(t), L_c(t))$ sont bornées, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$\frac{\kappa_{n,a} + \kappa_{e,a} + \beta_a B_6}{\kappa_{c,a}} + \frac{B_{14}}{B_{14} + k_c} < 1, \tag{8.28}$$
$$\frac{\kappa_{n,g} + \kappa_{e,g} + \beta_g B_7}{\kappa_{c,g}} + \frac{B_{14}}{B_{14} + k_c} < 1, \tag{8.29}$$
$$\frac{\kappa_{n,g} + \kappa_{e,n} + \beta_n B_5}{\kappa_{a,n}} + \frac{B_{11}}{B_{11} + k_a} < 1, \tag{8.30}$$

où $B_{11} = \max(\frac{k_a z_a}{1 - z_a}, L_a(0))$. Si elle est vérifiée, on a, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$L_n(t) \leqslant B_{10}, \qquad L_a(t) \leqslant B_{11},$$
$$L_g(t) \leqslant B_{12}, \qquad L_e(t) \leqslant B_{13}.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Démonstration :
L'équation (8.11) donne $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$L_a'(t) \leqslant \kappa_{e,a} + \kappa_{n,a} + \kappa_{c,a}\Big(\frac{B_{14}}{B_{14}+k_c} - \frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a}\Big) + 2\beta_a B_6.$$

On pose $z_a = \frac{\kappa_{e,a}+\kappa_{n,a}+2\beta_a B_6}{\kappa_{c,a}} + \frac{B_{14}}{k_c+B_{14}}$, la condition (8.28) donne alors,

$$1 - z_a > 0.$$

Soit $t \in \mathbb{R}+$ tel que

$$L_a(t) > \frac{k_a z_a}{1-z_a}.$$

Alors,

$$L_a(t)(1 - \frac{\kappa_{e,a}+\kappa_{n,a}+2\beta_a B_6}{\kappa_{c,a}} + \frac{B_{14}}{k_c+B_{14}}) > k_a(\frac{\kappa_{e,a}+\kappa_{n,a}+2\beta_a B_6}{\kappa_{c,a}} + \frac{B_{14}}{k_c+B_{14}}),$$

ce qui implique,

$$\kappa_{e,a} + \kappa_{n,a} + \kappa_{c,a}\Big(\frac{B_{14}}{B_{14}+k_c} - \frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a}\Big) + 2\beta_a B_6 < 0,$$

et donc,

$$L_a'(t) < 0.$$

On déduit finalement que

$$L_a(t) \leqslant \max(\frac{k_a z_a}{1-z_a}, L_a(0)) =: B_{11}.$$

On utilise le même type de preuve pour assurer

$$L_g(t) \leqslant \max(\frac{k_g z_g}{1-z_g}, L_g(0)) =: B_{12},$$

avec $z_g = \frac{\kappa_{n,g}+\kappa_{e,g}+\beta_g B7}{\kappa_{c,g}} + \frac{B_{14}}{B_{14}+k_c}$ et grâce à la condition (8.29). De la même manière nous avons

$$L_n(t) \leqslant \max(\frac{k_n z_n}{1-z_n}, L_n(0)) := B_{10},$$

avec $z_n = \frac{\kappa_{n,g}+\kappa_{e,n}+\beta_n B5}{\kappa_{a,n}} + \frac{B_{11}}{B_{11}+k_a}$ et grâce à la condition (8.30). Grâce à l'équation (8.13), on

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

a $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$L_e'(t) = \kappa_{n,e}\Big(\frac{L_n(t)}{L_n(t)+k_n} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{g,e}\Big(\frac{L_g(t)}{L_g(t)+k_g} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{c,e}\Big(\frac{L_c(t)}{L_c(t)+k_c} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big) + \kappa_{a,e}\Big(\frac{L_a(t)}{L_a(t)+k_a} - \frac{L_e(t)}{L_e(t)+k_e}\Big).$$

Alors, pour $t \in \mathbb{R}^+$ tel que

$$L_e(t) \geqslant \max\Big(\frac{k_e}{k_n}B_{10}, \frac{k_e}{k_a}B_{11}, \frac{k_e}{k_g}B_{12}, \frac{k_e}{k_c}B_{14}\Big),$$

on a $L_e' \leqslant 0$. Donc, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$L_e(t) \leqslant \max(L_e(0), \frac{k_e}{k_n}B_{10}, \frac{k_e}{k_a}B_{11}, \frac{k_e}{k_g}B_{12}, \frac{k_e}{k_c}B_{14}) =: B_{13}.$$

■

Remarque 8.4

Chaque population cellulaire est bornée par le maximum entre sa valeur initiale et la valeur maximale de la capacité de son milieu donnée par,

$$K_n := \varepsilon_2 + 4\beta_n B_5 + 26\gamma_n B_1 \max_{t\in\mathbb{R}^+} L_n(t) + 30\Gamma_n B_5 B_1,$$
$$K_a := \varepsilon_2 + 4\beta_a B_6 + 26\gamma_a B_2 \max_{t\in\mathbb{R}^+} L_a(t) + 30\Gamma_a B_6 B_2,$$
$$K_g := \varepsilon_2 + 4\beta_g B_7 + 26\gamma_g B_3 \max_{t\in\mathbb{R}^+} L_g(t) + 30\Gamma_g B_7 B_3.$$

Nous avons donc,

$$N_n \leqslant \max(N_n(0), K_n) =: B_{15}, \tag{8.31}$$
$$N_a \leqslant \max(N_a(0), K_a) =: B_{16}, \tag{8.32}$$
$$N_g \leqslant \max(N_g(0), K_g) =: B_{17}. \tag{8.33}$$

Ainsi chaque population cellulaire est bornée si, et uniquement si, sa concentration en lactate est bornée. Rappelant que les gliomes sont connus pour proposer une forte glycolyse et une forte production en lactate, une grande valeur de β_g est attendue impliquant une population gliomateuse dont la croissance n'est pas limitée. Cette situation est néfaste pour le patient.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 8.5

Pour une capacité du milieu que l'on suppose constante telle que $\theta_g(t) = K_g - \varepsilon_2, \forall\, t \in \mathbb{R}^+$, et une condition initiale telle que $N_g(0) < \frac{K_g}{2}$, le gliome ne rejoint pas son état d'équilibre de manière instantanée. Par exemple le temps t_D qui lui est nécessaire pour doubler en taille est donné par,

$$t_D = \frac{-1}{\alpha_g} \ln\left(\frac{\frac{K_g}{2} - N_g(0)}{K_g - N_g(0)}\right).$$

Ce temps décroit quand le coefficient de croissance α_g croit ou quand la capacité du milieu K_g décroit. Plus généralement la croissance du gliome est plus rapide quand α_g est plus grand

8.2.3 Bornes inférieures pour les solutions

Nous avons déjà montré que les solutions du système (8.1)-(8.17) étaient non-négatives. Nous pouvons cependant exhiber des bornes inférieures plus satisfaisantes pour quelques variables.

En effet (8.4) donne $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\varepsilon_1 O_c'(t) \leqslant -(\mu_{c,n} + \mu_{c,a} + \mu_{c,g}) S_u H_u + F_1 O_r - F_2 O_c(t).$$

Ainsi, si $\frac{F_1 O_r - (\mu_{c,n}+\mu_{c,a}+\mu_{c,g}) S_u H_u}{F_2} \geqslant 0$ et pour $t \in \mathbb{R}^+$ tel que

$$O_c(t) \leqslant \frac{F_1 O_r - (\mu_{c,n} + \mu_{c,a} + \mu_{c,g}) S_u H_u}{F_2},$$

on a $O_c(t)' \geqslant 0$, tel que, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$O_c(t) \geqslant \min(O_c(0), \frac{F_1 O_r - (\mu_{c,n} + \mu_{c,a} + \mu_{c,g}) S_u H_u}{F_2}).$$

Si $\frac{F_1 O_r - (\mu_{c,n}+\mu_{c,a}+\mu_{c,g}) S_u H_u}{F_2} \leqslant 0$, cette méthode ne permet pas de trouver une borne inférieure positive pour O_c et donc on garde $O_c \geqslant 0$. Finalement,

$$O_c(t) \geqslant \min(O_c(0), \max(\frac{F_1 O_r - (\mu_{c,n} + \mu_{c,a} + \mu_{c,g}) S_u H_u}{F_2}, 0)) =: M_4 \geqslant 0. \tag{8.34}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En utilisant la même méthode pour les équations (8.9) et (8.14) on obtient,

$$G_c(t) \geqslant \min(G_c(0), \max(\frac{F_1 G_r - \rho_{c,e}}{F_2}, 0)) =: M_9 \geqslant 0, \tag{8.35}$$

$$L_c(t) \geqslant \min(L_c(0), \max(\frac{F_1 L_r - \kappa_{c,e} - \kappa_{c,a} - \kappa_{c,g}}{F_2}, 0)) =: M_{14} \geqslant 0. \tag{8.36}$$

Nous avons aussi grâce aux équations (8.5), (8.6) et (8.7),

$$G_n(t) \geqslant \min(G_n(0), \frac{\rho_{e,n}}{\beta_n + \Gamma_n B_5}) =: M_5 > 0, \tag{8.37}$$

$$G_a(t) \geqslant \min(G_a(0), \frac{\rho_{e,a}}{\beta_a + \Gamma_a B_6}) =: M_6 > 0, \tag{8.38}$$

$$G_g(t) \geqslant \min(G_g(0), \frac{\rho_{e,g}}{\beta_g + \Gamma_g B_7}) =: M_7 > 0, \tag{8.39}$$

pour lesquelles il n'est pas nécessaire d'ajouter une condition de positivité. On peut ainsi s'assurer que ces concentrations ne peuvent devenir nulles. Ensuite, grâce à l'équation (8.8), on a $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_e'(t) = \rho_{e,n}\Big(\frac{G_n(t)}{G_n(t)+p_n} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big) + \rho_{e,a}\Big(\frac{G_a(t)}{G_a(t)+p_a} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big)$$

$$+\rho_{e,g}\Big(\frac{G_g(t)}{G_g(t)+p_g} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big) + \rho_{c,e}\Big(\frac{G_c(t)}{G_c(t)+p_c} - \frac{G_e(t)}{G_e(t)+p_e}\Big).$$

Ainsi, pour $t \in \mathbb{R}^+$ on a,

$$G_e(t) \leqslant \min\Big(\frac{p_e}{p_n}M_5, \frac{p_e}{p_a}M_6, \frac{p_e}{p_g}M_7, \frac{p_e}{p_c}M_9\Big),$$

et donc $G_e' \geqslant 0$. Ainsi, $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$G_e(t) \geqslant \min(G_e(0), \frac{p_e}{p_n}M_5, \frac{p_e}{p_a}M_6, \frac{p_e}{p_g}M_7, \frac{p_e}{p_c}M_9) =: M_8 > 0. \tag{8.40}$$

Grâce à l'équation (8.13), on sait que N_g possède une borne inférieure donnée comme le minimum entre sa valeur initiale et le minimum de la capacité de son milieu,

$$\bar{K}_g =: \varepsilon_2 + 4\beta_g M_7.$$

Alors $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$N_g \geqslant \min(N_g(0), \bar{K}_g) =: M_{17} > 0. \tag{8.41}$$

Ainsi la population gliomateuse donnée par N_g ne peut pas disparaitre par elle-même. Au contraire les populations astrocytaires et neuronales (respectivement N_a and N_n) peuvent

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

disparaitre à cause de la pression tumorale causant la mort du patient. Nous avons donc ici un autre argument pour la place importante de la formation du gliome dans le changement des mécanismes énergétiques cérébraux.

8.3 Simulations

Dans cette section nous allons effectuer des simulations du système (8.1)-(8.17). Toutes les simulations ont été réalisées sous Matlab grâce au solveur d'équation ODE45. Les paramètres utilisés pour ces simulations sont présentés dans les tableaux présents en Annexe 8.A.

8.3.1 Cerveau sans gliome

Avant de nous intéresser à la dynamique des substrats dans un cerveau présentant un gliome, nous souhaitons regarder la dynamique des substrats dans un cerveau sain. On effectue alors la simulation des échanges énergétiques pour un cerveau sain, ce qui implique suivant la remarque 8.3,

$$\mu_{c,g} = \rho_{c,g} = \kappa_{n,g} = \kappa_{g,e} = \kappa_{g,c} = 0,$$

et, à $t = 0$, les conditions initiales

$$O_g(0) = G_g(0) = L_g(0) = N_g(0) = 0.$$

La valeur des autres paramètres est donnée en Annexe 8.A. Les simulations correspondantes sur $2000\ s$ sont données dans les Figures **8.2** et **8.3**. Les distributions cellulaires sont données en pourcentage.

Même si la fonction F décrivant le flux sanguin est une fonction en créneaux, presque toutes les concentrations semblent tendre vers un état d'équilibre. La concentration en glucose sanguin est significativement plus importante que les autres concentrations en glucose (plus de quatre fois plus importante). A l'opposée, la concentration en lactate sanguin est significativement plus basse que les autres concentrations en lactate. La distribution des cellules semble se stabiliser sur 65 % d'astrocytes pour 35 % de neurones ce qui est pertinent avec les proportions données dans la littérature [69].

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

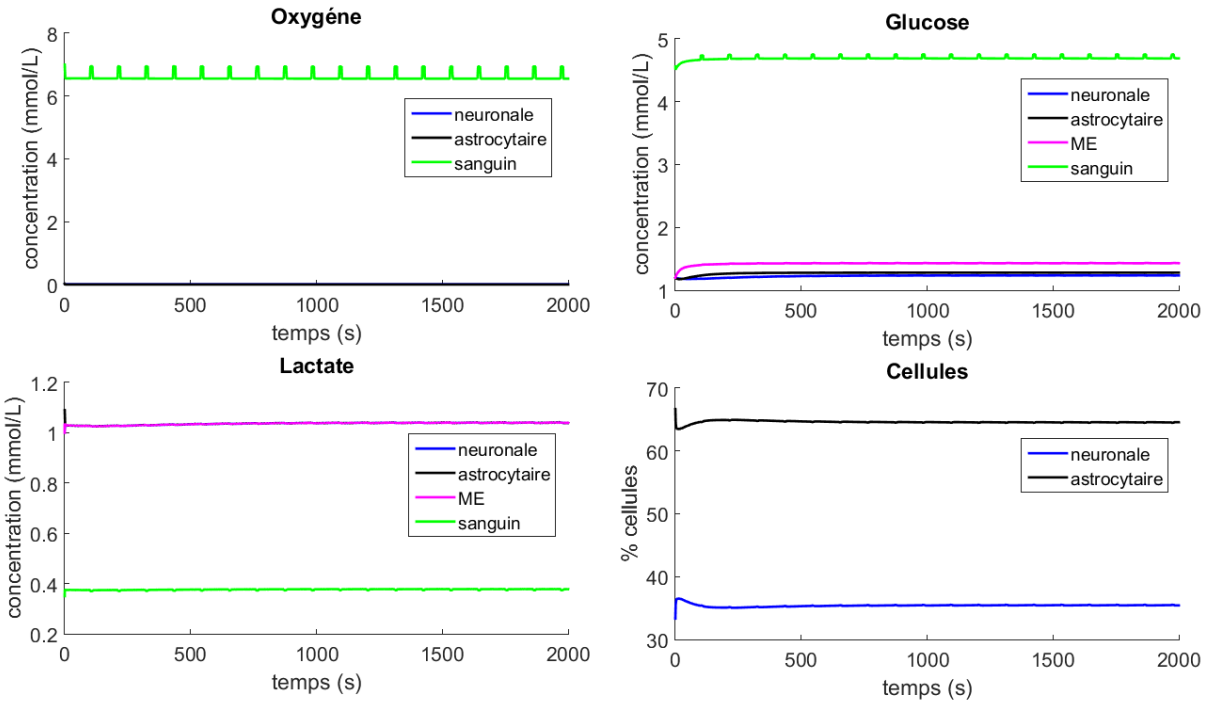


Figure 8.2 – Trajectoires obtenues par simulation. De haut en bas et de gauche à droite, trajectoires des concentrations en oxygène, trajectoires des concentrations en glucose, trajectoires des concentrations en lactate, évolutions en temps des distributions cellulaires. Code couleur : bleu (neurone), noir (astrocyte), violet (ME : milieu extracellulaire) et vert (capillaires).

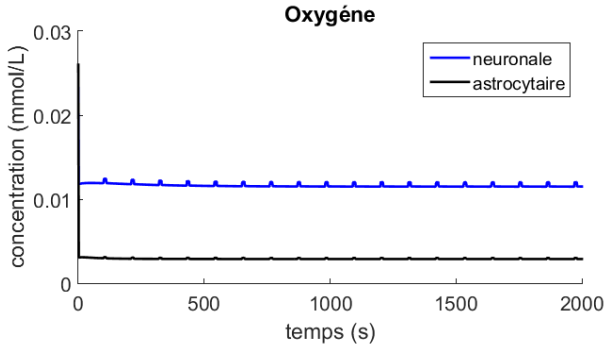


Figure 8.3 – Zoom sur l'évolution en temps des concentrations en oxygène. Code couleur : bleu (neurone) et noir (astrocyte).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Variable	Review d'Aubert *et al* [12]	Aubert *et al* [10]	Calvetti *et al* [30]	Etat asymptotique
O_n	0.0046 $\rightarrow$ 0.0478	0.026	0.001 $\rightarrow$ 0.03	0.012
O_a	0.0046 $\rightarrow$ 0.0478	0.026	0.005 $\rightarrow$ 0.03	0.0029
O_c	7.01	7.00	6.4 $\rightarrow$ 7.0	6.56
G_n	1.20	1.20	0.4 $\rightarrow$ 1.2	1.23
G_a	1.20	1.20	0.1 $\rightarrow$ 0.7	1.28
G_e	$\varnothing$	1.20	0.4 $\rightarrow$ 1.2	1.43
G_c	4.56	4.56	4.3 $\rightarrow$ 4.6	4.69
L_n	2.9	1.00	1.1 $\rightarrow$ 2.2	1.04
L_a	2.9	1.09	1.1 $\rightarrow$ 2.2	1.04
L_e	$\varnothing$	1.00	1.1 $\rightarrow$ 2.2	1.04
L_c	1.0	0.35	1.1 $\rightarrow$ 1.8	0.38

Tableau 8.2 – Comparaison entre les concentrations (mM) données par la littérature [12, 10, 30] et l'état d'équilibre visuel donné par notre modèle à $t = 2000$ s.

Aubert *et al*. ont proposé une revue de la littérature à propos de la plupart des variables présentes dans notre modèle [12]. Aubert et Costalat ont également proposé un modèle mathématique pour le suivi du métabolisme énergétique [10]. Leur modèle possède 20 variables et plus de 75 paramètres, prenant en compte d'autres molécules comme le sodium ou la phosphocréatine. Calvetti *et al*. ont proposé un autre modèle sur les mêmes dynamiques mais plus complexe en 2018 [30]. Leur modèle possède plus de 20 variables et plus de 70 paramètres, prenant en compte l'électrophysiologie. De ce que nous savons aucune étude mathématique de ces modèles n'a été faite. Notre modèle possède 17 variables et 47 paramètres, prenant aussi en compte les populations cellulaires cérébrales. Lorsque comparé aux modèles d'Aubert *et al*. et de Calvetti *et al*., il donne des résultats cohérents (cf Tableau **8.2**). La plupart des variables exhibent des variaions cohérentes avec celles observées dans un cerveau sain. Nous présentons donc les dynamiques énergétiques dans le cerveau avec un modèle plus accessible mais donnant des résultats similaires.

8.3.2 Cerveau présentant un gliome

Dans cette section nous allons décrire l'évolution des différents flux énergétiques dans un cerveau présentant un gliome. Nous nous basons sur les paramètres déjà utilisés et présentés en Annexe 8.A, ajoutant ceux relatifs à l'évolution d'une tumeur. Les simulations correspondantes sur 2000 s sont données dans les Figures **8.4**, **8.5** et **8.6**. Le Tableau **8.3** compare les états asymptotiques des concentrations énergétiques obtenues pour des cerveaux sains d'une part et gliomateux d'autre part.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

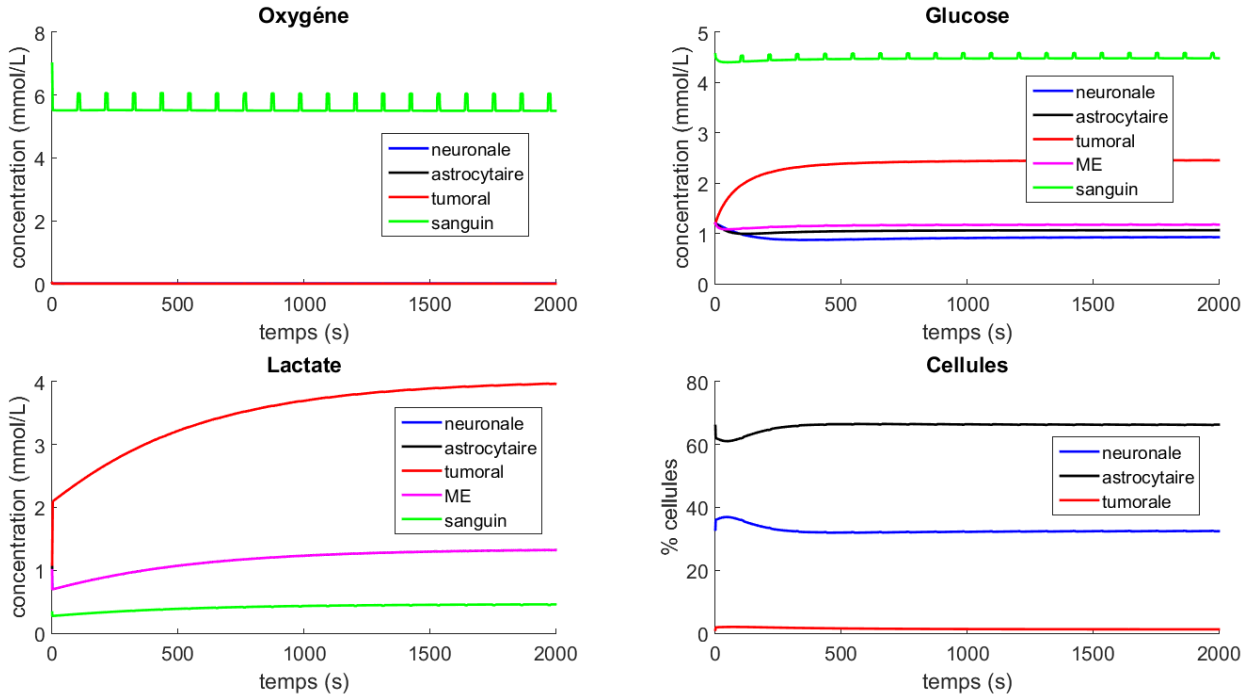


Figure 8.4 – Trajectoires obtenues par simulation. De haut en bas et de gauche à droite, trajectoires des concentrations en oxygène, trajectoires des concentrations en glucose, trajectoires des concentrations en lactate, évolutions en temps des distributions cellulaires. Code couleur : bleu (neurone), noir (astrocyte), rouge (gliome), violet (ME : milieu extracellulaire) et vert (capillaires).

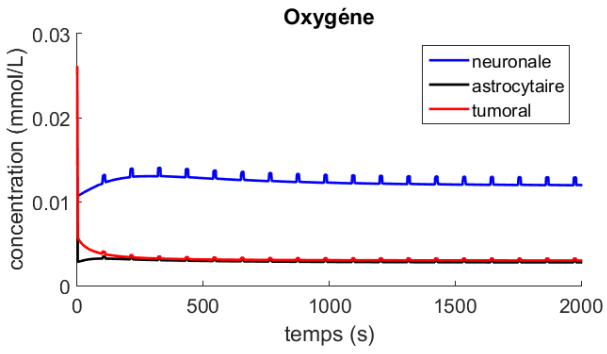


Figure 8.5 – Zoom sur l'évolution en temps des concentrations en oxygène. Code couleur : bleu (neurone) et noir (astrocyte), rouge (gliome).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

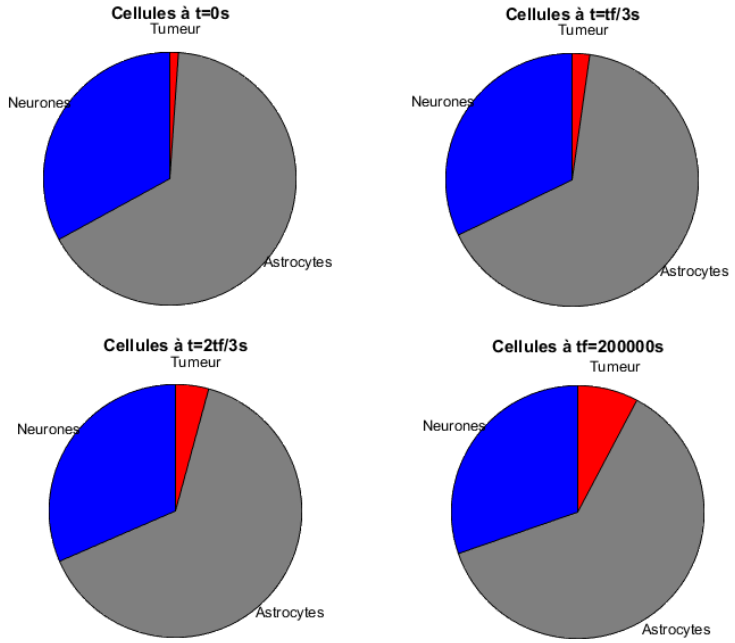
Variable	Cerveau sain	Cerveau gliomateux
O_n	0.012	0.012
O_a	0.0029	0.0028
O_c	6.56	5.50
G_n	1.23	0.92
G_a	1.28	1.06
G_e	1.43	1.17
G_c	4.69	4.48
L_n	1.04	1.32
L_a	1.04	1.32
L_e	1.04	3.97
L_c	0.38	0.49

Tableau 8.3 – Comparaison entre les concentrations asymptotiques obtenues par la modélisation d'un cerveau sain d'une part et gliomateux d'autre part pour $t = 2000$ s.

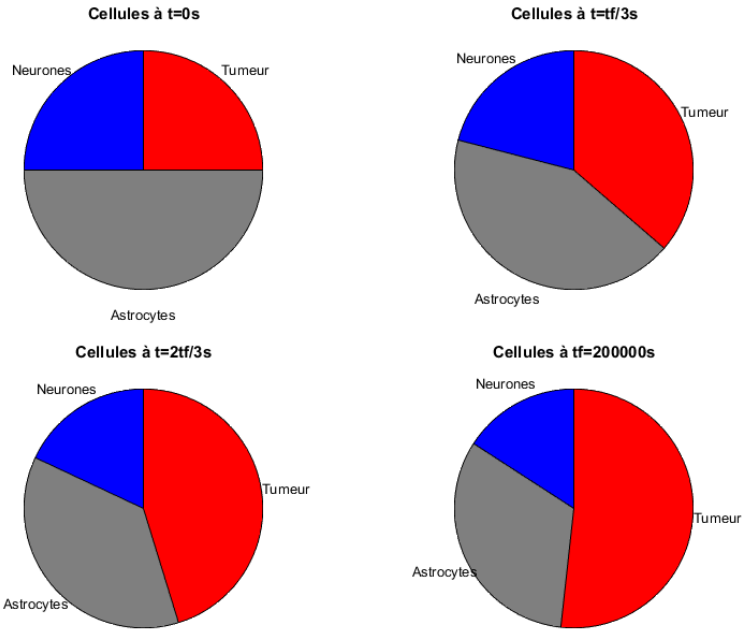
Les concentrations en oxygène ne semblent pas réellement impactées par l'existence d'une tumeur. Les concentrations en glucose sont légèrement plus faibles que celles du cerveau sain. La concentration en glucose du gliome est deux fois plus haute que celle de l'astrocyte. Le lactate semble être le substrat le plus impacté par la présence d'un gliome. Dans le gliome sa concentration est quatre fois plus élevée que dans l'astrocyte en $2000s$. Les concentrations en lactate des autres compartiments sont plus élevées que celles obtenues dans un cerveau sain. En particulier la concentration en lactate extracellulaire est quatre fois plus élevée que celle obtenue dans un cerveau sain en $2000s$ (cf Tableau **8.3**). La distribution cellulaire à plusieurs temps est donnée dans la Figure **8.6**.

Suivant la remarque 8.5, nous avons ici choisi une valeur de α_g importante pour que l'évolution tumorale soit visible pour des simulations de courte durée. Ce choix peut être lié à une tumeur particulièrement agressive. Chaque tumeur possède une évolution différente aussi les paramètres utilisés devront être ajustés pour chacune d'entre elles pour assurer des descriptions et prédictions adaptées des dynamiques tumorales.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.



(a) Nouveau gliome.



(b) Gliome bien établi.

Figure 8.6 – Diagrammes circulaires des distributions cellulaires à différents temps. Pour chaque sous figure on a de haut en bas et de gauche à droite, t=0 s, t$\simeq$ 66666 s, t$\simeq$ 133333 s et t$=$ 200000 s. Code couleur : bleu (neurone), noir (astrocyte), rouge (gliome). Le gliome nouvellement formé (a) et le gliome bien établi (b) grossissent au détriment des autres populations cellulaires neuronales.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.3.3 Cerveau présentant un gliome adaptatif

Les gliomes possèdent des demandes énergétiques importantes mais ils peuvent aussi modifier leur gestion des substrats pour augmenter l'énergie résultante. Ainsi, en particulier, deux sous-populations gliomateuses ont été mises en avant avec différents usages du lactate. Alors que les cellules gliomateuses en hypoxie, c'est-à-dire mal oxygénées, produisent plus de lactate que des cellules normales, les cellules gliomateuses assez oxygénées consomment activement ce lactate pour soutenir leur activité et leur croissance [55, 135]. Le phénomène biologique peut être pris en compte dans notre modèle comme suit.

Pour prendre en compte cette adaptation, on peut réécrire β_g et γ_g comme des fonctions dépendantes de la concentration en oxygène gliomateux O_g. De cette manière l'utilisation des substrats dépend de la quantité d'oxygène disponible dans le gliome. De plus, comme les cellules gliomateuses sont généralement issues d'astrocyte, on peut prendre les paramètres de gestion énergétique des astrocytes comme des valeurs de référence. Ainsi on pose,

$$\gamma_g(O_g(t)) =: (\beta_a + \gamma_a)\frac{O_g(t)}{O_g(t) + O_g^*}, \tag{8.42}$$

$$\beta_g(O_g(t)) =: (\beta_a + \gamma_a)(1 - \frac{O_g(t)}{O_g(t) + O_g^*}), \tag{8.43}$$

où O_g^* est la valeur limite telle que, pour $O_g \geqslant O_g^*$, les cellules gliomateuses sont bien oxygénées et consomment le lactate comme voie énergétique préférentielle alors que pour $O_g \leqslant O_g^*$, les cellules gliomateuses sont trop peu oxygénées et elles favorisent la transformation de glucose en lactate. On a ainsi,

$$0 \leqslant \gamma_g(O_g(t)), \beta_g(O_g(t)) \leqslant \beta_a + \gamma_a.$$

L'analyse mathématique proposée plus haut (existence de bornes pour les solutions) a la même structure. Cependant on ne peut plus assurer le caractère lipschitzien aussi on ne peut plus assurer l'unicité des solutions.

On souligne que,

$$\gamma_g(O_g(t)) + \beta_g(O_g(t)) = \beta_a + \gamma_a,$$

montrant que ces fonctions sont liées afin d'optimiser la prise en substrat globale. Plus les cellules gliomateuses sont bien oxygénées, plus leur voie métabolique est optimisée et donc plus elles produisent d'énergie pour soutenir leur propre croissance en négligeant les voies énergétiques moins efficaces.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On propose différentes simulations obtenues avec des γ_g et β_g donnés par le système (8.42)-(8.43) pour différentes valeurs de O_g^*. Les autres paramètres sont issus de l'Annexe 8.A. Les résultats sont donnés dans la Figure **8.7**.

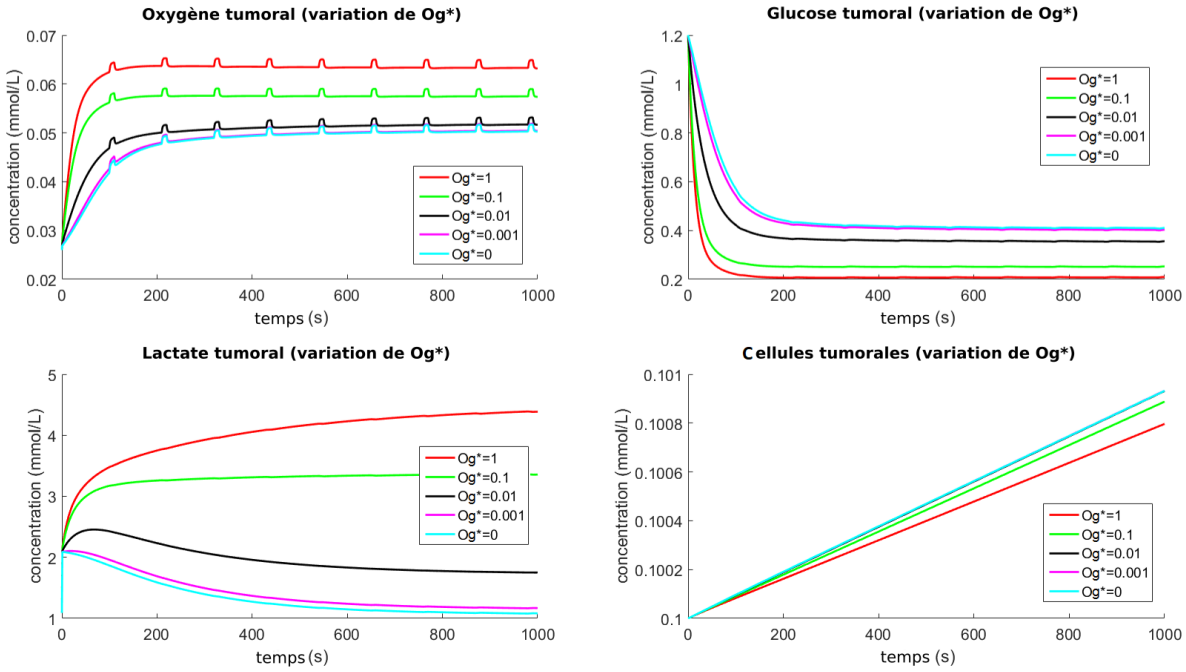


Figure 8.7 – Trajectoires obtenues par simulation. En haut à gauche évolution de la concentration d'oxygène du gliome, en haut à droite évolution de la concentration en glucose du gliome, en bas à gauche évolution de la concentration en lactate du gliome, en bas à droite évolution de la population gliomateuse. Il existe une valeur optimale de O_g^*.

Pour les solutions avec la plus grande valeur de O_g^* (1 mM), les cellules gliomateuses proposent les concentrations en oxygène et en lactate les plus élevées et les concentrations en glucose les plus faibles. Pour la valeur de O_g^* la plus faible (0 mM), les cellules gliomateuses proposent les concentrations en oxygène et en lactate les plus faibles mais les plus hautes concentrations en glucose. Cela semble cohérent avec le fait que plus la concentration O_g^* est élevée, plus les cellules gliomateuses préfèrent convertir le glucose en lactate plutôt que d'utiliser le lactate comme source d'énergie. Ces simulations soulignent la capacité qu'ont les gliomes à s'adapter à la quantité d'oxygène disponible pour mieux s'adapter aux conditions du milieu.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

8.4 Conclusion de l'étude

Dans ce chapitre nous avons présenté un modèle pour le suivi et la description des flux en substrats dans un cerveau sain d'une part et un cerveau gliomateux d'autre part. Ce modèle présente cinq compartiments : neurones, astrocytes, tumeur, espace extracellulaire et capillaire sanguin. Dans ce modèle nous considérons des échanges en glucose, lactate et oxygène. Les échanges en substrats entre compartiments suivent des lois de type symport. L'analyse de ce modèle nous permet de montrer existence, unicité et positivité des solutions. Les simulations de ce modèle donnent des résultats consistants avec la littérature.

Les prédictions données par ce modèle sont cohérentes avec celles de la littérature [10, 30]. Le modèle en lui-même est plus accessible mathématiquement que ceux avec lesquels il a été comparé : moins de fonctions impliquées, pas d'exponentielle ou de puissance, *etc*. L'analyse mathématique assure la pertinence de l'approche et des hypothèses de travail et nous aide à comprendre les mécaniques impliquées dans une telle dynamique. Certaines limitations dans l'épuration du lactate ont été mises en évidence, limitations qui pourraient expliquer son accumulation dans les cellules gliomateuses. Les liens entre croissance tumorale incontrôlée et accumulation du lactate ont aussi été soulignés, mettant en avant le rôle particulier du lactate.

Nous avons aussi mis en avant la capacité du gliome à s'adapter à son environnement nutritif et en quoi cela favorisait sa croissance au détriment des cellules saines. Ces facultés cellulaires peuvent être liées au grade de la tumeur nous permettant à la fois de les distinguer mais ouvrant également des possibilités thérapeutiques en se basant sur des données issues de la SRM.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Annexe 8.A : Paramètre pour les simulations

Les conditions initiales choisies pour ces simulations proviennent des travaux d'Aubert *et al.* [10]. La valeur des paramètres principaux est donnée dans les tableaux **8.4**,**8.5** et **8.6** (respectivement les paramètres liés à l'oxygène, au glucose et au lactate). La fonction F est une fonction en créneaux avec une valeur maximale de 0.048 s^{-1} (d'une durée de 10 s) et une valeur minimale de 0.036 s^{-1} (d'une durée de 100 s). Elle représente le flux sanguin cérébral [12, 10, 76].

Paramètre	Valeur	Unité	Références
H_u	8.6	mmoL $\times$ L^{-1}	[145, 12, 10, 76]
S_u	0.0361	mmoL $\times$ L^{-1}	[145, 12, 10, 76]
n_u	2.73	1	[145, 12, 10, 76]
c_u	20.14	mmoL $\times$ L^{-1}	Ajustement quadratique
$\mu_{n,c}$	0.779	s^{-1}	[76]
$\mu_{a,c}$	0.104	s^{-1}	[76]
O_r	8.34	mmoL $\times$ L^{-1}	[12, 10, 76]

Tableau 8.4 – Paramètres liés à l'oxygène.

Les paramètres pour l'oxygène se basent sur les travaux de Valabregue *et al.* [145] et de Aubert *et al.* [10]. L'ajustement quadratique est expliqué dans le texte principal.

Paramètre	Valeur	Unité	Références
p_n	8	mmoL $\times$ L^{-1}	[10, 76, 57]
p_a	3	mmoL $\times$ L^{-1}	[57]
p_e	3	mmoL $\times$ L^{-1}	[57]
p_c	8	mmoL $\times$ L^{-1}	[10, 76, 57]
$\rho_{n,e}$	0.041	mmoL $\times$ L^{-1} $\times$ s^{-1}	[76, 57]
$\rho_{a,e}$	0.147	mmoL $\times$ L^{-1} $\times$ s^{-1}	[76, 57]
$\rho_{e,c}$	0.239	mmoL $\times$ L^{-1} $\times$ s^{-1}	[76, 57]
G_r	4.8	mmoL $\times$ L^{-1}	[12, 10, 76]

Tableau 8.5 – Paramètres liés au glucose.

Les paramètres liés au glucose proviennent des travaux de Jolivet *et al.* et Aubert *et al.* [76, 10]. Les valeurs choisies sont cohérentes avec la littérature.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Paramètre	Valeur	Unité	Références
k_n	2.5	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1}$	[76, 1]
k_a	2.5	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1}$	[76, 1]
k_e	2.5	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1}$	[76, 1]
k_c	0.95	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1}$	[10, 1]
$\kappa_{n,a}$	0.5	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	ANLS
$\kappa_{n,e}$	24.3	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	[76]
$\kappa_{a,e}$	106.1	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	[76]
$\kappa_{a,c}$	0.00243	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	[76]
$\kappa_{e,c}$	0.25	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$	[76]
L_r	0.313	$\text{mmoL} \times \text{L}^{-1}$	[12, 10, 76]

Tableau 8.6 – Paramètres liés au lactate.

Les paramètres liés au lactate proviennent également des travaux de Jolivet *et al.* et Aubert *et al.* [76, 10]. La valeur pour le taux de transport maximal de lactate entre astrocyte et neurone ($\rho n, a$) a été choisie arbitrairement.

De plus chaque tumeur propose des mécanismes différents d'utilisation des substrats. Les gliomes sont généralement formés *ad initio* de cellules astrocytaires dégénérées. Ainsi nous choisissons arbitrairement de garder les mêmes taux de transport maximaux pour l'astrocyte et la tumeur. On a ainsi,

$$\mu_{c,g} = \mu_{c,a} = 0.104\,\text{s}^{-1}, \qquad \rho_{e,g} = \rho_{e,a} = 0.147\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}\times\text{s}^{-1},$$
$$\kappa_{g,n} = \kappa_{a,n} = 0.5\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}\times\text{s}^{-1}, \qquad \kappa_{g,e} = \kappa_{a,e} = 106.1\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}\times\text{s}^{-1},$$
$$\kappa_{g,c} = \kappa_{a,c} = 0.00243\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}\times\text{s}^{-1}.$$

Nous souhaitons également prendre en compte le fait que la tumeur est plus efficace pour importer des substrats, on choisit arbitrairement de prendre les constantes de Michaelis-Mentens reliées comme trois fois plus élevées que celles des astrocytes. On a donc,

$$p_g = 3 \times p_a = 9\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}, \qquad k_g = 3 \times k_a = 7.5\text{mmoL}\times\text{L}^{-1}.$$

Finalement les taux de consommation des différents compartiments sont choisis arbitrairement en gardant en tête que les astrocytes importent plus facilement du glucose et le convertissent en lactate plus facilement que les neurones. Au contraire, les neurones préfèrent importer du lactate pour le convertir en énergie.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 9

Cycle glutamate/glutamine

Résumé

Dans ce chapitre nous allons étudier un modèle proposant un suivi du cycle glutamate/glutamine entre un astrocyte et un neurone. Nous présenterons une modélisation basée sur les flux en glutamate et glutamine et comprenant un retard. La présence de ce retard nous impose l'étude de deux systèmes d'équations différentielles. Pour ces deux systèmes de cinq variables, nous proposerons une étude analytique et des simulations.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication,

— Perrillat-Mercerot A., Bourmeyster N., Guillevin C., Miranville A. and Guillevin R. (2019). *Analyse of a mathematical model for the glutamate/glutamine cycle*, Bulletin of Mathematical Biology, 81(10), 4251-4270. [C4].

Contenu succinct

9.1 Présentation 158
9.2 Etude analytique 161
9.3 Simulations 171
9.4 Conclusion de l'étude 177

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

9.1 Présentation

Glutamate et glutamine possèdent un rôle central dans le transport de l'information cérébrale. Alors que le glutamate est le principal neurotransmetteur, la glutamine, son précurseur, est particulièrement présente dans les astrocytes et peut être exportée vers les neurones. Dans le cycle qu'ils forment entre neurones et astrocytes, seulement 20 % - 25 % du flux en glutamine est nouvellement synthétisé. Le reste provient d'un recyclage [71]. Lorsque quantifiés, ces métabolites montrent des variations importantes en fonction des techniques utilisées ou de la partie du cerveau étudiée, la modélisation peut alors être un outil efficace pour comprendre ces flux.

Le modèle que nous présentons ici est une approche simplifiée des flux en glutamate et glutamine entre un astrocyte et un neurone. Il est proposé *in vitro*. Il est supposé clos avec des flux de gain et de perte qui se compensent en chaque temps.

On note A_n (respectivement I_n) la concentration en glutamate (respectivement glutamine) dans le neurone. De la même manière on note A_a et I_a les concentrations en glutamate et glutamine astrocytaires. Finalement A_e désigne la concentration en glutamate extracellulaire au niveau synaptique. Ces concentrations sont données en millimolaires (mM).

Le glutamate peut être transformé en glutamine et inversement suivant la relation :

$$\text{Glutamate} + NH_3 \underset{\substack{\text{NADPH} \\ G_a S}}{\overset{\substack{G_i S \\ \text{ATP}}}{\rightleftharpoons}} \text{Glutamine}.$$

On suppose ici que la concentration en NH_3 est suffisante dans le cerveau pour ne pas être décrite dans ce modèle. On pourra donc supposer que glutamate et glutamine représentent presque la même molécule.

Quand il n'y a pas eu de stimulation depuis longtemps, le glutamate est stocké dans le bouton synaptique au niveau du neurone pré-synaptique. On parle de concentration en glutamate neuronal A_n. Lors d'une stimulation, une impulsion électrique (notée f) traverse le neurone jusqu'au bouton synaptique et provoque la fusion des vésicules avec la paroi. Cette fusion libère du glutamate dans le milieu extracellulaire synaptique. On suppose que la fonction f est continue ce qui est pertinent à la fois biologiquement mais aussi pour l'analyse mathématique.

Cette concentration en glutamate extracellulaire A_e stimule le neurone post-synaptique pendant un temps donné τ pour relayer le signal. La majeur partie du glutamate extracellulaire est ensuite pris par l'astrocyte adjacent et devient du glutamate astrocytaire A_a. Une autre part du glutamate extracellulaire retourne dans le neurone sous forme de glutamate neuronal A_n.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Il existe une petite perte en glutamate au niveau synaptique car ce dernier peut également être transféré à d'autres astrocytes ou être purgé par la microglie. On note $\beta_1 \in (0,1]$ la proportion de glutamate extracellulaire qui retourne dans le neurone et $\beta_2 \in (0,1]$ celle qui est prise par l'astrocyte ou instantanément recrée par l'astrocyte [71]. Une perte existant au niveau synaptique on a $\beta_1 + \beta_2 \leqslant 1$, cette somme vaut presque 1. La plus grande part de glutamate extracellulaire (plus de 80 %) étant prise par l'astrocyte, on a $\beta_2 \gg \beta_1$.

Dans l'astrocyte, le glutamate A_a est lentement transformé en glutamine I_a avec une vitesse de conversion t_a grâce à la glutamine synthase. Le glutamate perdu dans le milieu extracellulaire est instantanément remplacé grâce à une prise astrocytaire en glutamine provenant du sang ou d'autres apports. On note cette fonction d'apport $input$ [71]. Il existe ensuite un transport de glutamine de type symport de l'astrocyte au neurone. Comme présenté dans le chapitre 7, ce terme non-linéaire dépend du taux de transport maximal $w > 0$ et de la constante de Michaelis-Menten adaptée ω_a.

Finalement, dans le neurone, la glutamine I_n est retransformée en glutamate A_n à un taux t_n et conservée dans les vésicules pré-synaptiques jusqu'à la prochaine demande [71].

Remarque 9.1

On peut supposer que l'ensemble du glutamate perdu au niveau synaptique est instantanément recréé sous forme de glutamine ou de glutamate astrocytaire (par exemple grâce à des échanges sanguins ou au cycle de Krebs). L'ensemble de la dynamique est alors obtenue en choisissant $\beta_2 = 1 - \beta_1$ dans le modèle. Un cas plus général serait donné par $\beta_1, \beta_2 \in (0,1]$. Ce point est une simplification du modèle pouvant être limitante pour son application aux cas pathologiques.

Finalement nous avons les équations aux dérivées ordinaires avec retard suivantes pour $t \in \mathbb{R}^+$, $t \geqslant \tau$,

$$A_n'(t) = t_n I_n(t) - f(t)A_n(t) + \beta_1 f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.1}$$
$$A_e'(t) = f(t)A_n(t) - f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.2}$$
$$A_a'(t) = \beta_2 f(t-\tau)A_n(t-\tau) - t_a A_a(t), \tag{9.3}$$
$$I_a'(t) = t_a A_a(t) - w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} + Input(t), \tag{9.4}$$
$$I_n'(t) = w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} - t_n I_n(t). \tag{9.5}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La condition initiale est donnée par,

$$(A_n(0), A_e(0), A_a(0), I_a(0), I_n(0)) = (\bar{A}_n, \bar{A}_e, \bar{A}_a, \bar{I}_n, \bar{I}_a) \in (\mathbb{R}^+)^5,$$

et on assume que $\bar{A}_e = 0$, c'est-à-dire que le système est initialement au repos. Le schéma présenté en Figure **9.1** résume cette dynamique.

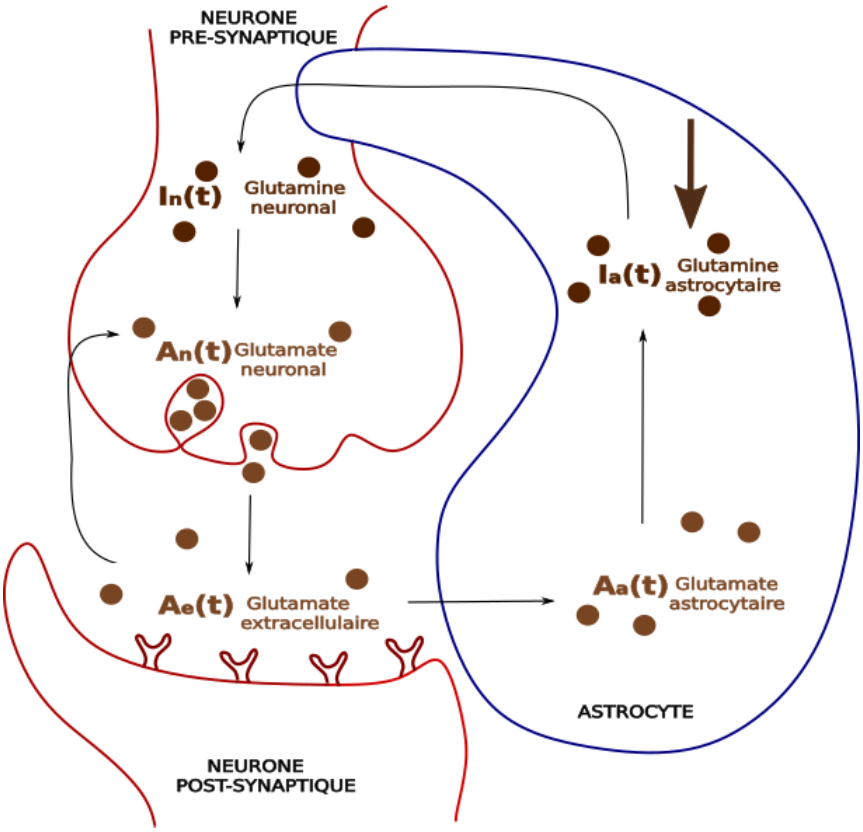


Figure 9.1 – Schéma de la dynamique du modèle pour le cycle glutamate/glutamine entre un astrocyte et un neurone. On retrouve un cotransport de glutamine entre astrocyte et neurone, des conversions de glutamate en glutamine et inversement, et un passage de la stimulation dans le neurone post-synaptique amenant un retard. Les notations et interactions sont expliquées dans le texte.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 9.2

Sachant qu'il existe un temps τ durant lequel le glutamate reste dans l'espace extracellulaire pour stimuler le neurone post-synaptique, cela induit un délai mathématique. A cause de ce délai, le système comme présenté ci-dessus n'est pas valable pour $t < \tau$. Pour $t < \tau$, on propose donc un système équivalent dans lequel les parties retardées ne sont pas prises en compte, ainsi, pour $t \in \mathbb{R}^+, t \leqslant \tau$ on a,

$$\begin{aligned}
A_n'(t) &= t_n I_n(t) - f(t)A_n(t),\\
A_e'(t) &= f(t)A_n(t),\\
A_a'(t) &= -t_a A_a(t),\\
I_a'(t) &= t_a A_a(t) - w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a},\\
I_n'(t) &= w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} - t_n I_n(t).
\end{aligned}$$

9.2 Etude analytique

En accord avec les hypothèses précédentes, on assume que la concentration totale de la somme du gutamate et de la glutamine donnée dans le problème est constante au cours du temps. En effet des variations importantes de cette somme ou des ratios peut être un indicateur de lésions cérébrales [86, 71, 152]. On note Q la somme de toutes les concentrations en glutamate ou glutamine impliquées dans le modèle. On a alors $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$Q(t) = A_n(t) + A_e(t) + A_a(t) + I_a(t) + I_n(t),$$

tel que,

$$Q(0) = \bar{A}_n + \bar{A}_e + \bar{A}_a + \bar{I}_n + \bar{I}_a,$$

ce qui implique,

$$\begin{aligned}
A_n(t) + A_e(t) + A_a(t) + I_a(t) + I_n(t) &= Q,\\
&= \bar{A}_n + \bar{A}_e + \bar{A}_a + \bar{I}_n + \bar{I}_a.
\end{aligned} \tag{9.6}$$

En dérivant on obtient d'une part $\forall t \in \mathbb{R}^+, t \geqslant \tau$,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

$$A'_n(t) + A'_e(t) + A'_a(t) + I'_a(t) + I'_n(t) = 0,$$

et d'autre part, grâce à (9.2)-(9.5),

$$\begin{aligned} A'_n(t) + A'_e(t) + A'_a(t) + I'_a(t) + I'_n(t) =& input(t) - f(t-\tau)A_n(t_\tau) \\ &+ (\beta_1 + \beta_2) f(t-\tau) An(t-\tau). \end{aligned}$$

Ainsi $\forall t \in \mathbb{R}^+$,

$$input(t) = (1 - \beta_1 - \beta_2) f(t-\tau) A_n(t-\tau). \tag{9.7}$$

Remarque 9.3

Pour $t < \tau$ ce résultat lié à la conservation de la matière est toujours vérifié pour le système initial ne présentant pas les termes avec retard.

On réécrit ainsi le système (9.2)-(9.5), pour $t \in \mathbb{R}^+, t \geqslant \tau$,

$$A'_n(t) = t_n I_n(t) - f(t)A_n(t) + \beta_1 f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.8}$$
$$A'_e(t) = f(t)A_n(t) - f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.9}$$
$$A'_a(t) = \beta_2 f(t-\tau)A_n(t-\tau) - t_a A_a(t), \tag{9.10}$$
$$I'_a(t) = t_a A_a(t) - w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} + (1 - \beta_1 - \beta_2) f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.11}$$
$$I'_n(t) = w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} - t_n I_n(t), \tag{9.12}$$

avec le système initial pour $t \in \mathbb{R}^+, t \leqslant \tau$,

$$A'_n(t) = t_n I_n(t) - f(t)A_n(t), \tag{9.13}$$
$$A'_e(t) = f(t)A_n(t), \tag{9.14}$$
$$A'_a(t) = -t_a A_a(t), \tag{9.15}$$
$$I'_a(t) = t_a A_a(t) - w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a}, \tag{9.16}$$
$$I'_n(t) = w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} - t_n I_n(t). \tag{9.17}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On garde la condition initiale,

$$(A_n(0), A_e(0), A_a(0), I_a(0), I_n(0)) = (\bar{A}_n, \bar{A}_e = 0, \bar{A}_a, \bar{I}_n, \bar{I}_a) \in (\mathbb{R}^+)^5.$$

..

On peut de plus réécrire la concentration en glutamate extracellulaire A_e comme l'évaluation des variations de la fonction $f \times A_n$ entre les temps $t - \tau$ et t.

9.2.1 Existence, unicité et positivité des solutions du système (9.13)-(9.17)

Proposition 9.1

Le système d'EDO (9.13)-(9.17) admet une unique solution pour $t \in [0, \tau]$. De plus, les solutions sont toutes positives et possèdent une borne supérieure.

Démonstration :

Le système (9.13)-(9.17) est quasi-défini positif. Ainsi les solutions obtenues avec des conditions initiales $(\bar{A}_n, \bar{A}_e, \bar{A}_a, \bar{I}_n, \bar{I}_a)$ positives, restent positives en chaque temps. Ainsi le terme en symport donné par $\forall t \in \mathbb{R}^+, t < \tau, w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a}$ est Lipschitz continu.

On définit $\forall t \in [0, \tau]$,

$$X(t) = (A_n(t), A_e(t), A_a(t), I_a(t), I_n(t)) = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5).$$

L'état initial est donné par $X(0) = \bar{X} = (\bar{A}_n, \bar{A}_e, \bar{A}_a, \bar{I}_n, \bar{I}_a)$ et, posant $F_1 : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^5 \longrightarrow \mathbb{R}^5$ tel que pour $X \in (\mathbb{R}^+)^5$ et $t \in \mathbb{R}^+$,

$$F_1(t, X) = \begin{pmatrix} t_n x_5 - f(t)x_1 \\ f(t)x_1 \\ -t_a x_3 \\ t_a x_3 - w\frac{x_4}{x_4+\omega_a} \\ w\frac{x_4}{x_4+\omega_a} - t_n x_5 \end{pmatrix},$$

ainsi on peut réécrire le système (9.13) - (9.17) par,

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = F_1(t, X(t)), \quad \text{pour } t \in (0, \tau), \\ X(0) = \bar{X}. \end{cases}$$

où F_1 est globalement lipschitzienne par rapport à sa seconde variable et localement lipschitzienne par rapport à sa première variable. On conclut finalement, grâce au théorème

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

de Cauchy-Lipschitz sur l'existence et l'unicité des solutions du système pour $\forall t \in \mathbb{R}^+$.

Etant donné que la fonction $F_1(t,.)$ est uniformément continue, on a $\lim_{t\to\tau^-} |X(t)| < +\infty$, et nous pouvons donc définir $X(\tau) = \lim_{t\to\tau^-} X(t)$.

Toutes les variables restent positives en tout temps $t \in (0,\tau)$. Ainsi,

$$A_n(t) + A_e(t) + A_a(t) + I_a(t) + I_n(t) = \bar{A}_n + \bar{A}_e + \bar{A}_a + \bar{I}_n + \bar{I}_a = Q,$$

implique que pour tout $t \in (0,\tau)$, chaque variable est bornée par,

$$Q = \bar{A}_n + \bar{A}_e + \bar{A}_a + \bar{I}_n + \bar{I}_a.$$

■

9.2.2 Bornes pour les solutions

Pour $t \in \mathbb{R}^+$ on démontre que la somme de toutes les variables est bornée impliquant que chaque variable est bornée.

Proposition 9.2

Sous les notations du chapitre et pour tout temps $t > \tau$, on a,

$$A_e(t) = \int_{t-\tau}^{t} f(s)A_n(s)ds = \int_0^{\tau} f(\sigma + t - \tau_i)A_n(\sigma + t - \tau_i)d\sigma.$$

Démonstration :
Pour $t = 0$ on a $A_e(0) = 0$ grâce à l'hypothèse faite sur la condition initiale. Pour tous les t entre 0 et τ, on a $A_e'(t) = f(t)A_n(t)$. On fixe $\tilde{t} \in (0,\tau]$ tel que, en intégrant entre 0 et $\tilde{t}$,

$$A_e(t) = A_e(0) + \int_0^{\tilde{t}} f(s)A_n(s)ds = \int_0^{\tilde{t}} f(s)A_n(s)ds.$$

La fonction A_e est continue. Ainsi $A_e(\tau) = \int_0^{\tau} f(s)A_n(s)ds$. Pour $t > \tau$ on a,

$$A_e'(t) = f(t)A_n(t) - f(t-\tau)A_n(t-\tau).$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En intégrant entre τ et $t \in \mathbb{R}^+$, on a, $t \leqslant \tau$,

$$\begin{aligned}
A_e(t) &= A_e(\tau) + \int_\tau^t f(s)A_n(s)ds - \int_\tau^t f(s-\tau)A_n(s-\tau)ds, \\
&= A_e(\tau) + \int_\tau^t f(s)A_n(s)ds - \int_0^{t-\tau} f(s)A_n(s)ds, \\
&= \int_0^\tau f(s)A_n(s)ds + \int_\tau^t f(s)A_n(s)ds - \int_0^{t-\tau} f(s)A_n(s)ds, \\
&= \int_0^t f(s)A_n(s)ds - \int_0^{t-\tau} f(s)A_n(s)ds, \\
&= \int_{t-\tau}^t f(s)A_n(s)ds.
\end{aligned}$$

L'autre partie de l'égalité s'obtient par changement de variable ($\theta = t - \tau - s$) ce qui termine la preuve. ■

On définit pour $t \geqslant \tau$,

$$A_n'(t) = t_n I_n(t) - f(t)A_n(t) + \beta_1 f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.18}$$

$$A_a'(t) = \beta_2 f(t-\tau)A_n(t-\tau) - t_a A_a(t), \tag{9.19}$$

$$I_a'(t) = t_a A_a(t) - w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} + (1-\beta_1-\beta_2)f(t-\tau)A_n(t-\tau), \tag{9.20}$$

$$I_n'(t) = w\frac{I_a(t)}{I_a(t)+\omega_a} - t_n I_n(t), \tag{9.21}$$

qui correspond au système (9.8)-(9.12) sans l'équation (9.10). On note l'équation additionnelle fournie par la proposition 9.2,

$$A_e(t) = \int_{t-\tau}^t f(s)A_n(s)ds.$$

Pour prouver que les solutions du système (9.18)-(9.21) restent dans $(\mathbb{R}^+)^5$ en tout temps positif, on utilise une méthode pas à pas :

- sur $[0,\tau]$ nous avons déjà montré que les solutions du système (9.13)-(9.17) restent positives en tout temps. Etant donné que les solutions sont continues en temps, elles ne peuvent être négatives lorsqu'évaluées en $t = \tau$,
- sur $[\tau, 2\tau]$, comme $t \in (\tau, 2\tau)$ implique $(t-\tau) \in (0,\tau)$ et comme la solution reste non-négative sur $[0,\tau]$ alors les termes possédant un retard du système (9.18)-(9.21) sont non-négatifs. Donc le système (9.18)-(9.21) évalué sur $[\tau, 2\tau]$ est quasi-défini positif. Etant donné que les solutions du systèmes sont non-négatives lorsqu'évaluées en τ, elles restent non-négatives lorsqu'évaluées sur $[\tau, 2\tau]$. De plus comme les solutions sont continues en temps, elles sont non-négatives quand évaluées en 2τ,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

- On utilise une procédure itérative, pour $n \in \mathbb{N}$ on suppose que les solutions du système (9.18)-(9.21) restent non-négatives sur $[0, n\tau]$. Ainsi le système (9.18)-(9.21) est quasi-défini positif sur $[n\tau, (n+1)\tau]$ et ses solutions restent non-négatives sur $[n\tau, (n+1)\tau]$.

Finalement, comme A_e est l'intégral d'un produit de deux fonctions non-négatives, il reste non-négatif en temps. Ainsi toutes les solutions sont non-négatives et donc,

$$A_n(t) + A_e(t) + A_a(t) + I_a(t) + I_n(t) = Q,$$

ce qui implique que pour tout $t \in (0, \tau)$ chaque variable est bornée par, $Q = \bar{A}_n + \bar{A}_e + \bar{A}_a + \bar{I}_n + \bar{I}_a$.

9.2.3 Existence et unicité des solutions

En utilisant le système (9.13)-(9.12) et sous les notations du chapitre, nous montrons que le système (9.8)-(9.12) possédant un retard admet une unique solution sur $(\tau, +\infty)$. Pour cela on note par,

$$Y(t) = (A_n(t), A_e(t), A_a(t), I_a(t), I_n(t)).$$

On note aussi $F_2 : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^5 \times \mathbb{R}^5 \longrightarrow \mathbb{R}^5$ tel que, pour $t \in \mathbb{R}_+$, $U = (u_1, u_2, u_3, u_4, u_5)$ et $V = (v_1, v_2, v_3, v_4, v_5)$ on a,

$$F_2(t, U, V) = \begin{pmatrix} t_n u_5 - f(t)u_1 + \beta_1 f(t-\tau)v_1 \\ f(t)u_1 - f(t-\tau)v_1 \\ -t_a u_3 + \beta_2 f(t-\tau)v_1 \\ t_a u_3 - w\frac{u_4}{u_4+\omega_a} + (1-\beta_1-\beta_2)f(t-\tau)v_1 \\ w\frac{u_4}{u_4+\omega_a} - t_n u_5 \end{pmatrix},$$

où les u_i $(i = 1, \cdots, 5)$ sont utilisés pour les termes évalués en t et les v_i $(i = 1, \cdots, 5)$ sont utilisés pour les termes possédant un retard. Ainsi,

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = F_2(t, Y(t), Y(t-\tau)), & \text{on } (\tau, +\infty), \\ Y(t) = X(t), & \text{on } [0, \tau]. \end{cases} \qquad (\mathscr{C}')$$

On utilise une méthode pas à pas, ainsi :

- sur $[0, \tau]$, nous avons déjà prouvé existence et unicité des solutions du système (9.8)-(9.12),
- sur $[\tau, 2\tau]$, on définit $\tilde{X} : (\tau, 2\tau) \longrightarrow \mathbb{R}^5$ tel que $\tilde{X}(t) = Y(t-\tau)$. On note aussi $H_1 : (\tau, 2\tau) \times \mathbb{R}^5 \longrightarrow \mathbb{R}^5$ telle que pour $t \in (\tau, 2\tau)$, $H_1(t, Y(t)) = F_2(t, Y(t), \tilde{X}(t))$. Ainsi, en

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

réécrivant $(\mathscr{C}')$ on a,

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = H_1(t, Y(t)), \quad \text{sur } (\tau, 2\tau), \\ Y(\tau) \text{ connu.} \end{cases} \tag{$\mathscr{C}'_1$}$$

Si $t \in (\tau, 2\tau)$ alors $(t-\tau) \in (0, \tau)$ et nous avons existence et unicité de $\tilde{X}$.

La fonction F_2 et la solution $\tilde{X}$ sont continues ce qui implique la continuité de H_1. Ainsi, en utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz, on obtient l'existence et l'unicité des solutions du système (9.8)-(9.12) sur $(\tau, 2\tau)$. On note encore cette solution Y. Comme avant $\lim_{t\to 2\tau^-} |Y(t)| < +\infty$, on peut définir $Y(2\tau) = \lim_{t\to 2\tau^-} Y(t)$,

- en utilisant une procédure itérative et pour $n \in \mathbb{N}$ on suppose que les solutions du système (9.8)-(9.12) existent et sont unique sur $[0, n\tau]$. On note $\tilde{X}_n : (n\tau, (n+1)\tau) \longrightarrow \mathbb{R}^5$ telle que $\tilde{X}_n(t) = Y(t-\tau)$. On définit également $H_n : (n\tau, (n+1)\tau) \times \mathbb{R}^5 \longrightarrow \mathbb{R}^5$ telle que pour $t \in (n\tau, (n+1)\tau)$, $H_n(t, Y(t)) = F_2(t, Y(t), \tilde{X}_n(t))$. Ainsi, en réécrivant $(\mathscr{C}')$ on a,

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = H_n(t, Y(t)), \quad \text{sur } (n\tau, (n+1)\tau), \\ Y(n\tau) \text{ connu.} \end{cases} \tag{$\mathscr{C}'_n$}$$

Ainsi le système (9.8)-(9.12) est un système d'EDO sur $[n\tau, (n+1)\tau]$ et ses solutions existent et sont uniques sur $[n\tau, (n+1)\tau]$. De manière similaire on définit $Y((n+1)\tau)$.

Finalement on a existence et unicité des solutions du système (9.8)-(9.12) sur $[\tau, +\infty)$.

9.2.4 Etat d'équilibre

Dans cette partie nous étudions le comportement asymptotique du système (9.8)-(9.12). On suppose que les besoins énergétiques se sont stabilisés tel que $f = f(t)$. On note tout état d'équilibre,

$$\tilde{X} = (\tilde{A}_n, \tilde{A}_e, \tilde{A}_a, \tilde{I}_a, \tilde{I}_n).$$

Ainsi, grâce au système (9.8)-(9.12) et à l'égalité (9.6) on a,

$$\begin{cases} \tilde{I}_n = \frac{(1-\beta_1)f}{t_n}\tilde{A}_n, \\ \tilde{A}_a = \frac{f\beta_2}{t_a}\tilde{A}_n, \\ \tilde{I}_a = \frac{(1-\beta_1)f\omega_a}{w-(1-\beta_1)f\tilde{A}_n}\tilde{A}_n, \\ \tilde{A}_e = f\tau\tilde{A}_n, \\ Q = \tilde{A}_n + \tilde{I}_n + \tilde{A}_a + \tilde{I}_a + \tilde{A}_e. \end{cases}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Pour avoir l'existence de cet état d'équilibre, on a alors besoin que l'équation $\tilde{A}_n < \tilde{A}_0 = \frac{w}{(1-\beta_1)f}$ soit vérifiée.

Remarque 9.4

On a $\beta_1 \ll \beta_2 < 1$, la valeur $\tilde{A}_0$ existe donc bien et est positive.

On en déduit,

$$\begin{aligned}
0 &= -\tilde{A_n}^2(1-\beta_1)f(t_nt_a + f\tau t_at_n + (1-\beta_1)ft_a + f\beta_2 t_n) - Qt_at_nw \\
&+ \tilde{A_n}(w(t_nt_a + (1-\beta_1)ft_a + f\beta_2 t_n + f\tau t_at_n) + (1-\beta_1)f\omega_a t_at_n + (1-\beta_1)fQt_at_n), \\
&=: -\alpha_1\tilde{A_n}^2 + \alpha_2\tilde{A_n} - \alpha_3 \\
&=: -(1-\beta_1)fc\tilde{A_n}^2 + (wc+k)\tilde{A_n} - Qwt_at_n,
\end{aligned}$$

avec,

$$\begin{cases}
c := t_nt_a + (1-\beta_1)ft_a + f\beta_2 t_n + f\tau t_at_n \\
k := (1-\beta_1)ft_at_n(\omega_a + Q), \\
\alpha_1 := (1-\beta_1)fc = (1-\beta_1)f(t_nt_a + (1-\beta_1)ft_a + ft_n\beta_2 + f\tau t_at_n), \\
\alpha_2 := wc + k = w(t_nt_a + (1-\beta_1)ft_a + ft_n\beta_2 + f\tau t_at_n) + (1-\beta_1)ft_at_n(\omega_a + Q), \\
\alpha_3 := Qwt_at_n.
\end{cases}$$

Ainsi,

$$\begin{aligned}
\Delta_n &:= \alpha_2^2 - 4\alpha_1\alpha_3, \\
&= (wc + (1-\beta_1)ft_at_n(\omega_a + Q))^2 - 4(1-\beta_1)fcQwt_at_n \\
&= (wc)^2 + ((1-\beta_1)\omega_at_at_nf)^2 + ((1-\beta_1)fQt_at_n)^2 + 2(1-\beta_1)^2\omega_at_a^2t_n^2f^2Q, \\
&+ 2(1-\beta_1)wc\omega_at_at_nf - 2(1-\beta_1)fct_at_nQw \\
&= (wc - (1-\beta_1)fQt_at_n)^2 + ((1-\beta_1)f\omega_at_at_n)^2 + 2(1-\beta_1)\omega_at_at_nf(Qt_at_n + wc) \\
&> 0,
\end{aligned}$$

nous avons donc deux racines. De plus,

$$\alpha_2^2 - \Delta_n = 4\alpha_1\alpha_3 = 4(1-\beta_1)fQt_at_ncw > 0.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Alors, les racines données par

$$\tilde{A_1} := \frac{wc + k - \sqrt{\Delta_n}}{2(1-\beta_1)fc}, \qquad \tilde{A_2} := \frac{wc + k + \sqrt{\Delta_n}}{2(1-\beta_1)fc},$$

restent positives, ainsi,

$$\begin{aligned}
\tilde{A_0} > \tilde{A_1} &\Leftrightarrow 2w\alpha_1 > f(1-\beta_1)(\alpha_2 - \sqrt{\Delta_n}), \\
&\Leftrightarrow \sqrt{\Delta_n} > k - wc, \\
&\Leftrightarrow \begin{cases} wc > k \text{ et } \sqrt{\Delta_n} \geqslant 0 > k - wc, \\ \text{ou } wc \leqslant k \text{ et } \Delta_n > (k-wc)^2. \end{cases}
\end{aligned}$$

Mais,

$$\begin{aligned}
&\Delta_n > ((1-\beta_1)t_a t_n(\omega_a + fQ) - wc)^2 \\
&\Leftrightarrow (wc + (1-\beta_1)t_a t_n(\omega_a + fQ))^2 - 4(1-\beta_1)fcQt_a t_n w > ((1-\beta_1)t_a t_n(\omega_a + fQ) - wc)^2, \\
&\Leftrightarrow 2(1-\beta_1)wct_a t_n(\omega_a + fQ) - 4(1-\beta_1)fcQwt_a t_n > -2(1-\beta_1)wct_a t_n(\omega_a + fQ), \\
&\Leftrightarrow (\omega_a + fQ) > fQ, \\
&\Leftrightarrow \omega_a > 0.
\end{aligned}$$

Et donc l'état d'équilibre donné par $\tilde{A_n} = \tilde{A_1}$ existe toujours.

Nous aimerions maintenant prouver que l'état d'équilibre donné par $\tilde{A_2}$ ne vérifie pas la condition $\tilde{A_2} < \tilde{A_0}$. En utilisant le même raisonnement on a,

$$\tilde{A_0} > \tilde{A_2} \Leftrightarrow \begin{cases} wc < k \text{ et } \sqrt{\Delta_n} \leqslant wc - k < 0, \\ \text{ou } wc \geqslant k \text{ et } \Delta_n < (k-wc)^2. \end{cases}$$

Aucune de ces conditions n'est vérifiable. L'état d'équilibre donné par $\tilde{A_n} = \tilde{A_2}$ n'est donc pas réaliste.

En conclusion la valeur $\tilde{A_n} = \tilde{A_1}$ définit tout l'état d'équilibre donné par,

$$E = (\tilde{A_1}, f\tau\tilde{A_1}, \frac{\beta_2 f}{t_a}\tilde{A_1}, \frac{(1-\beta_1)f\omega_a}{w - (1-\beta_1)f\tilde{A_1}}\tilde{A_1}, \frac{(1-\beta_1)f}{t_n}\tilde{A_1}),$$

avec $\tilde{A_1} = \frac{wc+k-\sqrt{(wc+k)^2 - 4(1-\beta_1)fcQwt_a t_n}}{2(1-\beta_1)fc}$. Cet état d'équilibre est unique.

Une petite perturbation de la solution peut impliquer une petite perturbation de la valeur Q et ainsi une modification de l'état d'équilibre. Il existe donc une infinité d'états d'équilibres

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

non-asymptotiquement stables. On s'attend à ce qu'une perturbation conservant la valeur de Q ne modifie pas l'équilibre.

La fonction f n'étant pas attendue comme constante, on peut aussi se demander l'impact des variations de f sur l'état d'équilibre calculé. La Figure **9.2** montre comment l'état d'équilibre varie lorsque la valeur du paramètre f change.

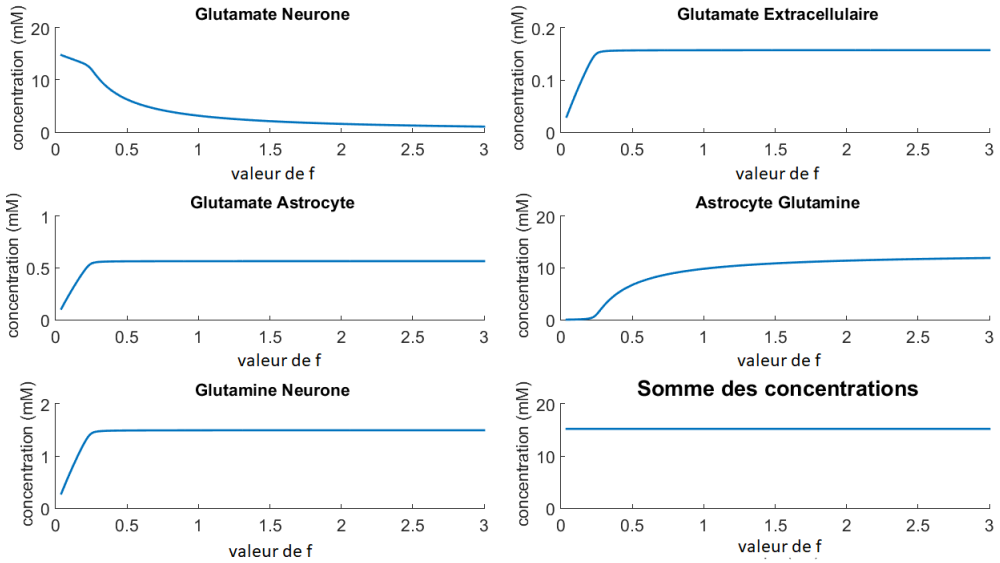


Figure 9.2 – Evolution de l'état d'équilibre des concentrations en fonction des variations du paramètre f. De gauche à droite et de haut en bas, glutamate neuronal, glutamate extracellulaire, glutamate astrocytaire, glutamine astrocytaire, glutamine neuronale, somme des concentrations.

On peut distinguer deux phases. Durant la première phase, la concentration en glutamate neuronal à l'équilibre diminue lorsque f augmente alors que les autres concentrations augmentent. Durant la seconde phase, l'état d'équilibre ne semble pas impacté par la valeur de f. Ainsi plus la demande donnée par l'impulsion f est importante, plus grande est la quantité de glutamate relâchée dans le milieu extracellulaire jusqu'à saturation.

Remarque 9.5

La question de la stabilité pour des sous-espaces où Q est fixé est posée.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

9.3 Simulations

Dans cette section nous allons effectuer des simulations du système (9.13)-(9.12). Toutes les simulations ont été réalisées sous Matlab grâce aux solveurs d'équation ODE45 et DDE23.

9.3.1 Valeurs de la littérature

Les valeurs reportées par la littérature en ce qui concerne les concentrations en glutamate et glutamine dans le cerveau sont très variables. La mesure de ces concentrations peut, entre autres, être impactée par la région cérébrale dans laquelle l'étude est effectuée. En effet certaines zones cérébrales sont plus stimulées que d'autres. Les résultats peuvent également varier en fonction de la méthode de mesure utilisée ou de l'âge du patient [77]. Dans la Table **9.1** nous donnons une liste non-exhaustive des concentrations en glutamate et glutamine reportées dans la littérature.

Glutamate			
Référence	Valeur typique (mM)	Méthode & Matériel	Localisation
Meldrum (2000) [103]	~ 100	*non-renseigné*	Neurones de mammifère (vésicule)
Featherstone (2008) [44]	~ 100	beaucoup (review)	Neurones de mammifère (vésicule)
Featherstone (2008) [44]	~ 10	beaucoup (review)	Neurones de mammifère
Lebon (2002) [86]	$0.2 \rightarrow 1.2$	SRM H^1 (2.1T)	Matière grise (astrocyte)
Gruetter (2001) [56]	0.004	*non-renseigné*	Espace extracellulaire
Featherstone (2008) [44]	$0.5 \rightarrow 5$	beaucoup (review)	Espace extracellulaire
Kaiser (2005) [77]	$5.58 \rightarrow 7.04$	SRM H^1 (4T)	Corona radiata
Kaiser (2005) [77]	$8.79 \rightarrow 10.37$	SRM H^1 (4T)	Cortex moteur

Glutamine			
Référence	Valeur typique (mM)	Méthode & Matériel	Localisation
Lebon (2002) [86]	$0.2 \rightarrow 1.2$	SRM H^1 (2.1T)	Mattière grise
Kaiser (2005) [77]	$0.48 \rightarrow 1.39$	SRM H^1 (4T)	Corona radiata
Kaiser (2005) [77]	$1.21 \rightarrow 2.29$	SRM H^1 (4T)	Cortex moteur

Ratio Glutamate / Glutamine			
Référence	Valeur typique (mM)	Méthode & Matériel	Localisation
Ottersen (1992) [113]	$0.7 \rightarrow 2.0$	Immunocytochimie	Cervelet du rat (cellule de Purkinje)
Ottersen (1992) [113]	$0.2 \rightarrow 0.7$	Immunocytochimie	Cervelet du rat (astrocyte)
Gruetter (2001) [56]	$2.3 \rightarrow 4.2$	SRM C^{13} (4T)	Cortex visuel

Tableau 9.1 – Liste non-exhaustive des concentrations en glutamate et glutamine dans le cerveau de mammifères reportées par la littérature (cerveau humain si non précisé). Dans les neurones, le glutamate est conservé dans les vésicules ce qui peut expliquer les disparités de mesure.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La plupart des articles ne donnent pas des valeurs absolues des concentrations mais donnent des comparaisons. D'une part, Gruetter *et al.* affirment que la concentration en glutamine dans l'astrocyte est plus importante que celle dans le neurone alors que d'autre part, Lebon *et al.* soutiennent que le glutamate est plus concentré dans les neurones que dans les astrocytes [56, 86]. Dans d'autres études, Ottersen *et al.* montrent en calculant le ratio glutamate/glutamine que les concentrations en glutamate et glutamine dans le cervelet du rat sont comparables [113].

Remarque 9.6

De ce que nous savons et en conclusion de cette review, nous sommes obligés de faire face à une variabilité importante des concentrations attendues. Nous proposons donc ici des simulations en accord avec ces résultats. Ces simulations pourront facilement être ajustées à des mesures futures plus précises. Elles peuvent aussi aider à expliquer la variabilité observée.

9.3.2 Illustrations numériques : demande usuelle

On considère le système donné par (9.8)-(9.17). L'impulsion électrique relayant l'information est la fonction f donné dans la Figure **9.3**. Cette fonction est une fonction en créneau adoucie.

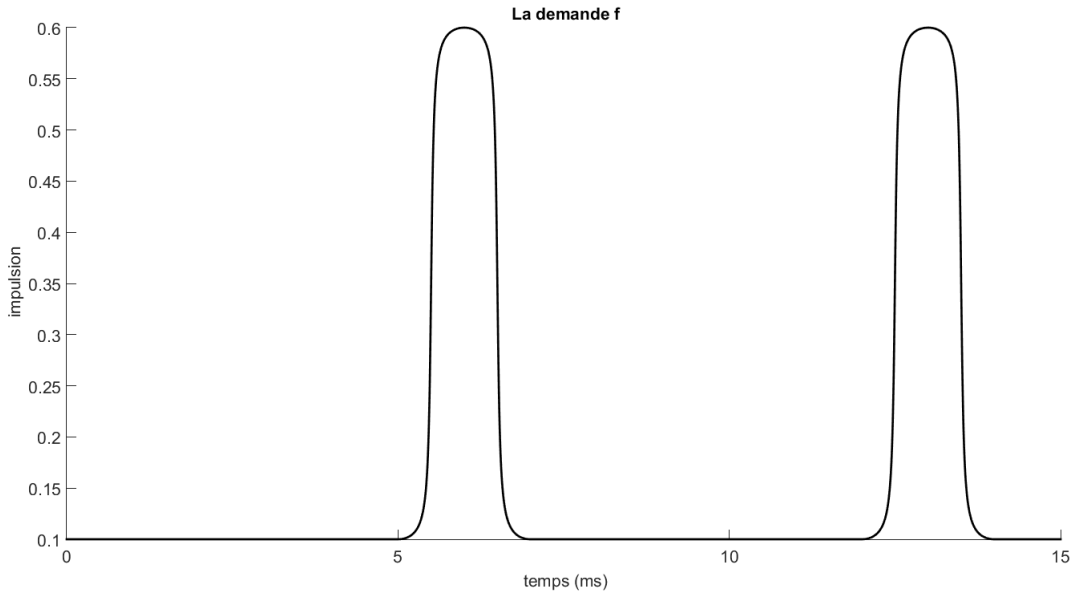


Figure 9.3 – L'impulsion électrique périodique est donnée par la fonction f comme une impulsion de 1 ms toutes les 5 ms.

Les paramètres utilisés sont ceux donnés dans le Tableau **9.2**. Le système (9.8)-(9.17) est constitué de deux parties. Pour $t \leqslant \tau$, on utilise le système initial (9.13)-(9.17) alors que pour $t \in]\tau, +\infty[$, c'est

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

le système (9.8)-(9.12) qui est pertinent. On obtient les trajectoires données dans la Figure **9.4**.

t_n	t_a	w	ω_a	τ	β_1	β_2
2	5	3	0.05	0.1	0.05	0.9

Tableau 9.2 – Valeur des paramètres

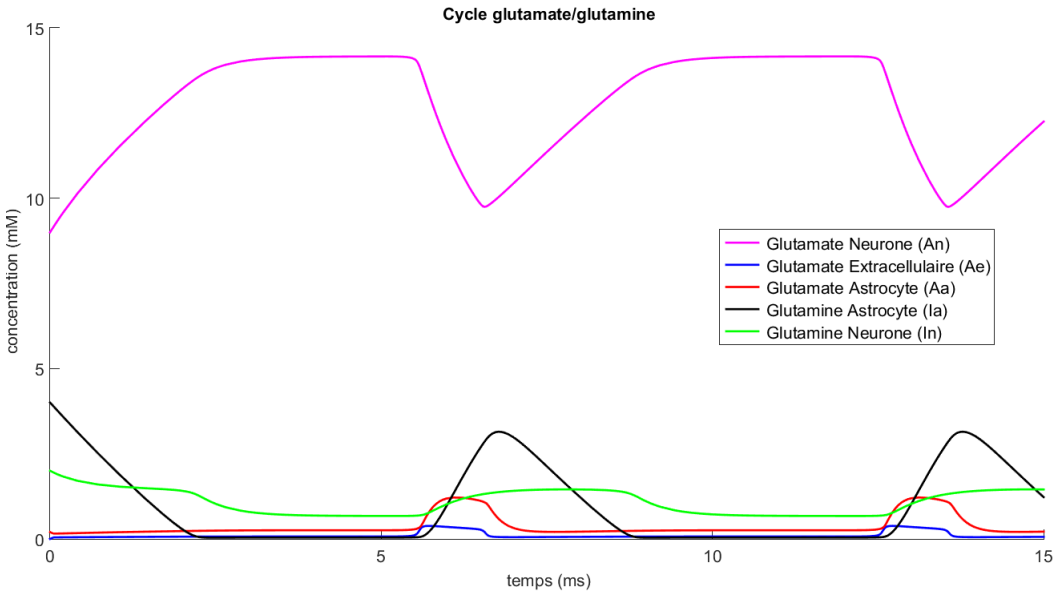


Figure 9.4 – Trajectoire obtenue par simulations pour les concentrations en glutamate et glutamine entre un neurone et un astrocyte et pour une fonction f périodique. Sur la même figure on retrouve la concentration en glutamate neuronal (rose), la concentration en glutamate extracellulaire (bleu), la concentration en glutamate astrocytaire (rouge), la concentration en glutamine astrocytaire (noir) et la concentration en glutamine neuronale (vert). Toutes les concentrations restent dans des intervalles cohérents avec la littérature.

Lors d'une stimulation, une impulsion traverse le neurone jusqu'au bouton synaptique et provoque une fusion des vésicules du neurone avec la membrane relâchant du glutamate neuronal (rose). Les molécules de glutamate se retrouvent dans le milieu extracellulaire (bleu) pendant un temps $\tau = 0.1$ ms. Ces molécules de glutamate sont ensuite prises par l'astrocyte et deviennent ainsi du glutamate astrocytaire (rouge). Dans l'astrocyte, le glutamate astrocytaire est lentement transformé en glutamine astrocytaire (noir). Un cotransport en glutamine existe entre l'astrocyte et le neurone permettant le passage de la glutamine astrocytaire en glutamine neuronale (vert). Dans le neurone, cette glutamine neuronale est transformée en glutamate neuronal (rose). Dans la Figure **9.5**, nous comparons l'évolution de chaque concentration avec l'état d'équilibre trouvé dans l'analyse analytique pour une fonction f constante représentant une absence d'information à transmettre.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

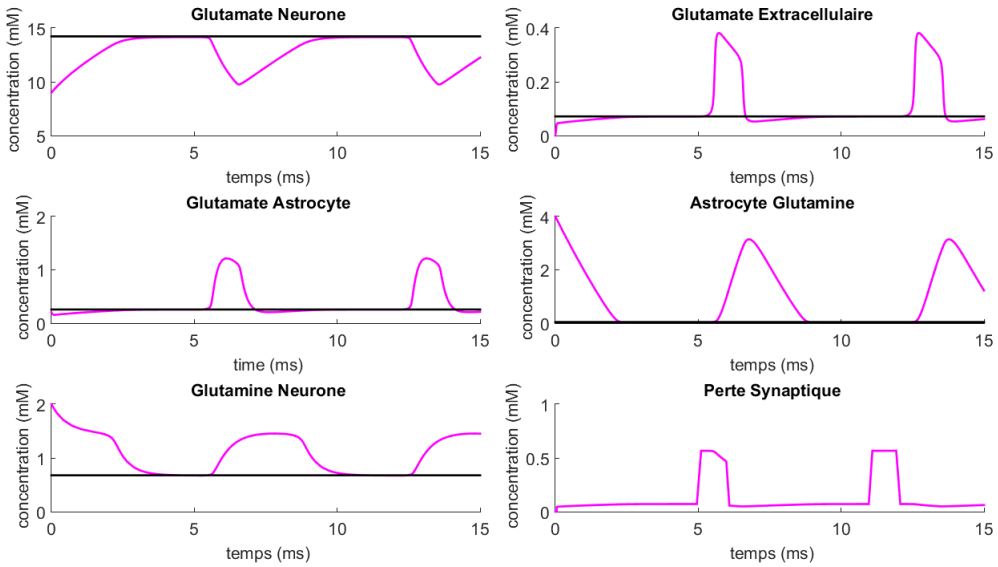


Figure 9.5 – Comparaison de chaque trajectoire à l'état d'équilibre relatif. De gauche à droite et de haut en bas, glutamate neuronal, glutamate extracellulaire, glutamate astrocytaire, glutamine astrocytaire, glutamine neuronale.

Quand le système reste au repos pour une durée assez longue, toutes les concentrations se stabilisent sur les états d'équilibres calculés. Ainsi, au repos, la majorité des molécules de glutamate/glutamine se concentrent dans le neurone sous forme de glutamate. Tous les autres compartiments du modèle possèdent une faible concentration de glutamate/glutamine. Quand une demande arrive, le glutamate neuronal se déverse dans les autres compartiments. Donc, durant la stimulation, la concentration en glutamate neuronal est plus faible que celle calculée à l'équilibre alors que les autres concentrations sont plus fortes que celles calculées à l'équilibre.

Juste après une stimulation, la concentration en glutamate extracellulaire croît, passant de 0 mM à 1.08 mM. Après la stimulation, la concentration en glutamate extracellulaire ne fait pas que décroitre pour rejoindre son état d'équilibre. Cette concentration décroit en effet pour devenir plus basse que sa concentration au repos et recroit ensuite jusqu'à rejoindre son état d'équilibre. Il existe donc un temps durant lequel la concentration en glutamate extracellulaire est plus faible que sa concentration au repos. Ce type de dynamique est souvent mentionné sur la thématique du transport de l'information dans le cerveau au niveau de la synapse : c'est la succession de la dépolarisation, de la repolarisation et de l'hyperpolarisation dans l'axone (voir Figure **1.9**).

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

9.3.3 Illustration numérique : demande fréquente

On considère le système donné par (9.8)-(9.17). L'impulsion électrique relayant l'information est la fonction f donnée dans la Figure **9.6**. Cette fonction f a la particularité de proposer des demandes plus fréquentes et rapides que celle prise dans les simulations précédentes.

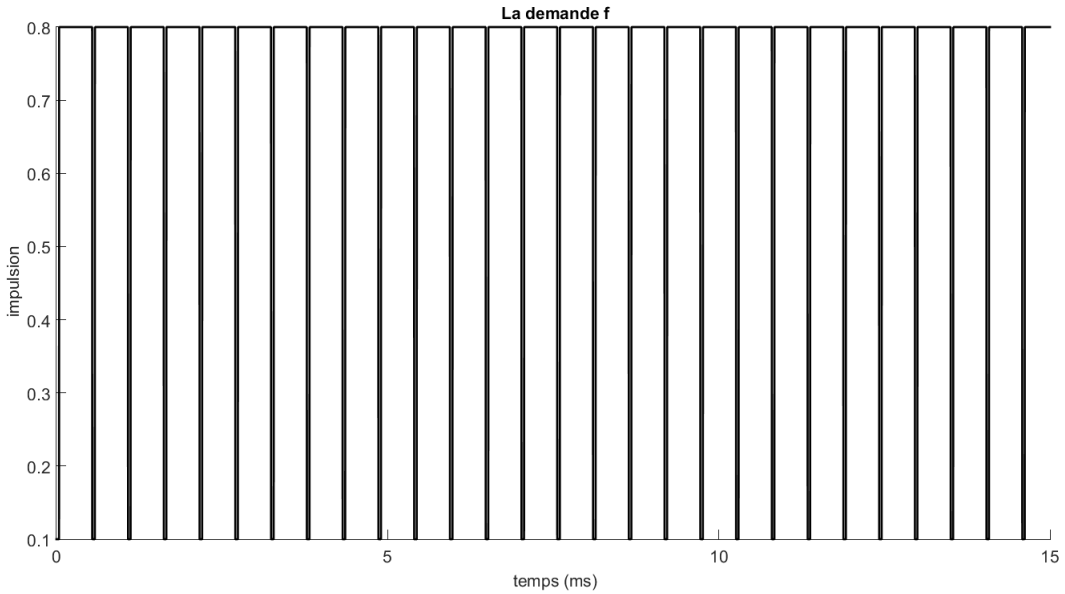


Figure 9.6 – L'impulsion électrique périodique est donnée par la fonction f comme une impulsion durant 0.5 ms pour des périodes de repos de 0.04 ms.

Les paramètres utilisés sont ceux donnés dans le Tableau **9.2**. Le système (9.8)-(9.17) est constitué de deux parties. Pour $t \leqslant \tau$, on utilise le système initial (9.13)-(9.17) alors que pour $t \in]\tau, +\infty[$, c'est le système (9.8)-(9.12) qui est pertinent. On obtient les trajectoires données dans les Figures **9.7** et **9.8**.

Dans le cas de demandes fréquentes et répétées, les vésicules n'ont pas le temps de se reformer dans les neurones. Il y a donc un déficit constant en glutamate neuronal. La concentration en glutamate extracellulaire reste élevée tout au long de la simulation. On assume que dans une telle situation, les récepteurs sur le neurone post-synaptique sont alors saturés. Il est donc difficile de relayer l'information au niveau de la synapse. Cette situation pose des questions sur l'excitotoxicité déjà soulevée par divers articles [152]. La majorité du glutamate/glutamine est stockée sous forme de glutamine astrocytaire.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

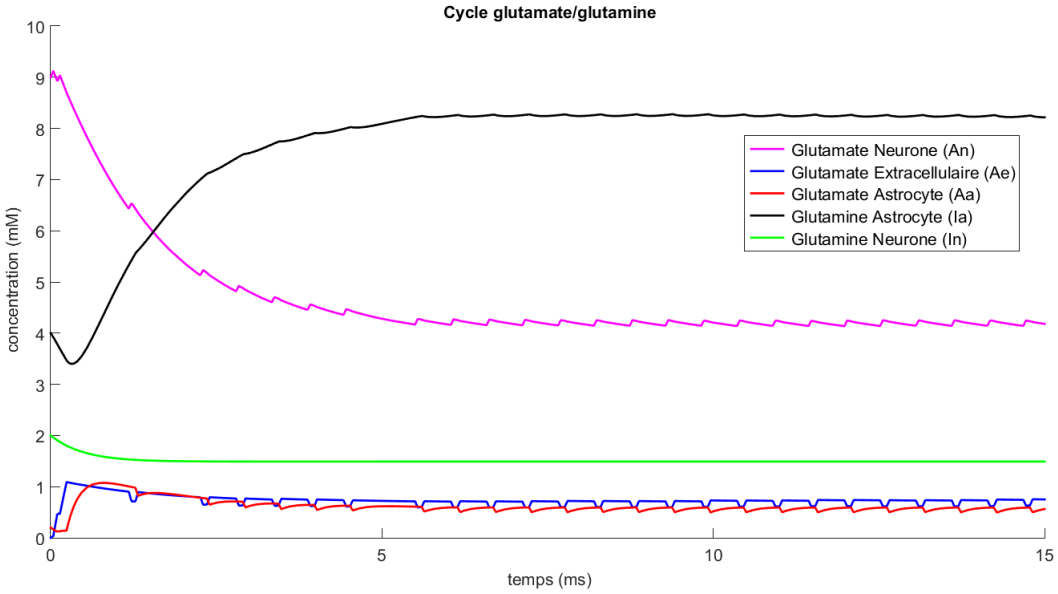


Figure 9.7 – Trajectoire obtenue par simulations pour les concentrations en glutamate et glutamine entre un neurone et un astrocyte et pour une fonction f périodique représentant une demande importante. Sur la même figure on retrouve la concentration en glutamate neuronal (rose), la concentration en glutamate extracellulaire (bleu), la concentration en glutamate astrocytaire (rouge), la concentration en glutamine astrocytaire (noir) et la concentration en glutamine neuronale (vert). Toutes les concentrations restent dans des intervalles cohérents avec la littérature.

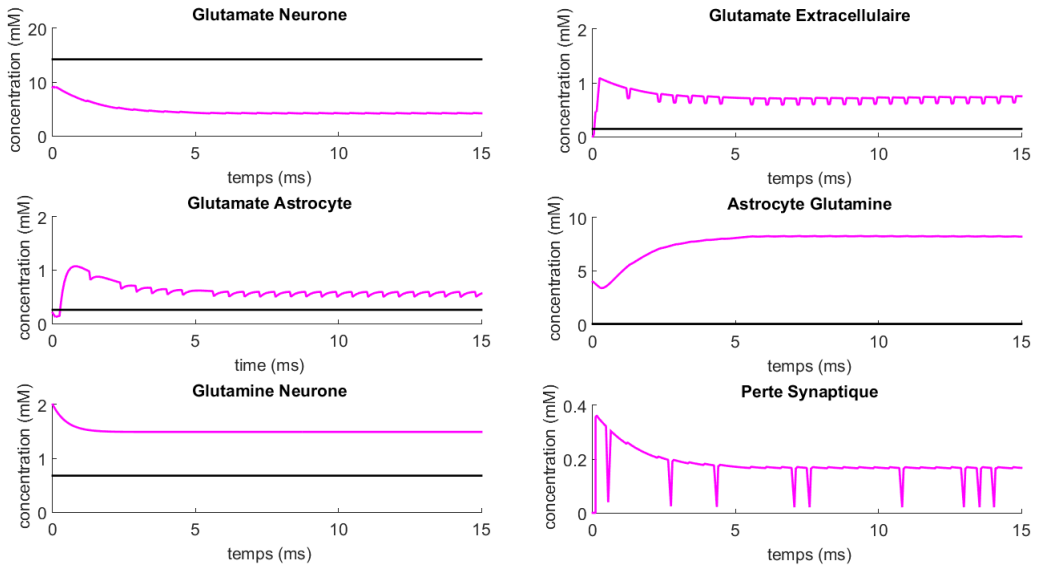


Figure 9.8 – Comparaison de chaque trajectoire à l'état d'équilibre relatif. De gauche à droite et de haut en bas, glutamate neuronal, glutamate extracellulaire, glutamate astrocytaire, glutamine astrocytaire, glutamine neuronale.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

9.4 Conclusion de l'étude

Dans ce chapitre nous avons présenté un modèle pour le suivi du cycle glutamate/glutamine entre un astrocyte et un neurone. Ce modèle présente cinq acteurs et un retard. L'analyse des systèmes qui en découlent nous permet d'assurer l'existence, l'unicité et des bornes pour les solutions. Nous avons également montré l'existence d'un état d'équilibre au repos. Les simulations de ce modèle donnent des résultats cohérents avec des données *in vivo* de la littérature.

Ce modèle permet d'obtenir une approche des fluctuations en glutamate et glutamine dans le cerveau humain pouvant en partie expliquer la fluctuation des mesures proposées dans la littérature. Il montre également que la concentration en glutamate extracellulaire, juste après une demande, décroit pour devenir plus basse que sa concentration au repos et recroit ensuite jusqu'à rejoindre son état d'équilibre. Il existe donc un temps durant lequel la concentration en glutamate extracellulaire est plus faible que sa concentration au repos. Ce type de dynamique est souvent mentionné sur la thématique du transport de l'information dans le cerveau au niveau de la synapse : c'est la succession de la dépolarisation, de la repolarisation et de l'hyperpolarisation dans l'axone (voir Figure **1.9**).

De plus, lors de demandes répétées, le modèle est capable d'expliquer l'accumulation du glutamate dans le milieu extracellulaire provoquant la saturation des récepteurs du neurone post-synaptique. Plus que de poser des questions sur la toxicité de l'accumulation de glutamine dans l'astrocyte, cette situation appuie les questions sur les facteurs de régulation du cycle, rétroactions incluses.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 10

Sur des cycles porteurs

Résumé

Dans ce chapitre nous allons faire un bilan de l'ensemble des études et résultats présentés dans la partie 3. Nous allons également expliquer comment les résultats obtenus dans les chapitres 8 et 9 peuvent être considérés ensemble dans une étude plus complexe de cycles biologiques.

Contenu succinct

10.1 Etat de l'art 180
10.2 Une approche par modélisation 181
10.3 Conclusion de la partie 3 183

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

10.1 Etat de l'art

Dans le chapitre 8 nous nous sommes intéressés aux flux en substrat et en particulier des échanges entre astrocytes et neurones. Nous avons considéré que le glucose pouvait être transformé en lactate créant un peu d'énergie et que glucose et oxygène d'une part et lactate et oxygène d'autre part pouvaient aussi donner plus d'énergie selon des taux différents grâce au cycle de Krebs décrit au chapitre 1, en particulier dans la section 1.3, "Substrats et énergie métabolique". Dans ce chapitre les flux en glutamate et glutamine ne sont pas évoqués.

Dans le chapitre 9 nous nous sommes intéressés aux flux en glutamate et glutamine entre un astrocyte et un neurone. Ces flux sont basés sur les propriétés de la glutamine présentées au chapitre 1 et en particulier dans la sous-section 1.1.6, "Niveau d'organisation moléculaire". Dans ce chapitre le cycle de Krebs n'est pas évoqué.

Dans les chapitres précédents, nous avons donc considéré les cycles de Krebs et du glutamate comme étant découplés. Il existe en fait plusieurs stimulations reliant ces deux cycles :

— la présence de glutamate dans un astrocyte stimule sa consommation de glucose et sa production de lactates [93, 81, 137, 18],

— la présence de glutamate stimule la glycolyse dans les neurones [120, 137].

Il existe également des transformations chimiques directes entre certains composés du cycle de Krebs et le glutamate. On redonne le schéma des étapes du cycle de Krebs dans la figure **10.1**.

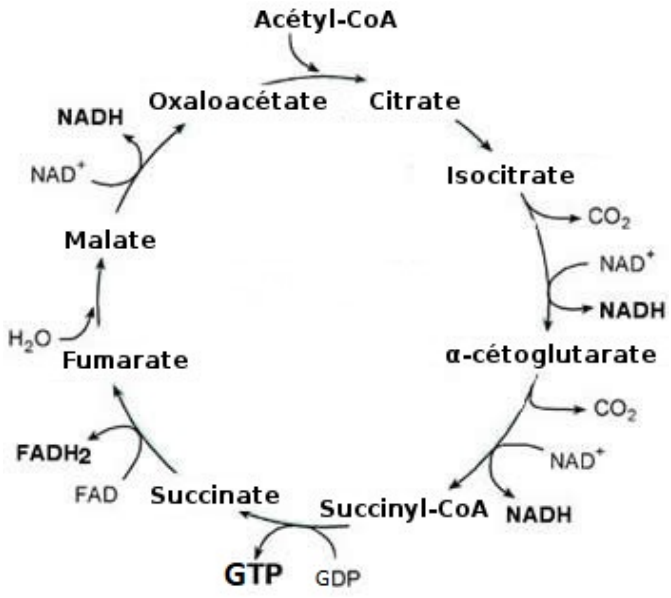


Figure 10.1 – Schéma du cycle de Krebs simplifié tel qu'expliqué dans la section 1.3. Le cycle de Krebs permet l'obtention indirecte d'énergie à travers 8 étapes.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Il existe plusieurs exemples d'interaction directe entre les deux cycles :

— pyruvate et glutamate peuvent réagir ensemble pour donner de l'alanine et du α-cétoglutarate. Cette réaction est réversible.,

— le glutamate peut être transformé en α-cétoglutarate dans la mitochondrie grâce à la glutamate dehydrogenase. Cette réaction est réversible [122],

— l'oxaloacétate peut réagir avec le glutamate pour donner de l'aspartate et du α-cétoglutarate provoquant une coupure du cycle de Krebs. Cette transformation est réversible [122],

— cet aspartate créé peut réagir avec de la glutamine donnant de l'asparagine et du glutamate. Cette réaction est également réversible.

Ainsi il a été montré que les astrocytes pouvaient créer du glutamate à partir du glucose, en importer ou en transformer en glutamine au contraire des neurones [72, 81].

Remarque 10.1

De manière similaire d'autres neurotransmetteurs peuvent interagir avec le cycle de Krebs. Par exemple l' Acide-γ-AminoButyrique (GABA) peut réagir avec le pyruvate et donner *in fine* du succinate [116]. Le glutamate étant le neurotransmetteur cérébral majeur, ses réactions sont plus importantes pour comprendre l'ensemble de la dynamique.

10.2 Une approche par modélisation

La modélisation du cycle de Krebs en elle-même est délicate car :

— il comporte huit étapes et donc huit acteurs principaux,

— les vitesses de passage d'une étape à la suivante ne sont généralement pas les mêmes,

— des substrats et produits supplémentaires sont nécessaires pour la majorité des étapes,

— certains passages entre étapes sont réversibles et d'autres non, ils ne peuvent donc pas être modélisés par le même type de fonctions,

— de nombreuses boucles de rétroaction existent.

La plupart des auteurs qui ont essayé choisissent donc de ne considérer que certaines étapes et certaines rétroactions pour simplifier le problème [102, 123, 110].

Une approche de ce cycle a été proposée en 2009 par Nazaret *et al.* [110]. Sont pris en compte uniquement les concentrations en pyruvate, acétyl-CoA, citrate, α-cétoglutarate, oxaloacétate, NAD, ATP et le potentiel transmembranaire ψ dépendant de la charge et de la capacitance de la

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

membrane mitochondriale. Dans cet article les transformations réversibles et irréversibles pour la transformation,

$$A + B \longrightarrow C + D,$$

où A, B, C et D représentent des éléments chimiques sont données par :

— $C'(t) = kAB$ si la transformation est réversible,

— $C'(t) = kAB - \frac{k}{K_{eq}}CD$ si la transformation n'est pas réversible,

où k est le taux de réaction et $K_{eq} = \frac{C_e D_e}{A_e B_e}$ tel que, pour l'élément chimique X, X_e désigne la valeur de sa concentration à l'équilibre du système.

Si l'on souhaite de plus prendre en compte les interactions de ce cycle avec le glutamate en suivant les remarques ci-dessus, on serait, entre autres, obligés de considérer les étapes relatives à la concentration en citrate, la concentration en oxaloacétate et la concentration α-cétoglutarate mais aussi celle d'aspartate pouvant interagir avec la glutamine pour donner du glutamate (opération coûtant un ATP).

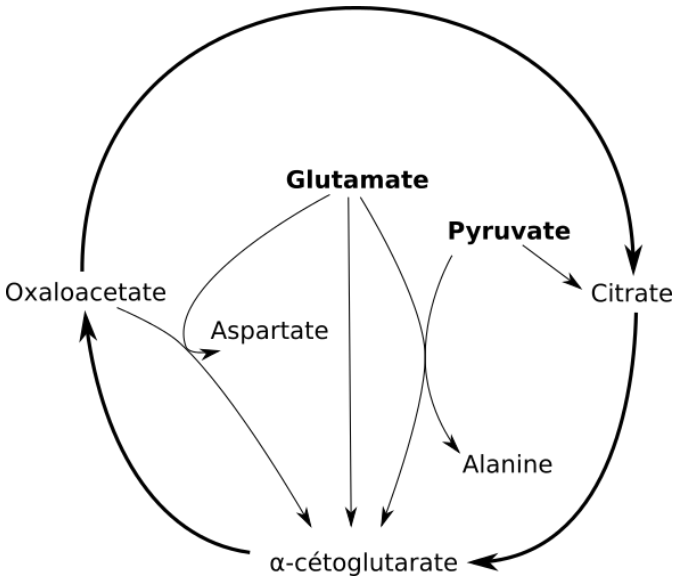


Figure 10.2 – Schéma du cycle de Krebs simplifié mettant en avant les intéractions possibles avec le glutamate.

Mason *et al.* ont proposé en 1995 une approche de ce problème en modélisant le cycle de Krebs par du α-cétoglutarate pouvant redevenir du α-cétoglutarate à l'étape suivante selon une certaine vitesse [102]. Les autres étapes du cycle de Krebs ne sont donc pas prises en compte. Dans leur modèle il existe une seule étape réversible permettant le passage du α-cétoglutarate en glutamate. Ce modèle contient en tout dix variables et permet d'estimer les vitesses de transformation des différents métabolites en se basant sur des données issues de la spectroscopie.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En 2004, Provost et Bastin ont également étudié les interactions entre cycle de Krebs et cycle glutamate/glutamine en ajustant les simulations sur des ovaires de hamsters [123]. Ils considèrent un réseau complexe composé de 20 concentrations mais le réduisent aux 7 flux principaux pour la modélisation en négligeant les composés intermédiaires. *In fine* sont prises en compte les concentrations en glucose, glutamine, lactate, ammoniac, alanine, CO_2. Aucun passage n'est considéré comme réversible. Les transformations restantes sont supposées suivre des dynamiques de type Michaelis-Mentens comme présentées au chapitre 7 pour les passages membranaires de type symport. Les simulations de ce modèle donnent de bons résultats lorsque comparées à l'évolution des métabolites dans des ovaires de hamsters en culture et sans ajout de sérum durant la phase de croissance.

A notre connaissance, aucune étude mathématique associée au problème de l'interaction entre le cycle glutamate et le cycle de Krebs n'a été proposée.

10.3 Conclusion de la partie 3

Dans les chapitres 7 à 9 nous avons présenté des systèmes d'EDO (avec ou sans retard) adaptés à l'étude des flux en substrats énergétiques dans le cerveau. Les systèmes proposés dans les chapitres 7 et 8 sont des systèmes lent-rapides qui modélisent les flux en lactate, glucose et oxygène, notamment en prenant en compte des cotransports de type symport et l'impact du flux sanguin. Le système proposé dans le chapitre 9 décrit les flux en glutamate et glutamine entre un neurone et un astrocyte en prenant en compte un retard. Pour chaque système nous avons proposé une étude analytique incluant existence, unicité, et étude des bornes des solutions mais également l'étude des états d'équilibre. Nous avons effectué des simulations des systèmes et comparé les résultats avec des données *in vivo*.

Dans le chapitre 7, nous avons en plus comparé le comportement du système global ($\varepsilon > 0$) avec celui du système limite ($\varepsilon = 0$), fournissant une estimation de leur différence en fonction des paramètres. Dans le chapitre 8 nous avons relié les variations de ces flux avec le maintien et la croissance des diverses populations cellulaires cérébrales en utilisant un modèle plus abordable que ceux proposés par la littérature. Nous avons également proposé une étude mathématique du modèle; cela n'est généralement pas le cas pour les modèles qui répondent à ce genre de problématiques. Enfin, dans le chapitre 9, nous avons étudié l'impact d'un retard sur une dynamique pour le cas particulier du cycle glutamate/glutamine. Cette étude nous permet d'y voir plus clair dans la variabilité observée des mesures de la concentration en glutamate et glutamine selon diverses méthodes mais aussi d'avoir des résultats sur la gestion du glutamate dans des cas pathologiques.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les chapitres 7 et 8 soulignent le rôle particulier du lactate dans la croissance tumorale. En effet ce substrat est le seul à ne pas être borné et donc à pouvoir exprimer une accumulation incontrôlée dans certaines cellules. Le lactate est donc bien au centre des problématiques tumorales et l'étude de sa gestion par un amas de cellules tumorales pourrait fournir des informations importantes sur le grade d'une tumeur.

Les interactions entre cycle de Krebs et cycle glutamate/glutamine sont nombreuses et complexes. Cependant les cellules tumorales sont capables de moduler ces dynamiques selon la concentration en ATP pour soutenir leur propre croissance. Il semble donc crucial d'étendre les modélisations présentées dans la partie 3 en nombre d'agents et en complexité des interactions pour une meilleure compréhension de l'adaptabilité énergétique de ces cellules dégénérées. L'étude mathématique de dynamiques combinées et leur simulation sont plus délicates, nécessitant des outils et des connaissances adaptées.

Une collaboration avec le laboratoire de Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (STIM), CNRS ERL 7003 - EA 7349, équipe Canaux Calciques et Connexines dans les Cellules Souches (4CS) est en cours afin d'affiner les considérations biologiques pour ce genre de problématiques.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

4

Etudes avec considérations spatiales

"Avez-vous visité les hauts laboratoires,
Où l'on poursuit, de calcul en calcul,
De chainon en chainon, de recul en recul,
A travers l'infini, la vie oscillatoire ?"

– Emile Verhaeren, *Les Forces tumultueuses*, 1902

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 11

Echanges locaux avec diffusion

Résumé

Dans ce chapitre nous allons étudier le 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'Equations aux Dérivées Partielles (EDP) résultant est de type réaction-diffusion. On donne ici des démonstrations pour l'existence et l'unicité de solutions positives de ce système de réaction-diffusion. On donne également des bornes L^∞ pour ces solutions et des résultats de stabilité pour l'unique état d'équilibre. On montre que ce système réagit globalement comme celui présenté au chapitre 7. Des simulations viennent appuyer ces résultats.

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication,

— Guillevin R., Miranville A. and Perrillat-Mercerot A. (2017). *On a reaction-diffusion system associated with brain lactate kinetics* Electronic Journal of Differential Equations, (23), 1-16. Ordre alphabétique. [C8].

Contenu succinct

11.1 Présentation **188**
11.2 Existence, unicité et positivité des solutions **190**
11.3 Equilibre **201**
11.4 Simulations **206**
11.5 Conclusion de l'étude **208**

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

11.1 Présentation

Dans le chapitre 7, nous avons présenté un système d'EDO pour le suivi des échanges lactate entre une cellule et le sang, ce système était donné par,

$$\frac{du}{dt} + T(\frac{u}{k+u} - \frac{w}{k'+w}) = J, \quad T, k, k', J > 0, \tag{11.1}$$

$$\varepsilon\frac{dw}{dt} + Fw + T(\frac{w}{k'+w} - \frac{u}{k+u}) = FL, \quad \varepsilon, F, L > 0, \tag{11.2}$$

où ε est choisi pour marquer la différence des volumes entre la cellule et le capillaire adjacent et les concentrations en lactate cellulaire et sanguin sont respectivement décrites par les fonctions u et w dépendant du temps. Le terme $T(\frac{u}{k+u} - \frac{w}{k'+w})$ est donné pour le cotransport de type symport d'un métabolite entre deux compartiments où κ est le transport maximal et k et k' sont les constantes de Michaelis-Menten modifiées. Ici on considère que les fonctions F et J, décrivant respectivement les flux sanguins et les flux lactate avec le voisinage cellulaire, sont stabilisées.

Remarque 11.1

Par soucis de clarté des notations, dans la suite du chapitre on remplacera la lettre v par la lettre w pour désigner la concentration en lactate sanguin. On remplacera également la lettre T par la lettre κ pour désigner le taux maximal de transport à travers la BHE.

Afin de mieux approcher la réalité, on suppose que la concentration en lactate n'est pas la même dans tout un compartiment et donc qu'il y a une variation spatiale. Ainsi un modèle plus adapté à la situation pourrait être un système d'EDP considérant une diffusion dans le compartiment. Le système résultant est donné par un système de type Réaction-Diffusion,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u\Delta u + \kappa(\frac{u}{k+u} - \frac{w}{k'+w}) = J, \quad D_u > 0, \tag{11.3}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w\Delta w + Fw + \kappa(\frac{w}{k'+w} - \frac{u}{k+u}) = FL, \quad D_w > 0, \tag{11.4}$$

où $u = u(x,t)$ et $w = w(x,t)$, que l'on considère sur un domaine régulier borné Ω de $\mathbb{R}^N$, $N = 1$, 2 ou 3, avec les conditions de bord de type Neumann suivantes,

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma,$$

avec $\Gamma := \partial\Omega$ et ν le vecteur normal à la frontière. La Figure **11.1** présente la situation. L'étude mathématique d'un tel système est en fait intéressante grâce aux termes croisés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 11.2

Dans ce modèle nous avons fait le choix d'étudier le système en dimension supérieure où seul un terme de diffusion est ajouté mais où les termes de réactions sont considérés identiques à ceux présentés dans le système (11.3)-(11.4) relié. Ces termes pourront être revus si nécessaires, suivant de prochaines recherches, pour assurer des approches plus pertinentes.

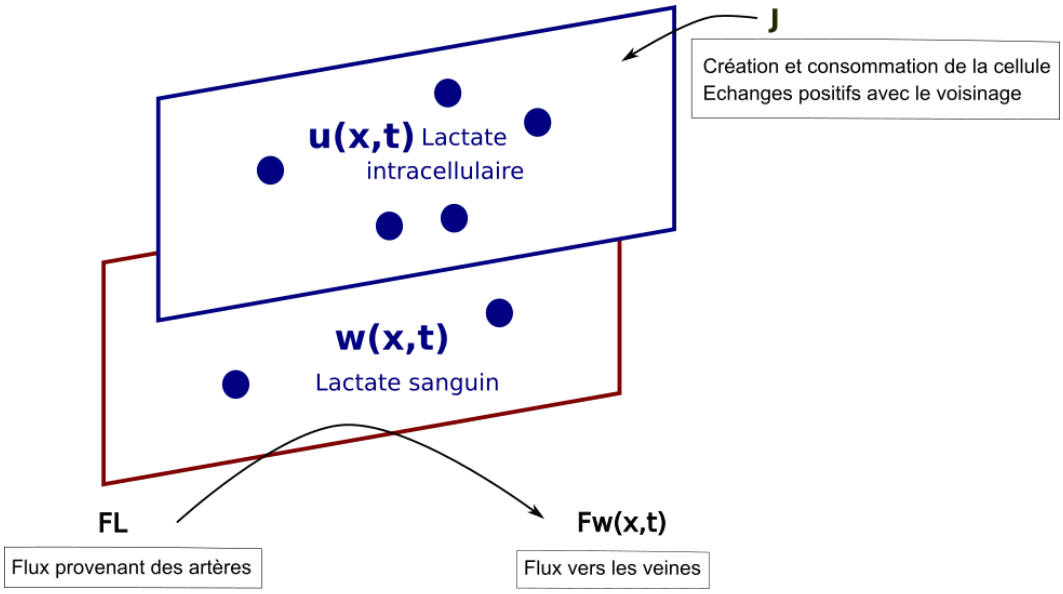


Figure 11.1 – Schéma de la dynamique du modèle réduit avec diffusion. En chaque point de l'espace, un flux sanguin F influe la concentration sanguine en lactate w alors que la concentration en lactate cellulaire u est sujette aux échanges avec l'entourage de la cellule J.

Remarque 11.3

Miranville a montré existence, unicité et bornes pour les solutions d'un système de réaction-diffusion ayant la forme,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \Delta u + Fu + \kappa \frac{u}{k+u} = f(x,t), \quad F \geqslant 0, \tag{11.5}$$

correspondant au cas ou l'une des concentrations en lactate u ou w serait connue dans le système (11.3)-(11.4) [104].

Dans ce chapitre nous allons montrer l'existence et l'unicité de solutions positives possédant une certaine régularité pour le système (11.3)-(11.4). Nous montrerons également l'existence de bornes L^∞. Une étude de la stabilité de l'unique équilibre est aussi proposée. Nous comparerons les résultats avec ceux obtenus au chapitre 7 pour le système d'EDO en 1D.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

11.2 Existence, unicité et positivité des solutions

On considère le système,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u + \kappa(\frac{k'}{k'+w} - \frac{k}{k+u}) = J, \tag{11.6}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w \Delta w + Fw + \kappa(\frac{k}{k+u} - \frac{k'}{k'+w}) = FL, \tag{11.7}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.8}$$

$$u|_{t=0} = u_0, \quad w|_{t=0} = w_0. \tag{11.9}$$

On assume que les systèmes (11.6)-(11.7) et (11.3)-(11.4) sont équivalents. On suppose de plus que,

$$(u_0, w_0) \in (H^3(\Omega) \cap H^2_{\mathrm{N}}(\Omega))^2, \quad u_0 \geqslant 0, w_0 \geqslant 0 \text{ pour tout } x, \tag{11.10}$$

$$\text{où } H^2_{\mathrm{N}}(\Omega) = \{w \in H^2(\Omega) : \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \text{ sur } \Gamma\}.$$

Proposition 11.1

On suppose que les hypothèses sur les conditions initiales données en (11.10) sont vérifiées. Alors le système (11.6)-(11.9) possède une unique solution (u, w) telle que,

$$u \geqslant 0, \quad w \geqslant 0 \quad \forall (x,t), \tag{11.11}$$

et, pour tout temps $T > 0$,

$$(u, w) \in L^\infty(0, T; (H^3(\Omega) \cap H^2_{\mathrm{N}}(\Omega))^2) \cap L^2(0, T; H^4(\Omega)^2),$$
$$(\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial w}{\partial t}) \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)^2) \cap L^2(0, T; H^2(\Omega)^2).$$

Démonstration :

a) Unicité : Soient (u_1, w_1) et (u_2, w_2) deux solutions du système (11.6)-(11.8) associées respectivement aux conditions initiales $(u_{0,1}, w_{0,1})$ et $(u_{0,2}, w_{0,2})$. On pose $(u, w) = (u_1 - u_2, w_1 - w_2)$ et $(u_0, w_0) = (u_{0,1} - u_{0,2}, w_{0,1} - w_{0,2})$. En découle le système

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

suivant :

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u + \kappa\left(\frac{ku}{(k+u_1)(k+u_2)} - \frac{k'w}{(k'+w_1)(k'+w_2)}\right) = 0, \tag{11.12}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w \Delta w + Fw + \kappa\left(\frac{k'w}{(k'+w_1)(k'+w_2)} - \frac{ku}{(k+u_1)(k+u_2)}\right) = 0, \tag{11.13}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.14}$$

$$u|_{t=0} = u_0, \quad w|_{t=0} = w_0. \tag{11.15}$$

On multiplie l'équation (11.12) par u et l'équation(11.13) par w et on intègre ces équations sur Ω. En sommant les deux égalités résultantes, on obtient que $u_i \geqslant 0, w_i \geqslant 0\, \forall (x,t)$, pour $i = 1, 2$. On a ainsi utilisant que,

$$0 \leqslant \frac{k}{(k+u_1)(k+u_2)} \leqslant \frac{1}{k}, \quad 0 \leqslant \frac{k'}{(k'+w_1)(k'+w_2)} \leqslant \frac{1}{k'} \quad \forall (x,t),$$

l'inégalité différentielle,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2) \leqslant \kappa\left(\frac{1}{k} + \frac{1}{k'}\right)| < u, w > |.$$

On en déduit

$$\frac{d}{dt}(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2) \leqslant c(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2), \tag{11.16}$$

et donc, en appliquant le lemme de Gronwall,

$$\begin{aligned} &\|u_1(t) - u_2(t)\|^2 + \varepsilon \|w_1(t) - w_2(t)\|^2 \\ &\leqslant e^{ct}(\|u_{0,1} - u_{0,2}\|^2 + \varepsilon(\|w_{0,1} - w_{0,2}\|^2), \quad t \geqslant 0. \end{aligned} \tag{11.17}$$

Ainsi l'unicité des conditions initiales implique l'unicité des solutions du système (11.6)-(11.9) en tout temps.

b) Etude de régularité : On suppose que le système (11.6)-(11.9) possède une unique solution (u, w) telle que les inégalités (11.11) soient satisfaites et les estimations suivantes soient justifiées. On multiplie l'équation (11.6) par u, l'équation (11.7) par w et, en sommant les égalités résultantes on obtient,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2) + D_u \|\nabla u\|^2 + D_w \|\nabla w\|^2 \leqslant (J+\kappa)\int_\Omega u\, dx + (FL+\kappa)\int_\Omega w\, dx,$$

ce que l'on peut réécrire,

$$\frac{d}{dt}(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2) + c(\|\nabla u\|^2 + \|\nabla w\|^2) \leqslant c'(\|u\|^2 + \varepsilon \|w\|^2) + c'', \; c > 0, \tag{11.18}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

on estime ainsi u et w dans $L^\infty(0,T;L^2(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^1(\Omega))$, pour tout $T>0$. On multiplie ensuite l'équation (11.6) par $-\Delta u$ et l'équation (11.7) par $-\Delta w$. On obtient en sommant les égalités résultantes,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}(\|\nabla u\|^2+\varepsilon\|\nabla w\|^2)+D_u\|\Delta u\|^2+D_w\|\Delta w\|^2\leqslant c(\|\Delta u\|+\|\Delta w\|),$$

ainsi, grâce aux inégalités (11.11), on obtient,

$$\frac{d}{dt}(\|\nabla u\|^2+\varepsilon\|\nabla w\|^2)+c(\|\Delta u\|^2+\|\Delta w\|^2)\leqslant c',\quad c>0, \tag{11.19}$$

on estime donc u et w dans $L^\infty(0,T;H^1(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^2(\Omega))$, pour tout $T>0$. Puis on dérive les équations (11.6) et (11.7) en temps pour obtenir,

$$\frac{\partial}{\partial t}\frac{\partial u}{\partial t}-D_u\Delta\frac{\partial u}{\partial t}+\kappa\Big(\frac{k}{(k+u)^2}\frac{\partial u}{\partial t}-\frac{k'}{(k'+w)^2}\frac{\partial w}{\partial t}\Big)=0, \tag{11.20}$$

$$\varepsilon\frac{\partial}{\partial t}\frac{\partial w}{\partial t}-D_w\Delta\frac{\partial w}{\partial t}+F\frac{\partial w}{\partial t}+\kappa\Big(\frac{k'}{(k'+w)^2}\frac{\partial w}{\partial t}-\frac{k}{(k+u)^2}\frac{\partial u}{\partial t}\Big)=0, \tag{11.21}$$

$$\frac{\partial}{\partial \nu}\frac{\partial u}{\partial t}=\frac{\partial}{\partial \nu}\frac{\partial w}{\partial t}=0\quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.22}$$

où les conditions initiales

$$\frac{\partial u}{\partial t}(0)=J+D_u\Delta u_0+\kappa\Big(\frac{k}{k+u_0}-\frac{k'}{k'+w_0}\Big), \tag{11.23}$$

$$\frac{\partial w}{\partial t}(0)=\frac{1}{\varepsilon}\Big(FL+D_w\Delta w_0-Fw_0+\kappa\Big(\frac{k'}{k'+w_0}-\frac{k}{k+u_0}\Big)\Big) \tag{11.24}$$

appartiennent à $H^1(\Omega)$. On multiplie l'équation (11.20) par $\frac{\partial u}{\partial t}$ et l'équation (11.21) par $\frac{\partial w}{\partial t}$. On obtient ainsi en sommant les égalités résultantes et grâce aux inégalités (11.11),

$$\frac{d}{dt}\Big(\Big\|\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|^2+\varepsilon\Big\|\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|^2\Big)+c\Big(\Big\|\nabla\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|^2+\Big\|\nabla\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|^2\Big)\leqslant c'\Big(\Big\|\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|^2+\varepsilon\Big\|\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|^2\Big),\ c>0, \tag{11.25}$$

on estime ainsi $\frac{\partial u}{\partial t}$ et de $\frac{\partial w}{\partial t}$ dans $L^\infty(0,T;L^2(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^1(\Omega))$, pour tout $T>0$. On multiplie également l'équation (11.20) par $-\Delta\frac{\partial u}{\partial t}$ et l'équation (11.21) par $-\Delta\frac{\partial w}{\partial t}$ et obtenons,

$$\begin{aligned}&\frac{d}{dt}\Big(\Big\|\nabla\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|^2+\varepsilon\Big\|\nabla\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|^2\Big)+c\Big(\Big\|\Delta\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|^2+\Big\|\Delta\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|^2\Big)\\&\leqslant c'\Big(\Big\|\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|+\Big\|\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|\Big)\Big(\Big\|\Delta\frac{\partial u}{\partial t}\Big\|+\Big\|\Delta\frac{\partial w}{\partial t}\Big\|\Big),\end{aligned}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

ce qui amène,

$$\frac{d}{dt}(\left\|\nabla\frac{\partial u}{\partial t}\right\|^2+\varepsilon\left\|\nabla\frac{\partial w}{\partial t}\right\|^2)+c(\left\|\Delta\frac{\partial u}{\partial t}\right\|^2+\left\|\Delta\frac{\partial w}{\partial t}\right\|^2)\leqslant c'(\left\|\frac{\partial u}{\partial t}\right\|^2+\left\|\frac{\partial w}{\partial t}\right\|^2), \quad (11.26)$$

avec $c>0$ et on estime ainsi $\frac{\partial u}{\partial t}$ et de $\frac{\partial w}{\partial t}$ dans $L^\infty(0,T;H^1(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^2(\Omega))$, pour tout $T>0$. On réécrit le système (11.6)-(11.7) comme un système elliptique pour $t>0$ fixé,

$$-D_u\Delta u=g(x,t),\quad \frac{\partial u}{\partial \nu}=0\quad \text{sur}\,\Gamma, \quad (11.27)$$

$$-D_w\Delta w=h(x,t),\ \frac{\partial w}{\partial \nu}=0\quad \text{sur}\,\Gamma, \quad (11.28)$$

$$\text{où}\ g:=J-\frac{\partial u}{\partial t}-\kappa(\frac{k'}{k'+w}-\frac{k}{k+u}), \quad (11.29)$$

$$h:=FL-\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t}-Fw-\kappa(\frac{k}{k+u}-\frac{k'}{k'+w}) \quad (11.30)$$

appartiennent à $L^\infty(0,T;L^2(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^1(\Omega))$, $\forall T>0$. On remarque que

$$\frac{\partial}{\partial x_i}\frac{1}{k+u}=-\frac{1}{(k+u)^2}\frac{\partial u}{\partial x_i},\quad \frac{\partial}{\partial x_i}\frac{1}{k'+w}=-\frac{1}{(k'+w)^2}\frac{\partial w}{\partial x_i},\quad i=1,\dots,n.$$

obtenant grâce à des résultats standard de régularité pour les équations elliptiques (voir par exemples [2] et [3]) que, $(u,w)\in L^\infty(0,T;H^2(\Omega)^2)\cap L^2(0,T;H^3(\Omega)^2)$, pour tout $T>0$. Cela implique que les fonctions g et h appartiennent à $L^\infty(0,T;H^1(\Omega))$ et $L^2(0,T;H^2(\Omega))$, pour tout $T>0$. En sachant que,

$$\frac{\partial^2}{\partial x_i\partial x_j}\frac{1}{k+u}=\frac{2}{(k+u)^3}\frac{\partial u}{\partial x_i}\frac{\partial u}{\partial x_j}-\frac{1}{(k+u)^2}\frac{\partial^2 u}{\partial x_i\partial x_j},\ i,j=1,\dots,n,$$

et que,

$$\begin{aligned}\left\|\frac{\partial^2}{\partial x_i\partial x_j}\frac{1}{k+u}\right\|&\leqslant c(\left\|\frac{\partial u}{\partial x_i}\frac{\partial u}{\partial x_j}\right\|+\left\|\frac{\partial^2 u}{\partial x_i\partial x_j}\right\|)\\&\leqslant c(\left\|\frac{\partial u}{\partial x_i}\right\|_{L^4(\Omega)}\left\|\frac{\partial u}{\partial x_j}\right\|_{L^4(\Omega)}+\left\|\frac{\partial^2 u}{\partial x_i\partial x_j}\right\|)\\&\leqslant c(\|u\|^2_{H^2(\Omega)}+1),\end{aligned}$$

où $i,j=1,\dots,n$, et rappelant l'inclusion $H^1(\Omega)\subset L^4(\Omega)$, on a bien le résultat souhaité pour u et on utilise la même démarche pour la fonction w. Finalement, des résultats standards de la théorie elliptique nous permettent de conclure que $(u,w)\in L^\infty(0,T;H^3(\Omega)^2)\cap L^2(0,T;H^4(\Omega)^2)$, pour tout $T>0$.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

c) Existence de solutions positives : On considère de nouveau le problème initial,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u + \kappa\left(\frac{u}{k+|u|} - \frac{w}{k'+|w|}\right) = J, \tag{11.31}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w \Delta w + Fw + \kappa\left(\frac{w}{k'+|w|} - \frac{u}{k+|u|}\right) = FL, \tag{11.32}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.33}$$

$$u|_{t=0} = u_0, \quad w|_{t=0} = w_0. \tag{11.34}$$

On remarque que la fonction $f(s) = \frac{s}{c+|s|}$, $c > 0$ donnée, est une fonction de classe $\mathcal{C}^1$ telle que, $f'(s) = \frac{c}{(c+|s|)^2}$ est bornée sur $\mathbb{R}$. Ainsi la fonction f est aussi lipschitzienne continue. On peut prouver l'existence et l'unicité de solutions faibles (au sens variationnel) du système(11.31)-(11.34). Ces résultats pour des équations de réaction-diffusion sont développés dans [100], [134] et [141]. De plus ces solutions satisfont des propriétés de régularité et sont alors fortes (i.e., satisfont le système (11.31)-(11.34) pour tout (x,t)).

On multiplie l'équation (11.31) par $-u^-$, où $u^- = \min(0,-u)$, pour obtenir,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|u^-\right\|^2 + D_u\left\|\nabla u^-\right\|^2 + \kappa\int_\Omega \frac{|u^-|^2}{k+|u|}\,dx + \kappa\int_\Omega \frac{wu^-}{k'+|w|}\,dx \leqslant 0. \tag{11.35}$$

Avec les mêmes notations on a $w = w^+ - w^-$, où $w^+ = \max(0,w)$, et u^- à l'instar de w^+ sont positives. On a alors,

$$\frac{d}{dt}\left\|u^-\right\|^2 \leqslant 2\kappa\int_\Omega \frac{w^-u^-}{k'+|w|}\,dx, \tag{11.36}$$

et ainsi,

$$\frac{d}{dt}\left\|u^-\right\|^2 \leqslant c\left(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2\right). \tag{11.37}$$

De manière similaire, en multipliant l'équation (11.32) par $-w^-$, on obtient

$$\varepsilon\frac{d}{dt}\left\|w^-\right\|^2 \leqslant c\left(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2\right). \tag{11.38}$$

Sommant les inégalités (11.37) et (11.38), on a

$$\frac{d}{dt}\left(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2\right) \leqslant c\left(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2\right). \tag{11.39}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Et le lemme de Gronwall nous permet *in fine* de conclure que,

$$\left\|u^-(t)\right\|^2 + \varepsilon \left\|w^-(t)\right\|^2 \leqslant e^{ct}(\left\|u_0^-\right\|^2 + \varepsilon \left\|w_0^-\right\|^2), \tag{11.40}$$

et ainsi, en rappelant que $u_0 \geqslant 0$ et $w_0 \geqslant 0$ pour tout x, on a $u^- = w^- = 0$. On obtient donc que $u \geqslant 0$ et $w \geqslant 0$ pour tout (x,t). Autrement dit, le couple de fonctions (u,w) est solution du système (11.6)-(11.9) et l'étude de la régularité effectuée est justifiée.

■

Remarque 11.4

En multipliant l'équation (11.7) par w on obtient

$$\frac{\varepsilon}{2}\frac{d}{dt}\|w\|^2 + D_w\|\nabla w\|^2 + F\|w\|^2 \leqslant c\|w\|,$$

ce qui implique que,

$$\varepsilon\frac{d}{dt}\|w\|^2 + F\|w\|^2 \leqslant c,$$

et ainsi, grâce au lemme de Gronwall,

$$\|w(t)\|^2 \leqslant e^{-\frac{F}{\varepsilon}t}\|w_0\|^2 + c,\ t \geqslant 0,$$

ainsi l'estimation pour w dans $L^2(\Omega)$ est globale en temps et même dissipative au sens où elle dépend du temps et des bornes des conditions initiales. On peut remarquer que cette estimation dépend uniquement de la condition initiale pour w.

Remarque 11.5

Il a en fait déjà été montré que le cadrant $\{u \geqslant 0,\ w \geqslant 0\}$ est une région invariante pour les systèmes (11.6)-(11.7) et (11.31)-(11.32). En d'autres termes les solutions possédant des conditions initiales dans cette région ne peuvent pas en sortir [134]. On a choisi ici de donner une preuve utilisant d'autres arguments.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Proposition 11.2

Sous les hypothèses de la proposition 11.1, les couples (u, w) solutions du système (11.6)-(11.9) vérifiant la propriété (11.11) satisfont,

$$\|u(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant \|u_0\|_{L^\infty(\Omega)} + (J+\kappa)t,\ t \geqslant 0,$$
$$\|w(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant e^{-\frac{F}{\varepsilon}t}\|w_0\|_{L^\infty(\Omega)} + \frac{FL+\kappa}{F},\ t \geqslant 0.$$

Démonstration :

Grâce aux inégalités (11.11), on a que

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u\Delta u \leqslant J+\kappa, \tag{11.41}$$
$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w\Delta w + Fw \leqslant FL+\kappa. \tag{11.42}$$

On multiplie l'équation (11.41) par u^{m+1}, $m \in \mathbb{N}$, et obtenons,

$$\frac{1}{m+2}\frac{d}{dt}\|u\|^{m+2}_{L^{m+2}(\Omega)} + D_u(m+1)\int_\Omega u^m|\nabla u|^2\,dx \leqslant (J+\kappa)\int_\Omega u^{m+1}\,dx,$$

ce qui amène,

$$\|u\|^{m+1}_{L^{m+2}(\Omega)}\frac{d}{dt}\|u\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant (J+\kappa)\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}\|u\|^{m+1}_{L^{m+2}(\Omega)}. \tag{11.43}$$

Donc, $\|u(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} = 0$ ou $\|u(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} > 0$ et

$$\frac{d}{dt}\|u\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant (J+\kappa)\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}. \tag{11.44}$$

Soulignant que le théorème 11.1 nous donne que la fonction u est continue en temps et en espace et pour $t > 0$ donné et soit $\|u(s)\|_{L^{m+2}(\Omega)} > 0$, pour tout $s \in (0,t]$, dans ce cas

$$\|u(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant \|u_0\|_{L^{m+2}(\Omega)} + (J+\kappa)\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}t, \tag{11.45}$$

soit il existe $t_0 \in (0,t]$ tel que $\|u(t_0)\|_{L^{m+2}(\Omega)} = 0$ et $\|u(s)\|_{L^{m+2}(\Omega)} > 0$, pour tout $s \in (t_0,t]$, dans ce cas

$$\|u(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant (J+\kappa)\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}(t-t_0),$$

tel que l'équation (11.45) est vérifieé. Or on sait que l'équation (11.45) est aussi vérifiée quand

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

$\|u(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} = 0$, on obtient ainsi en passant à la limite $m \to +\infty$ [6],

$$\|u(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant \|u_0\|_{L^\infty(\Omega)} + (J+\kappa)t, \quad t \geqslant 0. \tag{11.46}$$

En raisonnant de la même manière pour l'équation(11.42), on trouve,

$$\varepsilon \frac{d}{dt} \|w\|_{L^{m+2}(\Omega)} + F \|w\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant (FL+\kappa)\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}. \tag{11.47}$$

En utilisant le lemme de Gronwall, on déduit de l'inéquation (11.47) que

$$\|w(t)\|_{L^{m+2}(\Omega)} \leqslant e^{-\frac{F}{\varepsilon}t} \|w_0\|_{L^{m+2}(\Omega)} + \frac{FL+\kappa}{F}\mathrm{Vol}(\Omega)^{\frac{1}{m+2}}, \quad t \geqslant 0. \tag{11.48}$$

Et en passant à la limite $m \to +\infty$, on obtient finalement que,

$$\|w(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant e^{-\frac{F}{\varepsilon}t} \|w_0\|_{L^\infty(\Omega)} + \frac{FL+\kappa}{F},\ t \geqslant 0, \tag{11.49}$$

ce qui termine la preuve. ■

Remarque 11.6

En utilisant l'équation (11.49) (estimation dissipative) on peut assurer que si $\|w_0\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant R$ et $\delta > 0$ donné, alors il existe $t_0 = t_0(R,\delta) > 0$ tel que,

$$\|w(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant \frac{FL+\kappa}{F} + \delta, \quad t \geqslant t_0. \tag{11.50}$$

Soit la constante M telle que $F(L-M)+\kappa \leqslant 0$, c'est-à-dire, $M \geqslant \frac{FL+\kappa}{F}$, et v_0 tel que $0 \leqslant w_0 \leqslant M$ quelque soit x. Alors en posant, $\tilde{w} = w - M$, on obtient,

$$\varepsilon \frac{\partial \tilde{w}}{\partial t} - D_w \Delta \tilde{w} + F\tilde{w} \leqslant 0 \quad \frac{\partial \tilde{w}}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.51}$$

où $\tilde{w}(0) \leqslant 0$. En multipliant l'équation (11.51) par $\tilde{w}^+$, on trouve que $\frac{d}{dt}\|\tilde{w}^+\|^2 \leqslant 0$, et ainsi que $\tilde{w}^+ = 0$ soit $0 \leqslant w \leqslant M\ \forall (x,t)$. Cela revient à dire que la concentration en lactate sanguin est uniformément bornée. Une borne supérieure ne peut pas être mise en évidence de la même manière pour le lactate cellulaire ce qui rappelle, non sans raison, l'étude menée au chapitre 7.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 11.7

On multiple l'équation (11.3) par $u+k$, et on l'intègre sur Ω. On trouve alors que,

$$\frac{dE}{dt} + D_u \|\nabla u\|^2 + \kappa \|u\|_{L^1(\Omega)} =< J + \frac{\kappa w}{k' + w}, u + k >,$$

où

$$E = \frac{1}{2}\|u\|^2 + k\|u\|_{L^1(\Omega)}.$$

En remarquant que la fonction w est uniformément bornée (on suppose que $0 \leqslant w_0 \leqslant \frac{FL+\kappa}{F}$), on choisit des paramètres κ, J, F, L et k' tels que l'expression,

$$J + \frac{\kappa w}{k' + w} < \kappa,$$

soit vérifiée. On a alors que,

$$\frac{dE}{dt} + D_u \|\nabla u\|^2 + c\|u\|_{L^1(\Omega)} \leqslant c', \quad c > 0,$$

ainsi, en soulignant que,

$$\begin{aligned} D_u \|\nabla u\|^2 + c\|u\|_{L^1(\Omega)} &\geqslant c'(\|\nabla u\| + \|u\|_{L^1(\Omega)}) - c'' \\ &\geqslant c'(\|u\| + \|u\|_{L^1(\Omega)}) - c'', \end{aligned}$$

on obtient l'inégalité différentielle,

$$\frac{dE}{dt} + c\sqrt{E} \leqslant c', \quad c > 0. \tag{11.52}$$

On pose $E^* = (c'/c)^2$, où c et c' sont les mêmes constantes que celles données dans l'équation (11.52), on a,

$$\frac{dE^*}{dt} + c\sqrt{E^*} = c'.$$

On obtient alors par comparaison que

$$E(t) \leqslant \max(E(0), E^*), \quad t \geqslant 0, \tag{11.53}$$

et nous pouvons finalement déduire que la norme-L^2 est uniformément bornée.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On montre finalement la proposition suivante.

Proposition 11.3

On suppose ici que $J \geqslant \kappa$, $FL \geqslant \kappa$ et que $u_0 > 0$, $w_0 > 0$ pour tout, x. Soit (u, w) des solutions du système (11.6)-(11.9) telles que les inégalités (11.11) soient vérifiées. Ainsi, $u > 0$ et $w > 0$ pour tout (x, t) mais aussi,

$$u(x,t) \geqslant \frac{1}{\left\|\frac{1}{u_0}\right\|_{L^\infty(\Omega)}}, \quad w(x,t) \geqslant \frac{e^{-\frac{F}{\varepsilon}t}}{\left\|\frac{1}{w_0}\right\|_{L^\infty(\Omega)}} \quad \text{a.e. } (x,t).$$

Démonstration :

Le système (11.6)-(11.7) nous donne que,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u \geqslant J - \kappa, \tag{11.54}$$

$$\varepsilon \frac{\partial w}{\partial t} - D_w \Delta w + Fw \geqslant FL - \kappa. \tag{11.55}$$

En multipliant l'équation (11.54) par $-\frac{1}{u}$, on a,

$$\frac{d}{dt} \int_\Omega \ln \frac{1}{u}\, dx \leqslant 0,$$

d'où,

$$\int_\Omega \ln \frac{1}{u(t)}\, dx \leqslant \int_\Omega \ln \frac{1}{u_0}\, dx, \quad t \geqslant 0,$$

et $u(x,t) > 0$ pour tout (x,t). Utilisant la même démarche on prouve que $w(x,t) > 0$ pour tout (x,t). On multiplie ensuite l'équation (11.54) par $-\frac{1}{u^{m+1}}$, $m \in \mathbb{N}$, on a alors que,

$$\frac{1}{m}\frac{d}{dt}\left\|\frac{1}{u}\right\|^m_{L^m(\Omega)} + D_u(m+1)\int_\Omega \frac{\|\nabla u\|^2}{u^{m+2}}\, dx \leqslant 0,$$

d'où

$$\left\|\frac{1}{u(t)}\right\|_{L^m(\Omega)} \leqslant \left\|\frac{1}{u_0}\right\|_{L^m(\Omega)}, \quad t \geqslant 0. \tag{11.56}$$

En passant à la limite $m \to +\infty$, on en déduit que

$$\left\|\frac{1}{u(t)}\right\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant \left\|\frac{1}{u_0}\right\|_{L^\infty(\Omega)}, \quad t \geqslant 0. \tag{11.57}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En multipliant l'équation (11.55) par $-\frac{1}{w^{m+1}}$, $m \in \mathbb{N}$, on a,

$$\frac{\varepsilon}{m}\frac{d}{dt}\left\|\frac{1}{w}\right\|^m_{L^m(\Omega)} \leqslant F\left\|\frac{1}{w}\right\|^m_{L^m(\Omega)},$$

ce qui implique

$$\varepsilon\frac{d}{dt}\left\|\frac{1}{w}\right\|_{L^m(\Omega)} \leqslant F\left\|\frac{1}{w}\right\|_{L^m(\Omega)}, \tag{11.58}$$

d'où, grâce au lemme de Gronwall,

$$\left\|\frac{1}{w(t)}\right\|_{L^m(\Omega)} \leqslant \left\|\frac{1}{w_0}\right\|_{L^m(\Omega)} e^{\frac{F}{\varepsilon}t}, \quad t \geqslant 0. \tag{11.59}$$

En passant à la limite $m \to +\infty$, on obtient que

$$\left\|\frac{1}{w(t)}\right\|_{L^\infty(\Omega)} \leqslant \left\|\frac{1}{w_0}\right\|_{L^\infty(\Omega)} e^{\frac{F}{\varepsilon}t}, \quad t \geqslant 0, \tag{11.60}$$

ce qui termine la preuve ■

Remarque 11.8

En utilisant le même raisonnement que pour le théorème 11.1, on peut aussi prouver que si,

$$u_0 \geqslant \delta_1 \quad \text{and} \quad w_0 \geqslant \delta_2 \quad \text{pour tout } x,$$

où δ_1 et δ_2 sont positifs et assez petits alors on a que,

$$u(x,t) \geqslant \delta_1 \quad \text{and} \quad w(x,t) \geqslant \delta_2 \quad \text{pour tout } (x,t).$$

Remarque 11.9

On peut remarquer que pour les estimations L^∞, le système réagit comme s'il était découplé.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

11.3 Equilibre

Comme montré au chapitre 7, le système (11.6)-(11.8) possède un unique état d'équilibre $(u, w) = (\overline{u}, \overline{w})$ donné par,

$$\overline{w} = L + \frac{J}{F} > 0, \tag{11.61}$$

$$\overline{u} = \frac{k(\frac{J}{\kappa} + \frac{\overline{w}}{k'+\overline{w}})}{1 - (\frac{J}{\kappa} + \frac{\overline{w}}{k'+\overline{w}})}. \tag{11.62}$$

On suppose que l'équilibre pour u est positif ce qui implique,

$$\overline{u} > 0. \tag{11.63}$$

La linéarisation autour de l'équilibre $(\overline{u}, \overline{w})$ donne,

$$\frac{\partial U}{\partial t} - D_u \Delta U + \kappa(\frac{k}{(k+\overline{u})^2} U - \frac{k'}{(k'+\overline{w})^2} V) = 0, \tag{11.64}$$

$$\varepsilon \frac{\partial V}{\partial t} - D_w \Delta V + FV + \kappa(\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2} V - \frac{k}{(k+\overline{u})^2} U) = 0, \tag{11.65}$$

$$\frac{\partial U}{\partial \nu} = \frac{\partial V}{\partial \nu} = 0 \quad \text{on } \Gamma, \tag{11.66}$$

$$U|_{t=0} = U_0, \quad V|_{t=0} = V_0. \tag{11.67}$$

Le système (11.64)-(11.65) est un système linéaire.

Proposition 11.4

On suppose que $(U_0, V_0) \in L^2(\Omega)^2$. Alors le système (11.64)-(11.67) possède une unique solution faible (U, V) telle que, pour tout $T > 0$,

$$(U, V) \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)^2) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)^2).$$

Si on suppose de plus que $(U_0, V_0) \in H^1(\Omega)^2$, alors pour tout $T > 0$,

$$(U, V) \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)^2) \cap L^2(0, T; H^2(\Omega)^2).$$

Finalement si $(U_0, V_0) \in H^2_{\mathrm{N}}(\Omega)^2$, alors pour tout $T > 0$,

$$(U, V) \in L^\infty(0, T; H^2_{\mathrm{N}}(\Omega)^2) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)^2)$$

et la solution est forte.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 11.10

On peut montrer que si $U_0 \geqslant 0$ et $V_0 \geqslant 0$ pour tout $x \in \Omega$, alors $U \geqslant 0$ et $V \geqslant 0$ pour tout (x,t).

Proposition 11.5

L'état d'équilibre $(\overline{u},\overline{w})$ est linéairement stable dans $L^2(\Omega)^2$.

Démonstration :

On multiplie l'équation (11.64) par $\frac{k}{(k+\overline{u})^2}U$ et l'équation (11.65) par $\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}V$ et on somme les deux équations résultantes, obtenant,

$$\begin{aligned}&\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\Big(\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\|U\|^2+\varepsilon\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\|V\|^2\Big)\\&+\frac{D_u k}{(k+\overline{u})^2}\|\nabla U\|^2+\frac{D_w k'}{(k'+\overline{w})^2}\|\nabla V\|^2+\frac{Fk'}{(k'+\overline{w})^2}\|V\|^2\\&+\kappa\Big(\frac{k^2}{(k+\overline{u})^4}\|U\|^2+\frac{k'^2}{(k'+\overline{w})^4}\|V\|^2-\frac{2kk'}{(k+\overline{u})^2(k'+\overline{w})^2}\int_\Omega UV\,dx\Big)=0.\end{aligned}\tag{11.68}$$

On a,

$$\begin{aligned}&\frac{k^2}{(k+\overline{u})^4}\|U\|^2+\frac{k'^2}{(k'+\overline{w})^4}\|V\|^2-\frac{2kk'}{(k+\overline{u})^2(k'+\overline{w})^2}\int_\Omega UV\,dx\\&=\int_\Omega\Big(\frac{k}{(k+\overline{u})^2}U-\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}V\Big)^2dx\geqslant 0,\end{aligned}$$

et ainsi on déduit de l'équation (11.68) que

$$\frac{d}{dt}\Big(\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\|U\|^2+\varepsilon\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\|V\|^2\Big)\leqslant 0,\tag{11.69}$$

d'où,

$$\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\|U(t)\|^2+\varepsilon\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\|V(t)\|^2\leqslant\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\|U_0\|^2+\varepsilon\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\|V_0\|^2\tag{11.70}$$

d'où découle le résultat final. ■

Remarque 11.11

De manière égale, si on multiplie l'équation (11.64) par $-\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\Delta U$ et l'équation (11.65) par $-\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\Delta V$, on obtient la stabilité linéaire de l'état d'équilibre $(\overline{u},\overline{w})$ dans $H^1(\Omega)^2$.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On peut en fait démontrer un résultat plus fort.

Proposition 11.6

En posant $\mathcal{R}e$ la partie réelle, l'état d'équilibre $(\overline{u}, \overline{w})$ est linéairement exponentiellement stable, au sens où toutes les valeurs propres $s \in \mathbb{C}$ associées au système linéaire (11.64)-(11.66) satisfont $\mathcal{R}e(s) \leqslant -\xi$, pour un $\xi > 0$ donné.

Démonstration :

On cherche les solutions de la forme

$$U(x,t) = \hat{U}(x)e^{st}, \quad V(x,t) = \hat{V}(x)e^{\frac{s}{\varepsilon}t}, \tag{11.71}$$

pour $s \in \mathbb{C}$. On évalue ces solutions dans le système (11.64)-(11.66), on a ainsi,

$$-D_u\Delta\hat{U} + s\hat{U} + \kappa(\frac{k}{(k+\overline{u})^2}\hat{U} - \frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\hat{V}) = 0, \tag{11.72}$$

$$-D_w\Delta\hat{V} + (s+F)\hat{V} + \kappa(\frac{k'}{(k'+\overline{w})^2}\hat{V} - \frac{k}{(k+\overline{u})^2}\hat{U}) = 0, \tag{11.73}$$

$$\frac{\partial\hat{U}}{\partial\nu} = \frac{\partial\hat{V}}{\partial\nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma. \tag{11.74}$$

En sommant les équations (11.72) et (11.73), on obtient,

$$-\Delta(D_u\hat{U} + D_w\hat{V}) + \frac{s+F}{D_w}(D_u\hat{U} + D_w\hat{V}) + (s - \frac{D_u(s+F)}{D_w})\hat{U} = 0, \tag{11.75}$$

$$\frac{\partial}{\partial\nu}(D_u\hat{U} + D_w\hat{V}) = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{11.76}$$

et donc,

$$\hat{V} = \frac{D_uF + (D_u - D_w)s}{D_w^2}(-\Delta + \frac{s+F}{D_w}I)^{-1}\hat{U} - \frac{D_u}{D_w}\hat{U}. \tag{11.77}$$

En utilisant cette expression dans l'équation (11.72), on a,

$$-D_u\Delta\hat{U} + \delta\hat{U} - \gamma(-\Delta + \frac{s+F}{D_w}I)^{-1}\hat{U} = 0, \tag{11.78}$$

où

$$\delta = s + \frac{\kappa k}{(k+\overline{u})^2} + \frac{\kappa k' D_u}{D_w(k'+\overline{w})^2},$$
$$\gamma = \frac{\kappa k'(D_uF + (D_u - D_w)s)}{D_w^2(k'+\overline{w})^2}.$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Par conséquent,

$$D_u\Delta^2\hat{U} - (\frac{D_u(s+F)}{D_w} + \delta)\Delta\hat{U} + (\frac{\delta(s+F)}{D_w} - \gamma)\hat{U} = 0, \tag{11.79}$$

où, dans l'optique des équations (11.74) et (11.78),

$$\frac{\partial\hat{U}}{\partial\nu} = \frac{\partial\Delta\hat{U}}{\partial\nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma. \tag{11.80}$$

On remarque de plus, en posant,

$$k_1 = \frac{\kappa k}{(k+\overline{u})^2}, \quad k_2 = \frac{\kappa k'}{(k'+\overline{w})^2},$$

que nous avons,

$$\frac{D_u(s+F)}{D_w} + \delta = (1 + \frac{D_u}{D_w})s + k_1 + \frac{D_u k_2}{D_w} + \frac{D_u F}{D_w}, \tag{11.81}$$

$$\frac{\delta(s+F)}{D_w} - \gamma = \frac{1}{D_w}(s^2 + (k_1 + k_2 + F)s + k_1 F). \tag{11.82}$$

Ainsi, pour l'étude de la stabilité de l'équilibre $(\overline{u}, \overline{w})$, on a besoin de l'étude des valeurs propres et vecteurs propres du problème (11.79)-(11.80).

On suppose tout d'abord que $s \in \mathbb{R}$. Alors quand $s \geqslant 0$, on a que $\frac{D_u(s+F)}{D_w} + \delta > 0$ et que $\frac{\delta(s+F)}{D_w} - \gamma > 0$, et donc l'unique solution du système (11.79)-(11.80) est la solution triviale, $\hat{U} \equiv 0$. De plus le système (11.79)-(11.80) peut avoir des solutions non-triviales uniquement quand,

$$s \in \Big[-\frac{b+\sqrt{\theta}}{2}, -\frac{b-\sqrt{\theta}}{2}\Big], \quad -\frac{b-\sqrt{\theta}}{2} < 0,$$

où

$$\theta = (k_1 + k_2 + F)^2 - 4k_1F = (k_1 - F)^2 + k_2^2 + 2k_1k_2 + 2k_2F > 0$$

et $b = k_1 + k_2 + F$, ou

$$\frac{D_u(s+F)}{D_w} + \delta \leqslant 0,$$

c'est-à-dire,

$$s \leqslant -\frac{1}{1+\frac{D_u}{D_w}}(\frac{D_u F}{D_w} + k_1 + \frac{D_u k_2}{D_w}) < 0.$$

Ainsi, nécessairement,

$$s \leqslant \max\Big(-\frac{b-\sqrt{\theta}}{2}, -\frac{1}{1+\frac{D_u}{D_w}}(\frac{D_u F}{D_w} + k_1 + \frac{D_u k_2}{D_w})\Big) < 0. \tag{11.83}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

On suppose maintenant que $s \in \mathbb{C}\backslash\mathbb{R}$. On pose $s = \zeta + i\eta, \eta \in \mathbb{R}\backslash\{0\}$. En multipliant l'équation (11.79) par le conjugué de $\hat{U}$, puis en l'intégrant sur Ω et en gardant la partie imaginaire, on obtient que,

$$\eta(1 + \frac{D_u}{D_w}) \left\|\nabla\hat{U}|\right\|^2 + \frac{\eta(k_1 + k_2 + F) + 2\zeta\eta}{D_w} \left\|\hat{U}\right\|^2 = 0. \tag{11.84}$$

Ainsi, quand $\zeta \geqslant 0$, alors nécessairement, $\hat{U} \equiv 0$. De plus l'équation (11.84) peut avoir des solutions non-triviales uniquement quand,

$$\zeta \leqslant -\frac{k_1 + k_2 + F}{2} < 0, \tag{11.85}$$

ce qui termine la preuve. ■

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

11.4 Simulations

Dans cette section nous allons présenter des simulations numériques du système (11.6)-(11.9) effectuées par des valeurs pertinentes des paramètres. Nous montrerons l'évolution des trajectoires en fonction du temps sur un domaine $\Omega = [0,1] \times [0,1]$ carré. Ces simulations ont été réalisées sous Matlab grâce à un schéma aux différences finies explicites. Les paramètres utilisés pour ces simulations sont ceux présentés au chapitre 7. Les fonctions J et F sont supposées constantes telles que : $J(t,x) = J = 0.0057$ mM.s^{-1} et $F = 0.0272$ s^{-1}. Le coefficient de diffusion est de 0.01 pour u et w. Ainsi $D_u = D_w = 0.01$. Pour la discrétisation, elle a été faite sur une grille 300×300 en espace avec un pas de temps de 0.1 pour 1000 itérations en temps. Les résultats sont donnés dans les Figures **11.2** et **11.3**.

Le système est relativement semblable à celui étudié au chapitre 7 ainsi des conditions de stabilité pour l'équilibre apparaissent (ici vérifiées). D'autres conditions sur les paramètres assurent la convergence du schéma numérique. On a donc une convergence asymptotique des solutions vers l'état d'équilibre.

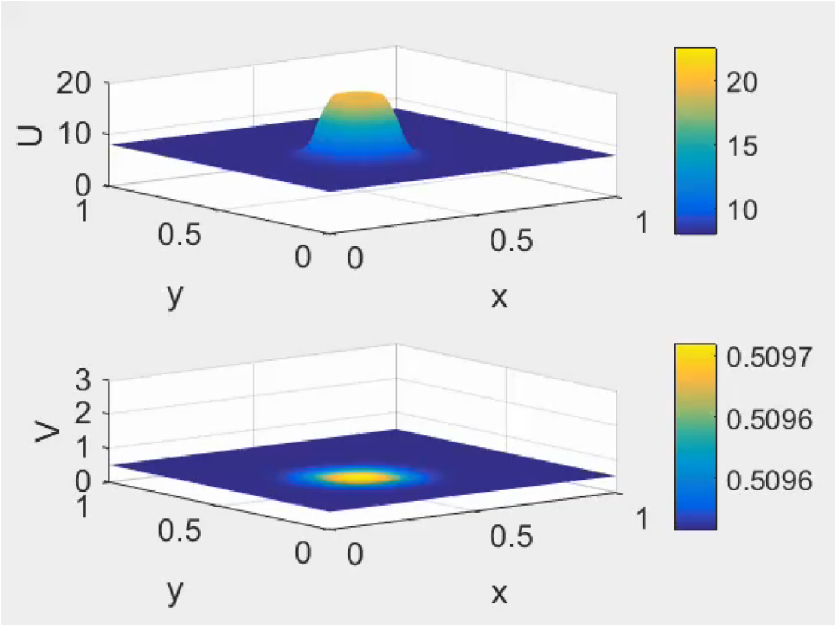


Figure 11.2 – Evolution intéractive de la trajectoire du lactate cellulaire (haut) et sanguin (bas) obtenues à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale (a) présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang.
Sur la version numérique, cliquer sur l'image lance la simulation. La simulation est également disponible à "apm-drive.mycozy.cloud/public?sharecode=60b0VkMc6A2Q"

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

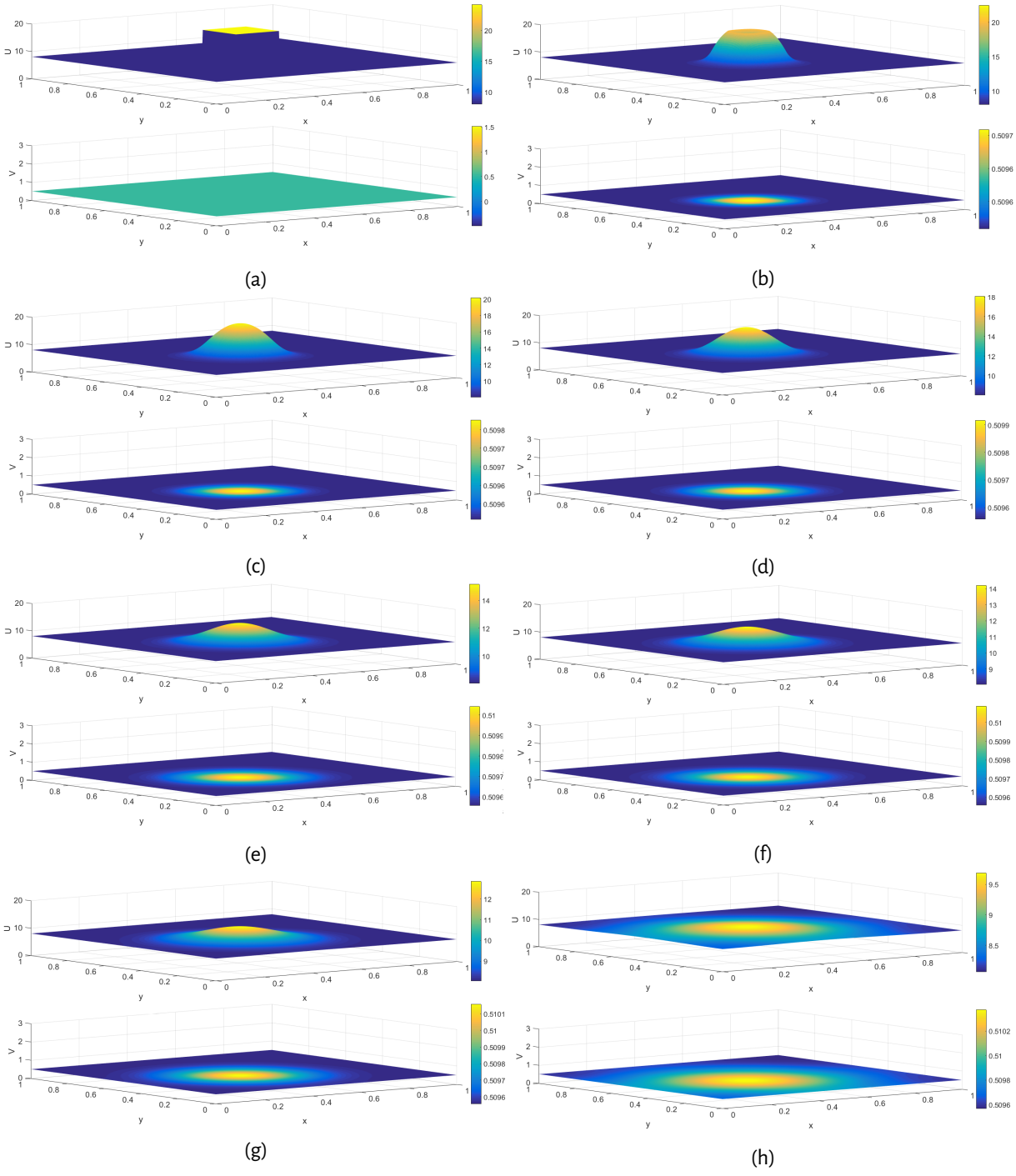


Figure 11.3 – Trajectoires du lactate cellulaire (haut) et sanguin (bas) obtenues à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale (a) présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

11.5 Conclusion de l'étude

Dans ce chapitre nous avons présenté l'étude mathématique d'un modèle de suivi des flux lactate locaux proposé initialement par Aubert & Costalat [11] dans sa version 2D et 3D. Ce modèle est un pas dans la compréhension et l'étude des flux lactate dans le cerveau, substrat qui s'avère particulièrement modifié lors du développement de gliomes. Ce modèle est particulièrement connu pour donner de bons résultats lorsque mis en regard de données médicales (cf chapitre 6). Nous en avons donné une étude mathématique au chapitre 7. Cependant, de ce que nous savons, aucune étude mathématique du système pris en dimension supérieure et donc considérant au minima la diffusion n'étudiait les bornes des solutions, les conditions d'existence de l'état d'équilibre ou les différences existantes entre le système global et le système limite.

Ce chapitre propose ainsi des démonstrations pour l'existence et l'unicité de solutions positives du système (11.3)-(11.4) prenant en compte la diffusion. On donne également des bornes L^∞ pour ces solutions et des résultats de stabilité pour l'unique état d'équilibre. On montre que ce système réagit globalement comme celui présenté au chapitre 7. Des simulations viennent appuyer ces résultats.

Pour un flux sanguin $F = F(t)$ continu dépendant du temps tel que,

$$0 < F_1 \leqslant F(t) \leqslant F_2,\ t \geqslant 0.$$

Des modifications mineures permettent d'obtenir de la même manière existence et unicité des solutions ainsi que certains résultats de régularité. Des questions restent ouvertes sur l'impact du paramètre ε, en particulier dans le cas $\varepsilon = 0$ et sur l'impact de considérations mécaniques supplémentaires.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 12

Echanges locaux avec considérations géométriques

Résumé

Dans ce chapitre nous allons étudier le modèle proposé au chapitre 7 en dimension supérieure avec une complexification géométrique non-présente dans le chapitre 11. Encore une fois, ce modèle local se base sur l'étude des flux de lactate via la BHE entre une cellule et le sang en considérant un échange possible des concentrations en présence à l'interface des compartiments. Le système d'EDP résultant est de type réaction-diffusion-advection et possède trois compartiments. On donne ici des démonstrations pour l'unicité de solutions positives de ce système. Nous présenterons également des simulations.

Ce chapitre possède une publication en révision,

— Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Agosti A., Grasselli M., Rocca E., Ciarletta P. and Guillevin R. *PDE system with irregular bounds conditions for lactate kinetics*, En révision. [C1].

Contenu succinct

12.1 Présentation 210
12.2 Etude analytique 215
12.3 Simulations 224
12.4 Conclusion de l'étude 228

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

12.1 Présentation

On rappelle encore une fois que, dans le chapitre 7, nous avons présenté un système d'EDO pour le suivi des échanges lactate entre une cellule et le sang, ce système était donné par,

$$\frac{du}{dt} + T(\frac{u}{k+u} - \frac{v}{k'+v}) = J, \quad T, k, k', J > 0, \tag{12.1}$$

$$\varepsilon\frac{dv}{dt} + Fv + T(\frac{v}{k'+v} - \frac{u}{k+u}) = FL, \quad \varepsilon, F, L > 0, \tag{12.2}$$

où ε est choisi pour marquer la différence des volumes entre la cellule et le capillaire adjacent et les concentrations en lactate cellulaire et sanguin sont respectivement décrites par les fonctions u et v dépendant du temps. Le terme $T(\frac{u}{k+u} - \frac{v}{k'+v})$ est donné pour le cotransport de type symport d'un métabolite entre deux compartiments où T est le transport maximal et k et k' sont les constantes de Michaelis-Menten modifiées. Ici on considère que les fonctions F et J, décrivant respectivement les flux sanguins et les flux de lactate avec le voisinage cellulaire, sont stabilisées.

Afin de mieux approcher la réalité, on a supposé que la concentration en lactate n'était pas la même dans tout un compartiment et donc qu'il y avait une variation spatiale dans le chapitre 11. Ainsi nous avions proposé un modèle plus adapté à la situation considérant une diffusion dans le compartiment. Le système résultant est donné par un système de type réaction-diffusion,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u\Delta u + \kappa(\frac{k'}{k'+w} - \frac{k}{k+u}) = J, \tag{12.3}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w}{\partial t} - D_w\Delta w + Fw + \kappa(\frac{k}{k+u} - \frac{k'}{k'+w}) = FL, \tag{12.4}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma, \tag{12.5}$$

$$u|_{t=0} = u_0, \quad w|_{t=0} = w_0. \tag{12.6}$$

Cette modélisation peut encore être améliorée. En effet elle suppose que chaque élément de la cellule est autant apte à échange avec l'extérieur (matrice extracellulaire (ECM), cellules avoisinantes ou sang) alors que ce n'est pas le cas. En effet, une structure géométrique de la cellule laisse apparaitre des zones d'échanges en lactate.

Remarque 12.1

Suivant la remarque 11.1 du chapitre précédent et toujours par soucis de clarté des notations, dans la suite du chapitre on garde la lettre w pour désigner la concentration en lactate sanguin. On préfère également la lettre κ pour désigner le taux maximal de transport à travers la BHE, comme définie au chapitre 11.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Pour prendre en compte ces interfaces, nous proposons un nouveau système d'EDP. On cherche les solutions (u, w) du problème suivant sur Ω où $u = u(x,t)$ représente la concentration en lactate cellulaire, $w = w(x,t)$ représente la concentration en lactate du capillaire et Ω est un domaine régulièrement borné de $\mathbb{R}^N$, $N = 1, 2$ ou 3. La Figure **12.1** résume la situation.

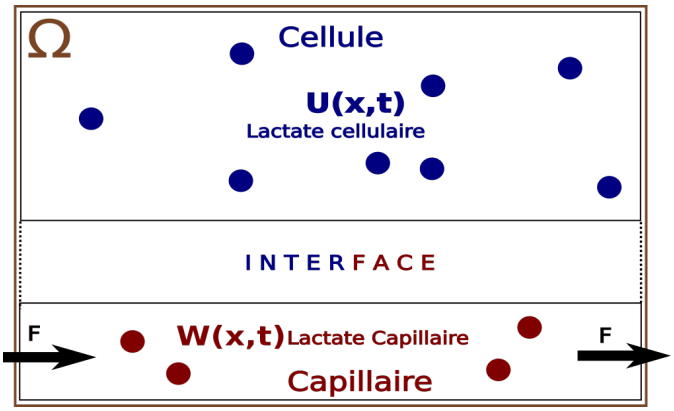


Figure 12.1 – Schéma de la dynamique du modèle réduit avec considérations géométriques. Les échanges entre la cellule et le sang sont possibles uniquement à l'interface.

On décompose Ω en trois parties distinctes, Ω_1 définissant le domaine cellulaire, Ω_2, définissant le domaine du capillaire et représentant $\mathscr{L}_{1,2}$ l'interface entre Ω_1 et Ω_2. On a donc,

$$\Omega = \Omega_1 \cup \mathscr{L}_{1,2} \cup \Omega_2.$$

On suppose ensuite que les concentrations en lactate cellulaire et en lactate sanguin sont définies sur tout Ω. Elles sont ainsi toutes les deux définies sur Ω_1, Ω_2 et $\mathscr{L}_{1,2}$. On peut donc écrire,

$$\begin{aligned} u &= u_1 \mathbb{1}_{\Omega_1} + u_2 \mathbb{1}_{\Omega_2} + u_3 \mathbb{1}_{\mathscr{L}_{1,2}}, \\ w &= w_1 \mathbb{1}_{\Omega_1} + w_2 \mathbb{1}_{\Omega_2} + w_3 \mathbb{1}_{\mathscr{L}_{1,2}}. \end{aligned}$$

On note ensuite les différentes frontières de Ω_1, $\mathscr{L}_{1,2}$ et Ω_2 :

— I_1 est la frontière entre Ω_1 et $\mathscr{L}_{1,2}$,

— I_2 est la frontière entre Ω_2 et $\mathscr{L}_{1,2}$,

— A est la frontière de Ω_1 qui n'est pas commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$,

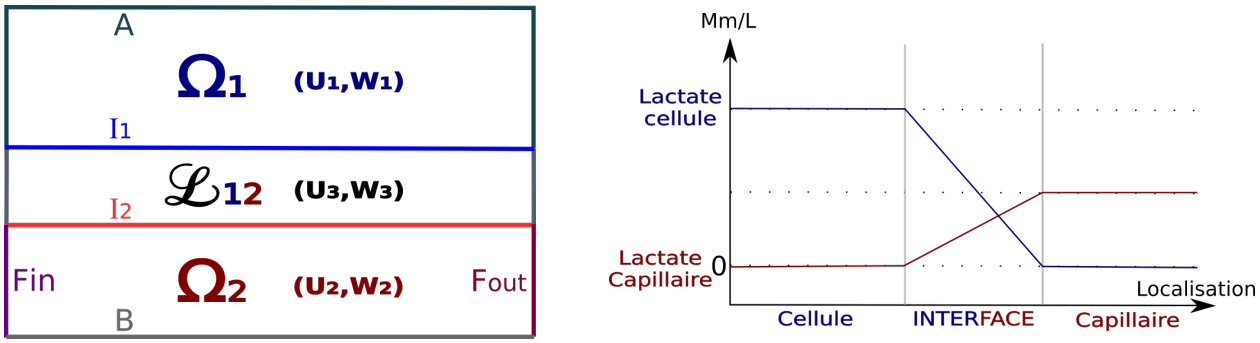
— F_{in} est la frontière de Ω_2 qui reçoit l'apport sanguin (non-commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$),

— F_{out} est la frontière de Ω_2 qui exporte le flux sanguin (non-commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$),

— B est l'ensemble des frontières restantes correspondant aux frontières de $\mathscr{L}_{1,2}$ non-communes avec Ω_1 ou Ω_2 et à la frontière restante de Ω_2 non-impliquée dans le flux sanguin ou commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

La Figure **12.2** replace les notations et donne une idée des concentrations à l'interface.



(a) Compartiments.

(b) Évolution interface.

Figure 12.2 – Schéma mathématique de la dynamique du modèle réduit avec considérations géométriques. Les solutions u et w sont définies sur tout Ω. On note cependant que u (respectivement w) est nulle sur Ω_2 (respectivement Ω_1).

Remarque 12.2

L'interface $\mathscr{L}_{1,2}$ correspond en fait à un espace fictif entre les deux compartiments qui sert de zone d'échange mathématique entre les deux concentrations en lactate. Dans des études plus poussées elle pourra être considérée comme ayant un volume limité, voir négligeable. L'impact de sa géométrie sur l'ensemble de la dynamique pourra également être étudié. Ainsi les compartiments Ω_1 et Ω_2 ne rentrent jamais en contact direct. En effet l'interface $\mathscr{L}_{1,2}$ est définie pour modéliser une étape de passage entre les deux. Il n'est donc pas nécessaire de définir une éventuelle frontière entre ces deux espaces.

Remarque 12.3

Pour assurer la bonne régularité des fonctions aux frontières internes I_1 et I_2 les fonctions concernées (u sur I_1 et w sur I_2) sont supposées respecter la même forme. Cette forme est donnée pour u sur I_1 par,

$$u_1 = u_3, \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = -\frac{\partial u_3}{\partial \nu},$$

Ce qui signifie que la valeur brute mais aussi le flux sont préservés pour le passage d'un domaine à son domaine voisin.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

En utilisant les notations des chapitres 7 et 11 et en rappelant la remarque 12.1, on donne ν le vecteur normal à la frontière et on pose un système pour chaque domaine et Γ, l'ensemble des frontières.

Pour le domaine Ω_1, on a,

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} - D_u \Delta u_1 = J_1(u_1, t), \qquad \text{sur } \Omega_1, \tag{12.7}$$

$$w_1 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_1, \tag{12.8}$$

$$\frac{\partial u_1}{\partial \nu} = -J_2(u_1, t) \text{ et } w_1 = 0, \qquad \text{sur } A, \tag{12.9}$$

$$u_1 = u_3, \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = -\frac{\partial u_3}{\partial \nu} \text{ et } w_1 = 0, \qquad \text{sur } I_1. \tag{12.10}$$

Sur Ω_1, la variation de la concentration en lactate cellulaire u suit une dynamique présentée au chapitre précédent avec un terme de diffusion en D_u et un terme de réaction pour les échanges avec le voisinage modélisés par la fonction J_1. La concentration en lactate sanguin w est nulle dans Ω_1 puisque ce domaine décrit la cellule. Sur la frontière A, des échanges particuliers avec le voisinage existent et sont modélisés par la fonction J_2 dans des conditions de bord de type Neumann. Enfin, à la frontière commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$, la remarque 12.3 définit la forme des termes impliquant la fonction u.

Pour le domaine Ω_2, on a,

$$u_2 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_2, \tag{12.11}$$

$$\varepsilon \frac{\partial w_2}{\partial t} - D_w \Delta w_2 + v \nabla w_2 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_2, \tag{12.12}$$

$$u_2 = 0 \text{ et } w_2 = 0, \qquad \text{sur } B, \tag{12.13}$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial \nu} = -FL \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } F_{in}, \tag{12.14}$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial \nu} = F w_2 \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } F_{out}, \tag{12.15}$$

$$w_2 = w_3, \frac{\partial w_2}{\partial \nu} = -\frac{\partial w_3}{\partial \nu} \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } I_2. \tag{12.16}$$

Sur Ω_2, la variation de la concentration en lactate sanguin w suit une dynamique de diffusion-advection où D_w est le paramètre relié à la diffusion et v est le vecteur vitesse. La concentration en lactate cellulaire u est nulle sur Ω_2 puisque ce domaine décrit le capillaire. Sur la frontière B aucun échange n'est possible ce qui se traduit par des conditions de type Dirichlet. Pour les frontières F_{in} et F_{out}, des conditions de type Neumann sont utilisées afin de prendre en compte le flux sanguin. Enfin, à la frontière commune avec $\mathscr{L}_{1,2}$, la remarque 12.3 définit la forme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

des termes composant la fonction w.

Pour le domaine $\mathscr{L}_{1,2}$, on a,

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} - D_u \Delta u_3 = J_1(u_3, t) + \kappa(\frac{w_3}{k' + w_3} - \frac{u_3}{k + u_3}), \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.17}$$

$$\varepsilon \frac{\partial w_3}{\partial t} - D_w \Delta w_3 + v \nabla w_3 = \kappa(\frac{u_3}{k + u_3} - \frac{w_3}{k' + w_3}), \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.18}$$

$$u_3 = 0 \text{ et } w_3 = 0, \qquad \text{sur } B, \tag{12.19}$$

$$u_3 = u_1, \frac{\partial u_3}{\partial \nu} = -\frac{\partial u_1}{\partial \nu} \text{ et } w_3 = 0, \qquad \text{sur } I_1, \tag{12.20}$$

$$w_3 = w_2, \frac{\partial w_3}{\partial \nu} = -\frac{\partial w_2}{\partial \nu} \text{ et } u_3 = 0, \qquad \text{sur } I_2. \tag{12.21}$$

Sur $\mathscr{L}_{1,2}$, la variation des concentrations en lactate cellulaire et sanguin suivent des dynamiques de type réaction-diffusion-advection, en accord avec les systèmes exposés ci-avant. Un terme de réaction supplémentaire est ajouté pour décrire les échanges entre les concentrations, terme déjà décrit et utilisé aux chapitres 7, 9 et 11. Sur la frontière B aucun échange n'est possible ce qui se traduit par des conditions de type Dirichlet. Enfin, aux frontières communes avec les domaines Ω_1 et Ω_2, la remarque 12.3 définit la forme des termes composant la fonction u pour I_1 et w pour I_2.

On note (u_0, w_0) les conditions initiales de bonne régularité. On a alors un système d'EDP de deux équations à deux inconnues possédant des termes non-linéaires et des frontières internes. A notre connaissance aucune théorie particulière n'existe pour ce genre de systèmes étendus. Nous donnons ici quelques résultats analytiques, l'étude de ce genre de systèmes étant ouverte.

Remarque 12.4

On suppose que la fonction v, décrivant l'advection, est assez régulière et en particulier,

$$\|v\| < +\infty \text{ et } \|\nabla v\| < +\infty$$

Remarque 12.5

En suivant la remarque 7.2 du chapitre 7, on suppose que les fonctions J_1 et J_2 sont connues et s'écrivent $\forall u \in \mathbb{R}^N, \forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$J_1(u, t) := \frac{c_j}{\varepsilon_j + u}, \qquad J_2(u, t) := \frac{c_g}{\varepsilon_g + u}, \tag{12.22}$$

où c_j, ε_j, c_g et ε_g sont des constantes positives.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

12.2 Etude analytique

Dans cette section nous allons montrer l'unicité et la positivité des solutions. Nous allons également donner une borne pour u du couple (u, w) solution.

12.2.1 A propos de l'existence

La démonstration de l'existence des solutions du problème (12.7)-(12.21) est un problème ouvert. Nous pouvons cependant nous baser sur les résultats obtenus au chapitre 11 pour penser que leur existence est cohérente au vue du problème.

De même, et suivant les résultats obtenus au 11, nous pensons que la démonstration de l'existence des solutions du problème modifié pour lequel les équations (12.17)-(12.18) sont réécrites sous la forme,

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} - D_u \Delta u_3 = J_1(u_3, t) + \kappa\left(\frac{w_3}{k' + |w_3|} - \frac{u_3}{k + |u_3|}\right), \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.23}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w_3}{\partial t} - D_w \Delta w_3 + v\nabla w_3 = \kappa\left(\frac{u_3}{k + |u_3|} - \frac{w_3}{k' + |w_3|}\right), \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.24}$$

sera du même acabit et ne posera pas d'autre problème particulier. Or toute solution positive du système initial (12.7)-(12.21) est solution du problème modifié et inversement.

12.2.2 Unicité des solutions

Proposition 12.1

Le système (12.7)-(12.21), sous les hypothèses 12.4 et 12.5 possède une unique solution positive dans $L^2(0, T; H^2(\Omega)^2)$ (si elle existe).

Démonstration :

On suppose que $(\bar{u}, \bar{w})$ et $(\tilde{u}, \tilde{w})$ sont deux solutions positives du système (12.7)-(12.21) vérifiant les remarques 12.5 et 12.4 et ayant comme conditions initiales (u_0, w_0). On pose,

$$u = \bar{u} - \tilde{u}, \qquad w = \bar{w} - \tilde{w}. \tag{12.25}$$

On a alors $\|u_0\| = \|w_0\| = 0$. On soustrait ensuite les équations en $\tilde{u}$ (respectivement $\tilde{w}$) à celles en $\bar{u}$ (respectivement $\bar{w}$), afin d'obtenir le système suivant,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} - D_u \Delta u_1 = \frac{-c_j u_1}{(\varepsilon_j + \tilde{u}_1)(\varepsilon_j + \bar{u}_1)}, \qquad \text{sur } \Omega_1, \tag{12.26}$$

$$w_1 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_1, \tag{12.27}$$

$$u_2 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_2, \tag{12.28}$$

$$\varepsilon \frac{\partial w_2}{\partial t} - D_w \Delta w_2 + v \nabla w_2 = 0, \qquad \text{sur } \Omega_2, \tag{12.29}$$

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} - D_u \Delta u_3 = \frac{-c_j u_3}{(\varepsilon_j + \tilde{u}_3)(\varepsilon_j + \bar{u}_3)} \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.30}$$

$$+\kappa\left(\frac{k' w_3}{(k' + \bar{w}_3)(k' + \tilde{w}_3)} - \frac{k u_3}{(k + \bar{u}_3)(k + \tilde{u}_3)}\right),$$

$$\varepsilon \frac{\partial w_3}{\partial t} - D_w \Delta w_3 + v \nabla w_3 = \qquad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.31}$$

$$\kappa\left(\frac{k u_3}{(k + \bar{u}_3)(k + \tilde{u}_3)} - \frac{k' w_3}{(k' + \bar{w}_3)(k' + \tilde{w}_3)}\right).$$

Avec les conditions de bord suivantes,

$$\frac{\partial u_1}{\partial \nu} = \frac{-c_g u_1}{(\varepsilon_g + \tilde{u}_1)(\varepsilon_g + \bar{u}_1)} \text{ et } w_1 = 0, \qquad \text{sur } A, \tag{12.32}$$

$$u_2 = 0 \text{ et } w_2 = 0, \qquad \text{sur } B, \tag{12.33}$$

$$u_1 = u_3, \frac{\partial u_1}{\partial \nu} = -\frac{\partial u_3}{\partial \nu} \text{ et } w_1 = 0, \qquad \text{sur } I_1, \tag{12.34}$$

$$w_2 = w_3, \frac{\partial w_2}{\partial \nu} = -\frac{\partial w_3}{\partial \nu} \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } I_2, \tag{12.35}$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial \nu} = 0 \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } F_{in}, \tag{12.36}$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial \nu} = F w_2 \text{ et } u_2 = 0, \qquad \text{sur } F_{out}. \tag{12.37}$$

On multiplie ensuite les équations (12.26)-(12.32) par u (respectivement w) et on intègre sur leur domaine respectif. On obtient en sommant,

$$\int_\Omega u \frac{\partial u}{\partial t} + \int_\Omega -u D_u \Delta u = \int_\Omega \frac{c_j u^2}{(\varepsilon_j + \tilde{u})(\varepsilon_j + \bar{u})} \tag{12.38}$$

$$+ \int_{\mathscr{L}_{1,2}} \kappa\left(\frac{k' w u}{(k' + \bar{w})(k' + \tilde{w})} - \frac{k u^2}{(k + \bar{u})(k + \tilde{u})}\right),$$

$$\int_\Omega \varepsilon w \frac{\partial w}{\partial t} + \int_\Omega -D_w w \Delta w + \int_\Omega w v \nabla w = \int_{\mathscr{L}_{1,2}} \kappa\left(\frac{k u w}{(k + \bar{u})(k + \tilde{u})} - \frac{k' w^2}{(k' + \bar{w})(k' + \tilde{w})}\right). \tag{12.39}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Alors, en remarquant que,

$$\int_\Omega u\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|u\right\|^2, \tag{12.40}$$

$$\int_\Omega \varepsilon w\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\varepsilon}{2}\frac{d}{dt}\left\|w\right\|^2, \tag{12.41}$$

$$\int_A \frac{c_g\gamma_0(u)^2}{(\varepsilon_g+\gamma_0(\tilde{u}))(\varepsilon_g+\gamma_0(\bar{u}))} \geqslant 0, \tag{12.42}$$

$$\int_\Omega \frac{c_j u^2}{(\varepsilon_j+\tilde{u})(\varepsilon_j+\bar{u})} \leqslant c_j\left\|u\right\|^2, \tag{12.43}$$

$$\int_\Omega \kappa w\frac{ku}{(k+\bar{u})(k+\tilde{u}_3)} \leqslant \frac{\kappa}{k'} < u, w >, \tag{12.44}$$

$$\int_\Omega \kappa u\frac{ku}{(k+\bar{u})(k+\tilde{u})} \geqslant 0. \tag{12.45}$$

Mais aussi que,

$$-\int_\Omega vw\nabla w = -\frac{1}{2}\int_\Omega v\nabla(w^2) \tag{12.46}$$

$$= -\frac{1}{2}\int_{\Omega_1} v\nabla(w_1^2) - \frac{1}{2}\int_{\Omega_2} v\nabla(w_2^2) - \frac{1}{2}\int_{\mathscr{L}_{1,2}} v\nabla(w_3^2) \tag{12.47}$$

$$= 0 - \frac{1}{2}(-\int_{\Omega_2}\nabla v(w_2^2) + \int_{F_{in}+F_{out}+I_2}\gamma_1(w_2^2)\gamma_0(v)) \tag{12.48}$$

$$-\frac{1}{2}(-\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\nabla v(w_3^2) + \int_{I_2}\gamma_1(w_3^2)\gamma_0(v))$$

$$= \frac{1}{2}\int_{\Omega_1+\Omega_2}\nabla v(w^2) - \frac{1}{4}\int_{F_{in}+F_{out}+I_2}\gamma_0(w_2)\gamma_1(w_2)\gamma_0(v) \tag{12.49}$$

$$-\frac{1}{4}\int_{I_2}\gamma_0(w_3)\gamma_1(w_3)\gamma_0(v),$$

$$= \frac{1}{2}\int_{\Omega_1+\Omega_2}\nabla v(w^2) - \frac{1}{4}\int_{F_{out}} F\gamma_0(w_1^2)\gamma_0(v) - \frac{1}{4}\int_{F_{int}} 0 \tag{12.50}$$

$$-\frac{1}{4}\int_{I_2}(\gamma_0(w_1)\gamma_1(w_1)\gamma_0(v) + \gamma_0(w_3)\gamma_1(w_3)\gamma_0(v))$$

$$= \frac{1}{2}\int_{\Omega_1+\Omega_2}\nabla v(w^2) + \frac{1}{4}\int_{F_{out}} -F\gamma_0(w_1^2)\gamma_0(v) + 0 \tag{12.51}$$

$$\leqslant \frac{1}{2}\left\|\nabla v\right\|\left\|w\right\|^2 + \frac{1}{4}Fc\left\|w\right\|^2\left\|v\right\| \tag{12.52}$$

$$\leqslant c_v\left\|w\right\|^2. \tag{12.53}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Et que,

$$
\begin{aligned}
-\int_{\Omega} uD_u\Delta u &= -\int_{\Omega_1} u_1 D_u \Delta u_1 - \int_{\Omega_2} u_2 D_u \Delta u_2 - \int_{\mathscr{L}_{1,2}} u_3 D_u \Delta u_3 && (12.54)\\
&= D_u\Big(\int_{\Omega_1} (\nabla u_1)^2 - \int_{A+I_1} \gamma_1(u_1)\gamma_0(u_1)\Big) - 0 && (12.55)\\
&+ D_u\Big(\int_{\mathscr{L}_{1,2}} (\nabla u_3)^2 - \int_{I_1} \gamma_1(u_3)\gamma_0(u_3)\Big)\\
&= D_u\Big(\int_{\Omega_1+\mathscr{L}_{1,2}} (\nabla u)^2 + \int_A \frac{c_g\gamma_0(u_1)^2}{(\varepsilon_g+\bar{u_1})(\varepsilon_g+\tilde{u_1})} && (12.56)\\
&- \int_{I_1} (\gamma_0(u_1)\gamma_1(u_1) + \gamma_0(u_3)\gamma_1(u_3))\Big)\\
&\geqslant 0. && (12.57)
\end{aligned}
$$

Et, encore que,

$$
\begin{aligned}
-\int_{\Omega} wD_w\Delta w &= -\int_{\Omega_1} w_1 D_w \Delta w_1 - \int_{\Omega_2} w_2 D_w \Delta w_2 - \int_{\mathscr{L}_{1,2}} w_3 D_w \Delta w_3 && (12.58)\\
&= 0 + D_w\Big(\int_{\Omega_2} (\nabla w_2)^2 - \int_{F_{in}+F_{out}+I_2} \gamma_1(w_2)\gamma_0(w_2)\Big) && (12.59)\\
&+ D_w\Big(\int_{\mathscr{L}_{1,2}} (\nabla w_3)^2 - \int_{I_2} \gamma_1(w_3)\gamma_0(w_3)\Big)\\
&= D_w\Big(\int_{\Omega_2+\mathscr{L}_{1,2}} (\nabla u)^2 - \int_{F_{out}} \frac{F}{2}\gamma_0(w)^2 && (12.60)\\
&- \int_{I_2} (\gamma_0(w_2)\gamma_1(w_2) + \gamma_0(w_3)\gamma_1(w_3))\Big)\\
&= D_w \int_{\Omega_2+\mathscr{L}_{1,2}} (\nabla u)^2 - D_w F \int_{F_{out}} \gamma_0(w)^2, && (12.61)
\end{aligned}
$$

où le premier terme est minoré par 0 et,

$$
D_w F \int_{F_{out}} \gamma_0(w)^2 \leqslant c D_w F \left\|w\right\|^2. \tag{12.62}
$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Et finalement que,

$$\begin{aligned}\int_\Omega \kappa(\frac{k'wu}{(k'+\bar{w})(k'+\tilde{w})}-\frac{ku^2}{(k+\bar{u})(k+\tilde{u})}) &= \int_{\Omega_1}\kappa(\frac{k'w_1u_1}{(k'+\bar{w_1})(k'+\tilde{w_1})}-\frac{ku_1^2}{(k+\bar{u_1})(k+\tilde{u_1})})\\ &+\int_{\Omega_2}\kappa(\frac{k'w_2u_2}{(k'+\bar{w_2})(k'+\tilde{w_2})}-\frac{ku_2^2}{(k+\bar{u_2})(k+\tilde{u_2})})\\ &+\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\kappa(\frac{k'w_3u_3}{(k'+\bar{w_3})(k'+\tilde{w_3})}-\frac{ku_3^2}{(k+\bar{u_3})(k+\tilde{u_3})})\\ &=\int_{\Omega_1}-\kappa\frac{ku_1^2}{(k+\bar{u_1})(k+\tilde{u_1})}+\int_{\Omega_2}0\\ &+\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\kappa(\frac{k'w_3u_3}{(k'+\bar{w_3})(k'+\tilde{w_3})}-\frac{ku_3^2}{(k+\bar{u_3})(k+\tilde{u_3})}).\end{aligned}$$

ce qui implique,

$$\begin{aligned}\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\kappa(\frac{k'w_3u_3}{(k'+\bar{w_3})(k'+\tilde{w_3})}-\frac{ku_3^2}{(k+\bar{u_3})(k+\tilde{u_3})}) &= \int_\Omega \kappa\frac{k'wu}{(k'+\bar{w})(k'+\tilde{w})}\\ &-\int_\Omega\kappa\frac{ku^2}{(k+\bar{u})(k+\tilde{u})}\\ &+\int_{\Omega_1}\frac{\kappa k u_1^2}{(k+\bar{u_1})(k+\tilde{u_1})}\\ &\leqslant \frac{\kappa}{k}<u,w>+\frac{\kappa}{k}\left\|u\right\|^2.\end{aligned}$$

L'ensemble de ces résultats donnent, lorsque appliqués à (12.38)-(12.38),

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|u\right\|^2\leqslant c_j\left\|u\right\|^2+\frac{\kappa}{k}<u,w>+\frac{\kappa}{k}\left\|u\right\|^2, \tag{12.63}$$

$$\frac{\varepsilon}{2}\frac{d}{dt}\left\|w\right\|^2\leqslant\frac{\kappa}{k}<u,w>+c_v\left\|w\right\|^2+cD_wF\left\|w\right\|^2+\frac{\kappa}{k}\left\|w\right\|^2. \tag{12.64}$$

Ainsi, en soulignant que,

$$<u,w>\leqslant\left\|u\right\|\left\|w\right\|\leqslant\left\|u\right\|^2+\left\|w\right\|^2, \tag{12.65}$$

on sait qu'il existe c_f dans $\mathbb{R}$ telle que,

$$\frac{d}{dt}(\left\|u\right\|^2+\varepsilon\left\|w\right\|^2)\leqslant c_f(\left\|u\right\|^2+\varepsilon\left\|w\right\|^2). \tag{12.66}$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Grâce au lemme de Gronwall on en déduit que, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$(\|u\|^2 + \varepsilon\,\|w\|^2) \leqslant \exp(c_f t)(\|u_0\|^2 + \varepsilon\,\|w_0\|^2), \tag{12.67}$$

ainsi, comme $\|u_0\| = \|w_0\| = 0$ on a $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$, $\|u\| \leqslant 0$ et $\|w\| \leqslant 0$ ce qui prouve bien l'unicité des solutions en tout temps. ■

12.2.3 Positivité des solutions

Proposition 12.2

Le système (12.7)-(12.21), possède uniquement une solution positive dans $L^2(0,T;H^2(\Omega)^2)$ sous couvert de l'existence des solutions du système et de celles du système modifié où on réécrit les équations (12.17)-(12.18),

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} - D_u\Delta u_3 = J_1(u_3,t) + \kappa\left(\frac{w_3}{k'+|w_3|} - \frac{u_3}{k+|u_3|}\right), \quad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.68}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w_3}{\partial t} - D_w\Delta w_3 + v\nabla w_3 = \kappa\left(\frac{u_3}{k+|u_3|} - \frac{w_3}{k'+|w_3|}\right), \quad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.69}$$

Démonstration :

On réécrit les équations (12.17)-(12.18) sous la forme d'un système modifié,

$$\frac{\partial u_3}{\partial t} - D_u\Delta u_3 = J_1(u_3,t) + \kappa\left(\frac{w_3}{k'+|w_3|} - \frac{u_3}{k+|u_3|}\right), \quad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.70}$$

$$\varepsilon\frac{\partial w_3}{\partial t} - D_w\Delta w_3 + v\nabla w_3 = \kappa\left(\frac{u_3}{k+|u_3|} - \frac{w_3}{k'+|w_3|}\right), \quad \text{sur } \mathscr{L}_{1,2}, \tag{12.71}$$

et on considère (u,w) solution du système (12.7)-(12.21) contenant les équations modifiées. On note,

$$u^- := \min(-u,0), \qquad u^+ := \max(u,0),$$

et on utilise les mêmes notations pour w afin d'obtenir,

$$u = u^+ - u^-, \qquad w = w^+ - w^-,$$

On multiplie les équations en u par $-u^-$ et on les somme pour obtenir,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|u^-\right\|^2 + D_u\left\|\Delta u^-\right\|^2 = D_u\int_{A+I_1}\gamma_1(u_1)\gamma_0(u_1^-) + D_u\int_{B+I_1}\gamma_1(u_3)\gamma_0(u_3^-) \quad (12.72)$$
$$- \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{(u_3^-)^2}{k+|u_3|} - \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{u_3^- w_3}{k'+|w_3|} - \int_\Omega\frac{c_j u^-}{\varepsilon_j+|u|}.$$

Or on sait que ,

$$D_u\int_{A+I_1}\gamma_1(u_1)\gamma_0(u_1^-) + D_u\int_{B+I_1}\gamma_1(u_3)\gamma_0(u_3^-) = D_u\int_A\gamma_1(u_1)\gamma_0(u_1^-) \quad (12.73)$$
$$= -D_u c_g\int_A\frac{\gamma_0(u_1^-)}{\varepsilon_g+|\gamma_0(u_1)|}. \quad (12.74)$$

Et que,

$$-\kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{u_3^- w_3}{k'+|w_3|} \leqslant \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{u_3^- w_3^-}{k'+|w_3|}. \quad (12.75)$$

On a alors que,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|u^-\right\|^2 \leqslant -D_u c_g\int_A\frac{\gamma_0(u_1^-)}{\varepsilon_g+|\gamma_0(u_1)|} - \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{(u_3^-)^2}{k+|u_3|} \quad (12.76)$$
$$+\kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{u_3^- w_3^-}{k'+|w_3|} - \int_\Omega\frac{c_j u^-}{\varepsilon_j+|u|}$$
$$\leqslant \kappa < u^-, w^- > . \quad (12.77)$$

De manière similaire, on multiplie les équations en w par $-w^-$ et on les somme pour obtenir,

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left\|w^-\right\|^2 + D_w\left\|\Delta w^-\right\|^2 = D_w\int_{I_2+F_{in}+F_{out}}\gamma_1(w_2)\gamma_0(w_2^-) + D_w\int_{B+I_2}\gamma_1(w_3)\gamma_0(w_3^-) \quad (12.78)$$
$$- \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{(w_3^-)^2}{k+|w_3|} - \kappa\int_{\mathscr{L}_{1,2}}\frac{w_3^- u_3}{k'+|u_3|} + \int_\Omega v\nabla w w^-.$$

Or on sait que ,

$$D_w\int_{I_2+F_{in}+F_{out}}\gamma_1(w_2)\gamma_0(w_2^-) + D_w\int_{B+I_2}\gamma_1(w_3)\gamma_0(w_3^-) \quad (12.79)$$
$$= -DwFL\int_{F_{in}}\gamma_0(w^-) + D_w F\int_{F_{out}}\gamma_0(w^-)^2$$
$$\leqslant D_w F c\left\|w^-\right\|^2. \quad (12.80)$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Et on obtient que,

$$\int_\Omega v\nabla w w^- = -\frac{1}{2}\int_\Omega \nabla v(w^-)^2 + \int_\Gamma \gamma_1((w^-)^2)\gamma_0(v) \tag{12.81}$$

$$= -\frac{1}{2}\int_\Omega \nabla v(w^-)^2 + \frac{1}{2}\int_\Gamma \gamma_1(w^-)\gamma_0(w^-)\gamma_0(v) \tag{12.82}$$

$$= -\frac{1}{2}\int_\Omega \nabla v(w^-)^2 - \frac{FL}{2}\int_{F_{in}} \gamma_0(w^-)\gamma_0(v) + \frac{F}{2}\int_{F_{out}} \gamma_0(w^-)^2\gamma_0(v) \tag{12.83}$$

$$\leqslant \frac{1}{2}\|\nabla v\|^2 \left\|w^-\right\|^2 + \frac{Fc(L+1)}{2}\|v\| \left\|w^-\right\|^2. \tag{12.84}$$

On a alors que,

$$\frac{\varepsilon}{2}\frac{d}{dt}\left\|w^-\right\|^2 \leqslant D_w F c \left\|w^-\right\|^2 + \kappa < u^-, w^- > + \frac{1}{2}\|\nabla v\|^2 \left\|w^-\right\|^2 + \frac{Fc(L+1)}{2}\|v\| \left\|w^-\right\|^2. \tag{12.85}$$

Ainsi, en soulignant que,

$$< u^-, w^- > \leqslant \left\|u^-\right\| \left\|w^-\right\| \leqslant \left\|u^-\right\|^2 + \left\|w^-\right\|^2, \tag{12.86}$$

En sommant les inégalités (12.77) et (12.85) et grâce à la remarque 12.4, on a,

$$\frac{d}{dt}(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2) \leqslant c_T(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2). \tag{12.87}$$

Grâce au lemme de Gronwall on en déduit que, $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$(\left\|u^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w^-\right\|^2) \leqslant \exp(c_T t)(\left\|u_0^-\right\|^2 + \varepsilon\left\|w_0^-\right\|^2), \tag{12.88}$$

ainsi, comme $\left\|u_0^-\right\| = \left\|w_0^-\right\| = 0$ on a $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$, $\|u^-\| \leqslant 0$ et $\|w^-\| \leqslant 0$. On rappelle que,

$$u^- = \min(-u, 0), \qquad\qquad w^- = \max(w, 0),$$

cela prouve la positivité des solutions en tout temps du système (12.7)-(12.21) contenant les équations modifiées (12.68) et (12.69). Les solutions étant positives, l'ajout des valeurs absolues dans les équations (12.68) et (12.69) est suranné et donc cela prouve l'existence de solutions positives au système (12.7)-(12.21). Ainsi, grâce à la proposition 12.1, on prouve bien l'unicité et la positivité des solutions du système (12.7)-(12.21) sous couvert de l'existence des solutions du système modifié. ■

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Remarque 12.6

L'hypothèse d'existence de solutions pour le système modifié de la proposition 12.2 peut sembler importante mais, en se basant sur les résultats obtenus au chapitre 11, nous pensons que la démonstration de leur existence sera du même type que celle pour l'existence des solutions du système (12.7)-(12.21).

12.2.4 Une borne pour u

En repartant des équations du système (12.7)-(12.21), on a,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \Delta u \leqslant \kappa + \frac{c_j}{\varepsilon_j}. \tag{12.89}$$

que l'on multiplie par u et intègre sur Ω pour obtenir,

$$\|u\| \frac{d}{dt} \|u\| \leqslant \|u\| (\kappa + \frac{c_j}{\varepsilon_j}) Vol(\Omega)^{\frac{1}{2}}, \tag{12.90}$$

on simplifie par $\|u\|$ et intègre pour obtenir $\forall\, t \in \mathbb{R}^+$,

$$\|u\| \leqslant \|u_0\| + (\kappa + \frac{c_j}{\varepsilon_j}) Vol(\Omega)^{\frac{1}{2}} t, \tag{12.91}$$

Ce qui donne une borne supérieure pour la fonction u dépendant linéairement du temps.

Remarque 12.7

Le terme d'advection pour les fonction sur w nous empêche, avec cette méthode, d'obtenir une borne satisfaisante pour w ne possédant pas un terme exponentielle en temps.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

12.3 Simulations

Dans cette section nous allons présenter des simulations numériques du système (12.7)-(12.21) effectuées par des valeurs pertinentes des paramètres. Nous montrerons l'évolution des trajectoires en fonction du temps sur un domaine Ω. Ces simulations ont été réalisées sous FreeFem grâce à un schéma aux différences finies avec des éléments de grade P1 et un schéma d'Euler explicite en temps. Les conditions de bord sont implémentées avec un schéma itératif de type Schwarz. Les paramètres utilisés pour ces simulations sont ceux présentés au chapitre 7. Le schéma est donné dans la Figure **12.4** et les résultats dans les Figures **12.3**, **12.5**, **12.6** et **12.7**.

Le système est relativement semblable à celui étudié au chapitre 7 ainsi des conditions de stabilité pour un éventuel équilibre devraient apparaitre. D'autres conditions sur les paramètres assurent la convergence du schéma numérique.

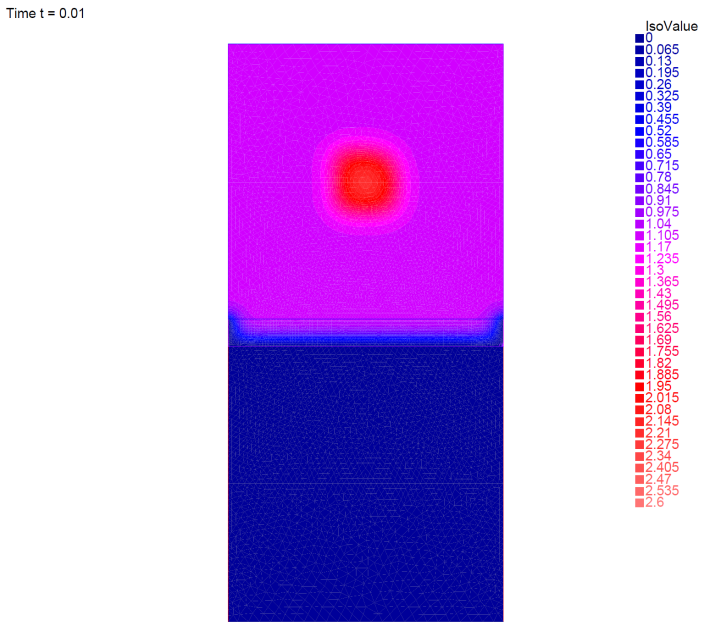


Figure 12.3 – Evolution interactive de la trajectoire du lactate cellulaire obtenue à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale (a) présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang. Simulations de A. Agosti, MOX, Polytechnique de Milan.
Sur la version numérique, cliquer sur l'image lance la simulation. La simulation est également disponible à "apm-drive.mycozy.cloud/public?sharecode=ObMj7H1vfDeM"

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

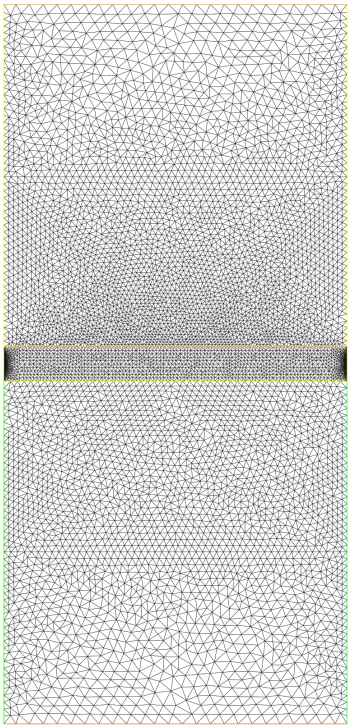


Figure 12.4 – Grille de discrétisation de Schwarz pour Ω. La géométrie reprend celle du schéma **12.1**

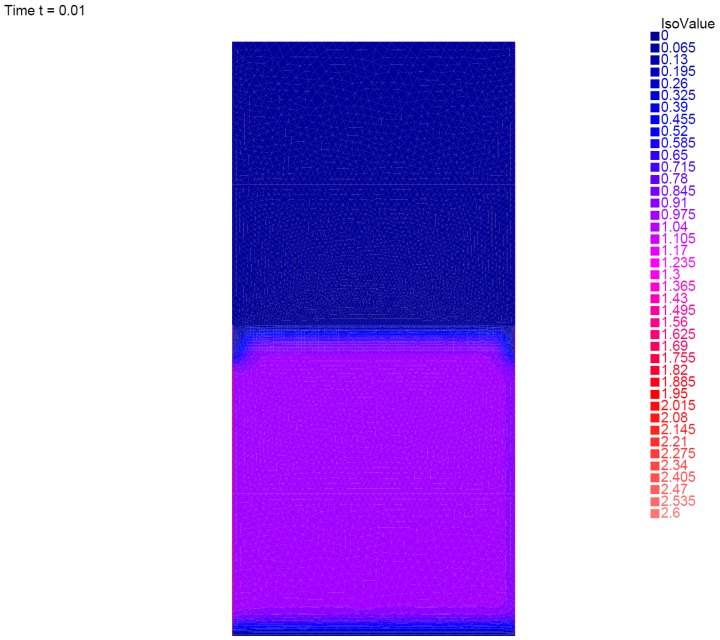


Figure 12.5 – Evolution interactive de la trajectoire du lactate sanguin obtenue à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang. Simulations de A. Agosti, MOX, Polytechnique de Milan.
Sur la version numérique, cliquer sur l'image lance la simulation. La simulation est également disponible à "apm-drive.mycozy.cloud/public?sharecode=zhGE8CjgF4aO"

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

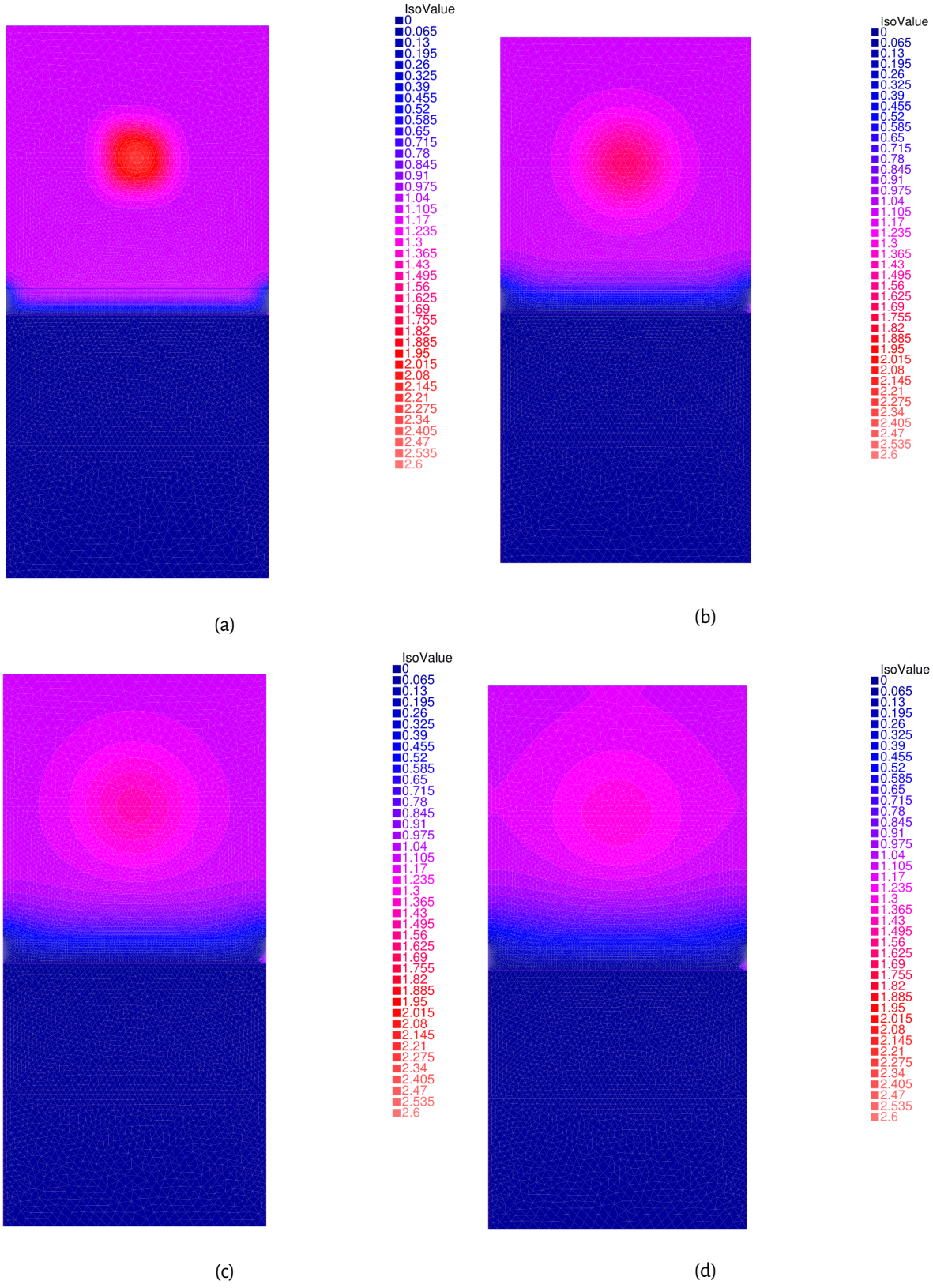


Figure 12.6 – Trajectoire du lactate cellulaire obtenues à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang. Simulations de A. Agosti, MOX, Polytechnique de Milan.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

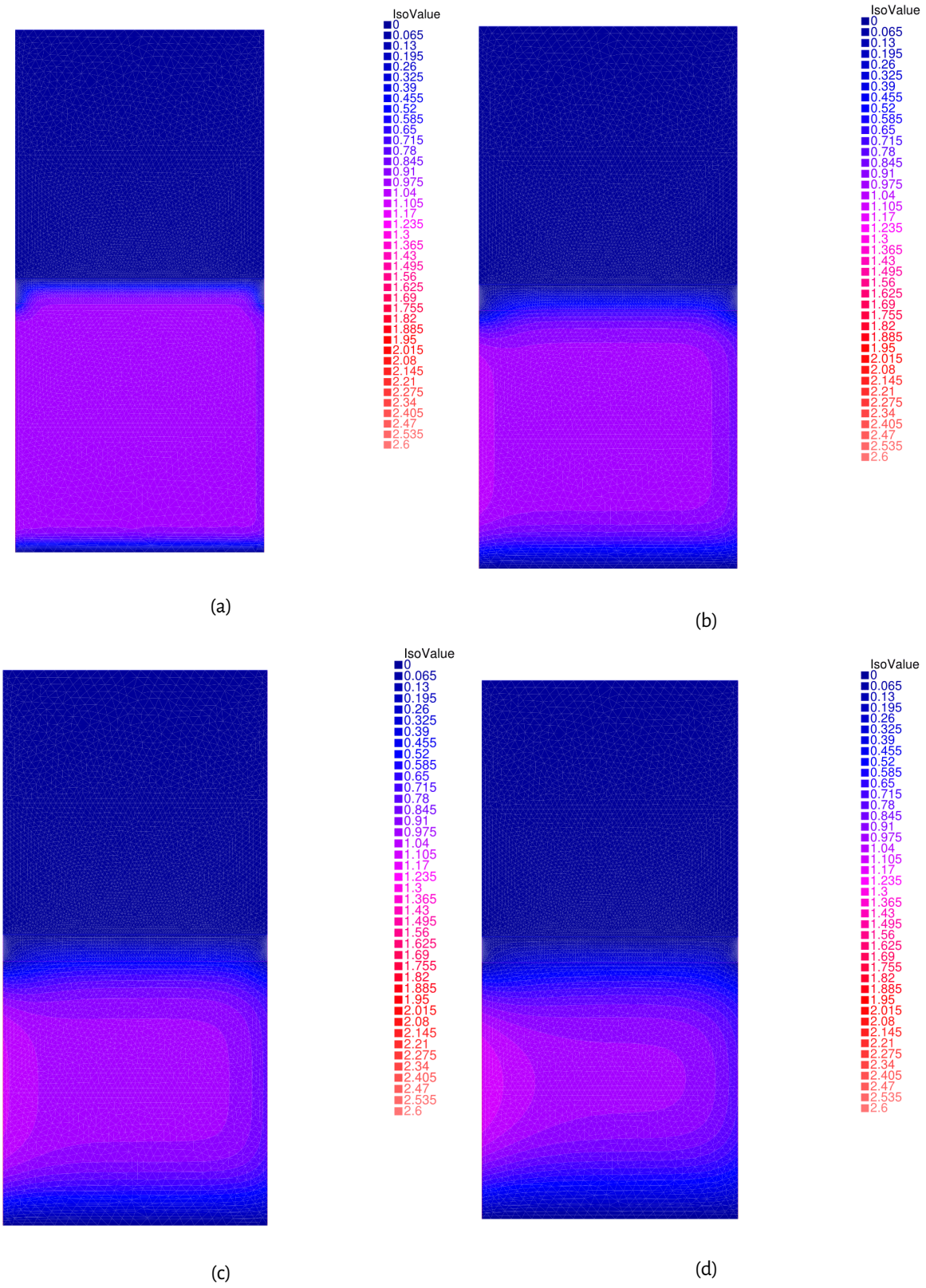


Figure 12.7 – Trajectoire du lactate sanguin obtenuEs à différents temps sur un domaine Ω carré. On a choisi une condition initiale présentant un surplus en lactate au centre de la cellule. Au fil du temps, ce surplus est épuré par le sang. Simulations de A. Agosti, MOX, Polytechnique de Milan.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

12.4 Conclusion de l'étude

Dans ce chapitre nous avons présenté l'étude mathématique d'un modèle de suivi des flux de lactate locaux proposé initialement par Aubert & Costalat [11] dans sa version 2D et 3D. Contrairement au chapitre 11, nous ne nous sommes pas contentés d'ajouter un terme de diffusion mais nous avons ajouté des considérations géométriques au problème mathématique. Ce chapitre propose ainsi des démonstrations pour l'unicité de solutions positives du système (12.7)-(12.21) ainsi que des simulations. Ces premiers résultats montrent le bon comportement du système pourtant complexe.

Bien sûr une première série de perspectives pour ce système est la complétude de l'étude analytique avec des preuves liées à l'existence de solutions, des bornes sur ces solutions, une étude asymptotique et des simulations utilisant des schémas numériques adaptés. Un intérêt particulier est à donner à l'épaisseur de l'interface dans les dynamiques globales. Aussi, des études futures pourront se concentrer sur le volume et/ou la géométrie des zones d'échange et leur impact sur la dynamique des concentrations en substrats.

Une seconde série de perspectives touchent à sa complexification. En particulier la considération non plus d'une cellule mais d'un neurone et d'un astrocyte nous donne un système cohérent similaire avec deux interfaces. La Figure **12.8** donne une idée d'une telle dynamique. A noter que dans ce cas, la place des cellules vis-à-vis du flux peut avoir une incidence sur la dynamique globale.

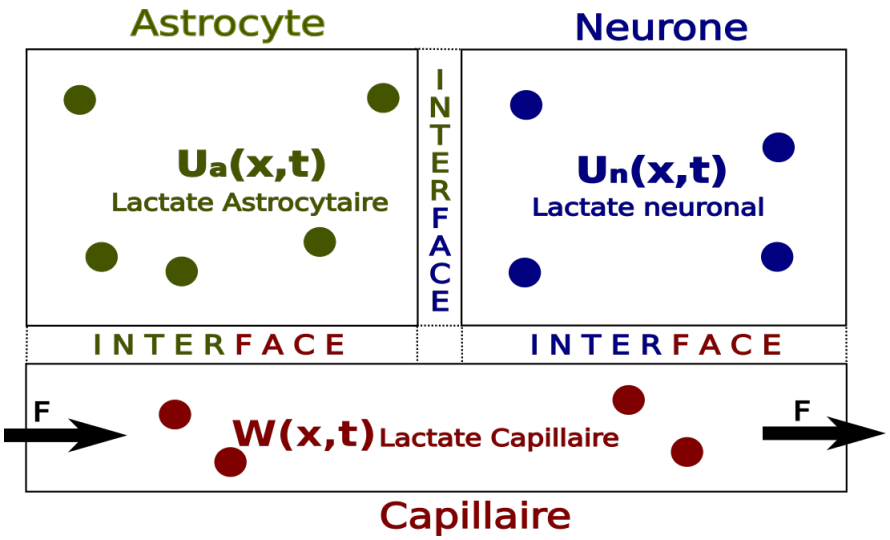


Figure 12.8 – Schéma de la dynamique du modèle réduit avec considérations géométriques étendu à deux cellules (astrocyte et neurone). Grâce à l'ANLS, il existe également une interface d'échange en lactate entre l'astrocyte et le neurone.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Chapitre 13

Considérations géométriques et mécaniques

Résumé

Dans ce chapitre nous allons faire un bilan de l'ensemble des études et résultats présentés dans la partie 4. Nous allons également expliquer l'intérêt des équations de type Cahn-Hilliard dans l'approche mécanique des dynamiques tumorales. *In fine*, nous présenterons une approche de type Cahn-Hilliard incluant plusieurs phases aux échanges nutritifs complexes.

Contenu succinct

13.1 Etat de l'art 230
13.2 Une approche par modélisation 232
13.3 Conclusion de la partie 4 234

↑Retour Sommaire ↑Retour Organigramme

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

13.1 Etat de l'art

Dans les chapitres 11 et 12 nous avons présenté l'étude mathématique d'un modèle de suivi des flux lactate locaux proposé initialement par Aubert & Costalat [11] dans sa version 2D et 3D sous des considérations spatiales différentes. Ces modèles sont un pas dans la compréhension et l'étude des flux lactate dans le cerveau, substrat qui s'avère particulièrement modifié lors du développement de gliomes. Dans sa version 1D, il est particulièrement connu pour donner de bons résultats lorsque mis en regard de données médicales (cf chapitre 6). De plus nous avons exposé une étude mathématique de la version 1D au chapitre 7. Cependant, à notre connaissance, aucune modélisation en dimension supérieure basée sur ce modèle n'existait. Les chapitres 11 et 12 présentent des pas en ce sens.

Dans le chapitre 11, et afin de mieux approcher la réalité, nous avons considéré que la concentration en lactate n'était pas la même dans tout un compartiment et donc qu'il y avait une variation spatiale. Ainsi un modèle plus adapté à la situation a été donné comme un système d'EDP considérant une diffusion dans le compartiment. Le système résultant est donné par un système de type réaction-diffusion bien connu dans l'étude des dynamiques tumorales (cf chapitre 5). Dans le chapitre 12 nous avons assuré que cette modélisation pouvait encore être améliorée. En effet elle suppose que chaque élément de la cellule est autant apte à échanger avec l'extérieur (ECM, cellules avoisinantes ou sang) alors que ce n'est pas le cas. Une structure géométrique de la cellule laisse apparaitre des zones d'échanges en lactate. Pour prendre en compte ces interfaces, nous avons proposé un nouveau système d'EDP complexe à trois compartiments possédant des conditions de bord internes et externes.

Dans les chapitres précédents, nous avons donc considéré que les compartiments (cellule ou sang) possédaient une géométrie préalablement fixée. En pratique, les cellules sont des objets à géométrie variable évoluant physiquement dans l'ECM (cf Figure **13.1**). La géométrie variable peut être prise en compte selon divers degrés de complexité en considérant ou non la dynamique du cytosquelette, les flux du cytosol, la mécanique de polarisation, la mécanique de la membrane et l'impact des adhérences. Ces processus sont présents pour les cellules saines et modifiés pour les cellules tumorales.

L'invasion tumorale, par diffusion ou métastase, constitue une des caractéristiques majeures des tumeurs. Elle possède plusieurs étapes interactives avec l'ECM et dépendant des ressources énergétiques disponibles [21, 108, 154] :

— le détachement des cellules de la masse tumorale initiale qui demande une diminution d'adhérence de ces cellules avec cette dernière,

— l'adhérence des cellules à l'ECM,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— la dégradation et/ou le remodelage de l'ECM, ce qui nécessite d'une part l'action d'enzymes dégradant les protéines de l'ECM [52] et d'autre part la sécrétion d'une nouvelle ECM par les fibroblastes associés à la tumeur [107, 108],

— la migration qui dépend directement de l'interaction des cellules tumorales avec l'ECM [52, 108] mais aussi avec la gaine de myéline des axones [49].

Ces étapes peuvent être vues comme des jeux d'adhérence des cellules entre elles et avec l'ECM.

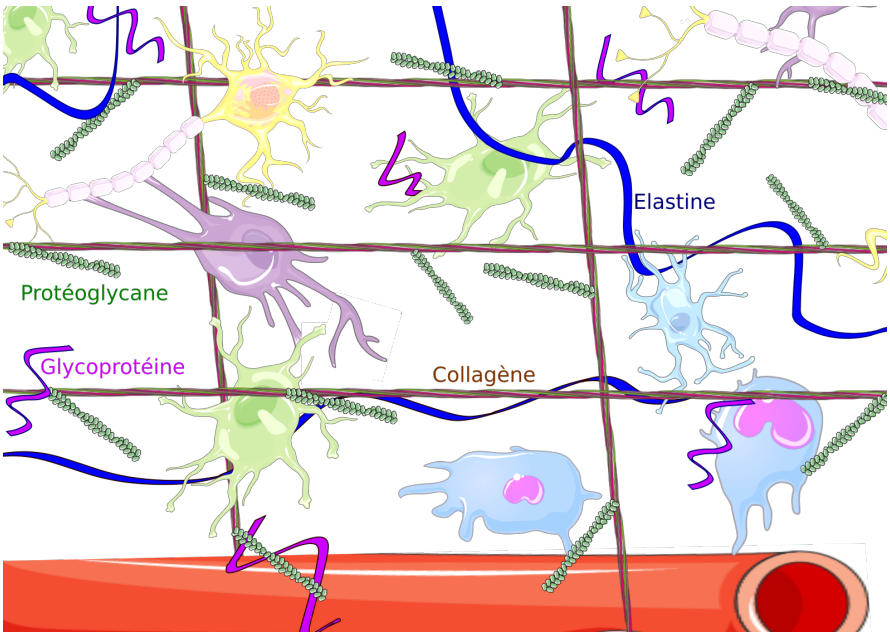


Figure 13.1 – Schéma du niveau d'organisation cellulaire repris depuis la Figure **1.3**. Les différents éléments de l'ECM impactent les déplacements cellulaires (modifié depuis Servier Medical Art - CC BY 3.0.).

En particulier, Frieboes *et al*. ont étudié la croissance de tumeurs placées dans des solutions contenant des niveaux de glucose et de sérum bovin foetal différents *in vitro* [47]. Ces deux facteurs ont été reconnus comme pouvant affecter la croissance et la morphologie des tumeurs, le sérum bovin foetal pouvant être relié à la perméabilité de l'ECM. En présence de faibles quantités de glucose et de sérum bovin foetal les tumeurs se fragmentent et leur croissance est limitée. En présence d'une faible quantité de glucose mais une forte quantité de sérum bovin foetal, la croissance tumorale est plus importante et les fragments plus nombreux. Pour de grandes quantités de glucose et de sérum bovin foetal, les tumeurs prennent des formes quasi-sphériques avec des protrusions bulbeuses. Enfin, pour de faibles quantités de sérum bovin foetal mais des fortes quantités de glucose, la fragmentation est limitée et les tumeurs forment des "bras" envahissant l'environnement.

Les actions mécaniques des structures entre elles, en prenant en compte les disponibilités en substrat énergétique, sont donc importantes pour pouvoir assurer une bonne approche géométrique et peuvent également constituer de nouvelles stratégies thérapeutiques [87].

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

13.2 Une approche par modélisation

Pour répondre à ce problème, plusieurs types de modélisations ont été proposés. En particulier des approches de type réaction-diffusion peuvent être considérées sur plusieurs domaines dans une première approche de conditions liées aux différents milieux et différentes capacités des tissus [153, 91]. Les résultats obtenus par Friebos *et al.* [47] ont été retrouvés grâce à des simulations de ces modèles par Macklin *et al.* [91]. D'autres simulations, couplées avec des méthodes type level-set, permettent de suivre l'évolution de la frontière de la tumeur [153].

Les modélisations présentées dans la partie 4 et dans le paragraphe précédent sont dites monophasiques, car on regarde l'évolution d'un seul compartiment ou de compartiments qui n'interagissent pas directement entre eux mais grâce à des taux. *A contrario*, des théories multiphasiques ont été proposées incluant des phases solides (cellules ou ECM la plupart du temps) et liquides (eau la plupart du temps). Le sous-groupe le plus important des modèles multiphasiques est composé des modèles par champ de phase (*phase field models*). Parmi eux, les modèles de type Cahn-Hilliard s'écrivent généralement,

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \kappa\alpha\Delta^2\phi - \kappa\Delta f(\phi) = 0,$$

où ϕ est un paramètre d'ordre, κ la mobilité, α est lié à la tension de surface et la fonction f est dérivée d'un potentiel. Agosti *et al.* ont utilisé ce genre de modèles pour rendre compte de l'évolution de glioblastomes [4, 5]. Ces équations ont été ajustées sur des données provenant de l'IRM et leur utilisation permet de prédire les effets de traitements mais aussi les zones de diffusion facilitée de la tumeur. Le système utilisé est le suivant,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \phi}{\partial t} &= \nabla.(\frac{\phi(1-\phi)}{M} T\nabla(f(\phi) - \varepsilon^2\nabla\phi)) - \nabla.(k_n\phi n_s T\nabla n) \\
&\quad + \nu\phi[n-\delta]_+(1-\phi) - \nu_d\phi[\delta - n]_+ - k_r(t)\phi, \\
\frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla.(D\nabla n) - \delta_n\phi n + S_n(1-n)(1-\phi),
\end{aligned}$$

où :

- ϕ désigne la phase tumorale, la phase saine valant $(1-\phi)$,
- n désigne la concentration en substrat normalisée par la concentration en substrat n_s des capillaires supposée constante,
- M est un paramètre de friction,
- T est un tenseur symétrique anisotropique exprimant les zones de diffusion facilitée,
- f est une fonction phénoménologique désignant le stress mécanique dû aux interactions entre cellules,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— ε paramètre lié à l'épaisseur de la surface entre les phases,

— k_n est un paramètre de chimiotaxie,

— n_s est la concentration en substrat des capillaires supposée constante,

— ν désigne le taux de prolifération tumorale,

— ν_d désigne le taux de mort tumorale,

— k_r est le taux de mort tumorale due à la thérapie,

— D est un tenseur anisotropique de diffusion pour le substrat,

— S_n décrit la source vasculaire en substrat.

Ces modèles ne considèrent cependant qu'un substrat substrat pouvant être vu de manière indifférenciée comme de l'oxygène ou du glucose. Ce substrat se diffuse entre les milieux sans considération de structure intermédiaire particulière pouvant représenter les membranes. Seules les équations internes aux milieux considérés sont différentes et l'épaisseur de la membrane est prise en compte.

Conjointement avec les départements mathématiques des universités de Milan et de Pavie, notamment à l'origine des articles [4] et [5], nous avons mis en place une modélisation de type Cahn-Hilliard mêlant considérations mécaniques et nutritives. Cette approche décrit la dynamique de trois phases : tumeur (ϕ_T), cellule saine (ϕ_H) et phase aqueuse (ϕ_L) mais également, suivant l'approche du chapitre 12, la dynamique de la concentration en lactate tumorale (n_T) et celle de la concentration lactate des cellules saines (n_H). Le système résultant est donné par,

$$\frac{\partial \phi_T}{\partial t} + div(v(\phi_T+\phi_H+\phi_L)\phi_T) - div(M_T(\phi_T)) = \alpha_T(1-\frac{\phi_T}{\varepsilon+\gamma_T\lambda_T n_T})\phi_T,$$

$$\frac{\partial \phi_H}{\partial t} + div(v(\phi_T+\phi_H+\phi_L)\phi_H) - div(M_H(\phi_H)) = \alpha_H(1-\frac{\phi_H}{\varepsilon+\gamma_H\lambda_H n_H})\phi_H,$$

$$\frac{\partial \phi_L}{\partial t} + div(v(\phi_T+\phi_H+\phi_L)\phi_L) = -(\alpha_T(1-\frac{\phi_T}{\varepsilon+\gamma_T\lambda_T n_T})\phi_T + \alpha_H(1-\frac{\phi_H}{\varepsilon+\gamma_H\lambda_H n_H})\phi_H),$$

$$\frac{\partial n_T}{\partial t} + div(v(\phi_T+\phi_H+\phi_L)n_T) - div(-D_T(n_T,\phi_T)) = S_T + \kappa_{T,H}(\frac{n_H}{k_H+n_H} - \frac{n_T}{k_T+n_T}) - \lambda_T n_T,$$

$$\frac{\partial n_H}{\partial t} + div(v(\phi_T+\phi_H+\phi_L)n_H) - div(-D_H(n_H,\phi_H)) = S_H + \kappa_{T,H}(\frac{n_T}{k_T+n_T} - \frac{n_H}{k_H+n_H} - \lambda_H n_H).$$

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

où, pour $i \in \{T, H\}$:

— $v(\phi_T + \phi_H + \phi_L)$ est une vitesse convective,

— $Mi(\phi_i)$ est la capacité de diffusion de la phase i incluant leur mobilité et leur adhérence,

— α_i est le coefficient de croissance de la phase i (cf chapitre 8),

— ε est un petit paramètre d'ajustement (cf chapitre 8),

— γ_i est la capacité de conversion des nutriments en énergie définissant la capacité du milieu (cf chapitre 8),

— λ_i désigne la consommation des nutriments par la phase i (cf chapitre 8),

— $D_i(\phi_i, n_i)$ désigne la capacité de diffusion du substrat,

— S décrit la source vasculaire en substrat,

— $\kappa_{T,H}$ représente le taux maximal de transport entre les phases T et H (cf chapitres 7 et 8),

— k_i est la constante de Michaelis-Mentens modifiée associée au substrat du compartiment i (cf chapitres 7 et 8).

Ce système fait intervenir plusieurs phases et des vitesses dépendant des différentes phases. Son analyse et ses simulations ne sont donc pas triviales et méritent une investigation.

13.3 Conclusion de la partie 4

Dans les chapitres 11 et 12 nous avons présenté l'étude mathématique d'un modèle de suivi des flux lactate locaux proposé initialement par Aubert & Costalat [11] dans sa version 2D et 3D sous des considérations spatiales différentes. Des résultats analytiques ont été mis en avant pour les systèmes en découlant, ainsi que des simulations pour le modèle du chapitre 11. On montre également que ce système réagit globalement comme celui présenté au chapitre 7. Ces deux modèles essayent de décrire la mécanique complexe de passage d'un substrat d'un compartiment à un autre.

S'intéresser au problème du passage des substrats entre deux compartiment en dimension supérieure implique aussi la prise en compte des forces exercées sur les compartiments utilisés et de leur évolution géométrique en temps pour une vision plus juste de la dynamique. Les modèles de type Cahn-Hilliard permettent d'inclure des considérations mécaniques intéressantes pour des recherches futures.

Une collaboration avec les départements mathématiques des universités de Milan et de Pavie, notamment à l'origine des articles [4] et [5] , est en cours afin d'affiner des approches mêlant considérations mécaniques et nutritives. Un système de type Cahn-Hilliard a déjà été établi, son analyse mathématique restant à faire.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Epilogue

E.1 Conclusion

Aujourd'hui, seconde cause de mortalité dans le monde après les maladies cardio-vasculaires, les cancers sont au centre de la Recherche actuelle, et pas uniquement de la Recherche en médecine ! Entre autres, les mathématiques proposent des outils de choix pour la description, la caractérisation et la prédiction du fonctionnement cérébral à plusieurs échelles. Cette thèse et son manuscrit ont pour sujet la compréhension et l'analyse des échanges énergétiques complexes s'effectuant entre les diverses cellules des cerveaux sains ou gliomateux. Les démarches proposées ici s'orientent ainsi autour de trois axes principaux :

- la synthèse de l'apport de la modélisation mathématique dans l'approche des comportements gliomateux, en particulier pour les échanges énergétiques (Partie 2),
- la modélisation en 1D de flux en substrats énergétiques dans le milieu cérébral, l'analyse et les simulations (Partie 3),
- la modélisations en dimension supérieure des échanges en lactate entre neurones et astrocytes, l'analyse et les simulations (Partie 4).

Les résultats de ces travaux se satellisent autour des axes de recherche impliqués.

- **Mathématiques** : étude mathématique de systèmes d'Equations Différentielles Ordinaires (EDO) ou d'Equations aux Dérivées Partielles (EDP), avec ou sans effet lent-rapide, avec ou sans retard. Ces études comprennent existence, unicité et bornes pour les solutions, étude des états d'équilibre et simulations,
- **Biologie** : description de l'action de pompes ioniques de type symport et modélisation des flux qui en découlent. Analyse des interactions entre différents types de substrats,
- **Imagerie** : développement d'outils pour l'optimisation des données issues de la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) à des fins prédictives,
- **Médecine** : mise en avant de la sensibilité de certaines dynamiques en substrat pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques. Suggestion de la prise en compte possible des concentrations en substrats dans la définition du grade d'une tumeur.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Les enjeux de tels travaux sont aussi pluridisciplinaires.

— **Médicaux** : aider à la catégorisation d'un gliome et au choix du traitement adapté. Anticiper l'évolution d'un gliome donné. Argumenter pour de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les comportements nutritifs particuliers du gliome,

— **Scientifiques** : proposer et valider des types de modèles accessibles permettant la description de phénomènes biologiques complexes. Accroître les connaissances pour l'étude des solutions de systèmes exotiques,

— **Humains** : améliorer la durée et la qualité de vie de patients présentant un gliome,

— **Economiques** : réduire le coût des traitements en choisissant des stratégies thérapeutiques adaptées et personnalisées.

E .2 Perspectives & Extensions

Ce travail de thèse traite d'une problématique à l'interface des mathématiques, de la biologie, de l'imagerie et de la médecine. Les perspectives qui en découlent sont nombreuses et multipolaires. Nous en présentons quelques unes dans cette section.

E .2.1 Approfondissement des études présentées

Un premier type d'extension possible est celui de la continuité, voire de la complétude, des problèmes posés ici.

— **Sur la stabilité :** de nombreux problèmes sur la stabilité des états d'équilibre associés aux modèles ont pu être soulignés dans ce manuscrit. Par exemple, on a montré que l'unique état d'équilibre trouvé pour le système pour les flux locaux présenté au chapitre 7 était localement stable, à l'instar de l'unique état d'équilibre du système associé au cycle en glutamate/glutamine trouvé au chapitre 9. Il serait bon d'étendre ces résultats à la stabilité globale qui se retrouve pour de nombreuses simulations avec variation des paramètres. De même, le système pour les flux locaux présenté au chapitre 8 semble posséder un état d'équilibre globalement stable sur les simulations mais nous n'avons pas réussi à le définir par l'analyse. Des études liées aux formes normales ou aux fonctions de Lyapunov pourraient aider à obtenir de tels résultats,

— **Pour les résultats des systèmes d'EDP :** dans la partie 4 (chapitres 12 et 13), nous avons présenté des systèmes pour l'étude des flux lactate locaux en dimension supérieure. Ces systèmes sont difficiles à analyser, en particulier dans le chapitre 12, l'existence des solutions n'a pas pu être mise en évidence, tout comme des bornes constantes. Des études plus importantes pour ce genre de systèmes (de type réaction-diffusion ou plus complexe) pourraient constituer une suite intéressante aux travaux présentés ici,

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— **Vers une validation sur données patient :** la plupart des simulations comparatives présentées dans la partie 3 (chapitres 7, 8 et 9) le sont sur des données issues de la littérature. Seul le chapitre 7 présente cinq séries de données patient mais avec peu d'examens chacun (maximum quatre). Il est en fait difficile de proposer de larges sets de données. En effet, les séances d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) devant être espacées et les gliomes traités pour le confort des patients, il est difficile d'obtenir un nombre important de données pour l'évolution d'un gliome. Ainsi l'évolution naturelle (*id est* sans intervention thérapeutique) des gliomes est encore mal connue. Pour palier ces manques, une étude sur une cohorte plus importante et si possible sur des durées plus longues augmenterait les possibilités d'ajustement et donc la pertinence des modèles proposés ici. Des modèles à effets-mixtes permettraient de prendre en compte à la fois la variabilité patient mais aussi l'impact d'un traitement donné.

E .2.2 Complexification des modèles

Un deuxième type d'extension est celui de la complexification des modèles présentés ici, soit en ajoutant des agents, soit en ajoutant des interactions, soit les deux.

Deux types de complexification ont été proposées aux chapitres 10 et 13. Le chapitre 10 conclut la partie 3 sur une complexification possible en nombre d'agents, liant les dynamiques des cycles TCA et glutamate/glutamine. Ces interactions pourraient être complexes à analyser et méritent une réflexion plus approfondie. Le chapitre 13 conclut la partie 4 sur des considérations mécaniques différentes, considérant les cellules tumorales et saines comme différentes phases d'un même domaine.

En termes d'agents, on pourrait aussi inclure les oligodendrocytes, sur un modèle similaire à celui des astrocytes ou s'intéresser à la microglie qui va dans un premier temps tenter de combattre les cellules dégénérées avant d'être gérées par elles. Ces cellules immunitaires pourraient en plus fournir des stratégies thérapeutiques intéressantes.

E .2.3 Ouverture sur d'autres domaines d'application

Cerveau et gliomes ne constituent pas le seul duo pour lequel les travaux présentés ici pourraient apporter des éléments de compréhension majeurs à la dynamique en substrats cellulaires. Nous présentons ici quelques éléments soulignant le rôle de la dynamique énergétique dans plusieurs pathologies ou lésions cérébrales.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— **Maladie d'Alzheimer :** Dès les débuts de la maladie d'Alzheimer, on peut observer des mécanismes énergétiques altérés chez le patient [67] mais aussi des astrocytes de taille modifiée [137]. Ainsi, contrairement aux altérations dues à l'âge, le patient souffrant de cette maladie présente tout d'abord une augmentation de l'activité synaptique liée au glutamate puis une diminution de cette dernière lorsque la maladie progresse [20, 137]. La chute de l'activité synaptique entraînerait alors l'apparition des troubles cognitifs. Le métabolisme du glucose suit aussi cette tendance en étant plus rapide au début de la maladie puis 20 à 25 % moins rapide lorsque la maladie est installée [67]. Les changements dans l'utilisation du glucose précèdent les autres symptômes [18].

Le lactate semble fortement impliqué dans la potentialisation à long terme et la formation de la mémoire, mécanismes fortement altérés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Par exemple une entrave de la glycolyse aérobie altère la mémoire [67]. De plus lorsque l'on simule la maladie d'Alzheimer dans le cerveau du rat par injections, les transporteurs MCT_2 voient leur expression réduite [120]. Aussi, chez la personne présentant la maladie d'Alzheimer, on note une diminution de la pyruvate déshydrogénase et de l'α-cétoglutarate déshydrogénase qui sont respectivement un catalyseur de la réaction de passage du pyruvate à l'acétyl-CoA et de la réaction de passage de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA (étape 4 du cycle de Krebs) [115].

Encore, il semble exister un effet protecteur des cellules cancéreuses contre la maladie d'Alzheimer et inversement de la maladie d'Alzheimer contre les tumeurs ; ce qui pourrait s'expliquer par le fait qu'une cellule donnée ne peut pas à la fois être en surplus d'énergie (tumeur) et en manquer, être mourante (maladie d'Alzheimer) [42, 111].

— **Maladie de Parkinson :** La maladie de Parkinson se place au coeur des mécanismes énergétiques puisqu'elle est caractérisée par un défaut de dopamine, un des neurotransmetteurs principaux, transmetteur de l'information au niveau de la synapse. On voit grâce à la SRM un faible taux de N-AcétylAspartate (NAA) mais un fort taux de glutamine et de lactate [152]. Comme pour la maladie d'Alzheimer, les patients atteints par la maladie de Parkinson semblent moins aptes à développer un cancer et inversement. Ainsi les mécanismes énergétiques sont altérés de manière drastiquement différente dans les deux cas [111].

— **Accident Vasculaire Cérébral (AVC) :** Lors d'un AVC, le cerveau n'est plus correctement irrigué, cela implique directement une baisse des apports en glucose et en oxygène et donc diminue drastiquement l'apport énergétique des cellules. Après l'AVC les taux d'expression des MCT_1 et MCT_2 sont fortement augmentés [120] et la voie lactique est privilégiée [64]. Chez les souris, un traitement à base de lactate après un accident ischémique atténue les dommages neurologiques [111]. On peut supposer que cela permet de réapprovisionner rapidement les zones ponctuellement lésées en substrat énergétique,

— **Schizophrénie :** Chez les patients souffrant de schizophrénie, on retrouve un cycle glutamate/glutamine différent de celui présent dans le cerveau des personnes saines. Ainsi les niveaux de glutamate et de NAA observés post-mortem sont très bas [152],

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

— **Hyperglycémie et hypoglycémie :** des phases d'hypoglycémie répétées ont un impact sur l'expression des MCTs dans plusieurs régions du cerveau, par exemple les MCT_2 dans l'hypothalamus voient leur expression réduite [120]. Les réserves astrocytaires en glycogène permettent un meilleur fonctionnement des neurones en phase d'hypoglycémie [18]. *A contrario*, l'hyperglycémie augmente globalement l'expression des MCT_1 dans le cerveau, particulièrement dans dans les cellules endothéliales et les astrocytes [120],

— **Altération des tissus :** La microglie change ses apports énergétiques lorsque les tissus sont endommagés ou qu'il y a présence d'une infection, pouvant même produire du lactate [18, 148].

Plus amplement, tous les organes du corps humain ont des besoins énergétiques, des études similaires peuvent donc être menées pour mieux comprendre leur fonctionnement. Les transporteurs de type symport étant présents dans de nombreux échanges biologiques, l'étude des fonctions non-linéaires reliées pourra servir à l'étude d'autres dynamiques d'échange que celles de substrats entre deux tissus.

Des collaborations sont en cours avec le laboratoire de Signalisation et Transports Ioniques Membranaires (STIM), CNRS ERL 7003 - EA 7349, équipe Canaux Calciques et Connexines dans les Cellules Souches (4CS) et les départements de mathématiques des universités de Milan et de Pavie, comme présentées dans les chapitres 10 et 13 pour continuer ces recherches. Ces travaux pourront également s'appuyer sur les données issues de l'IRM 7.0 T qui sera installée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers dans la fin de l'année 2019. La résolution et les modalités proposées par ce type d'IRM pourront fournir des données plus précises pour l'approche de l'évolution des Gliomes Diffus de Bas Grade (GDBG).

In fine nous espérons que ces recherches en inspireront bien d'autres, permettant aux thématiques reliées d'être mieux appréciées.

> *"Le réel n'est jamais ce que l'on pourrait croire*
> *mais il est toujours ce que l'on aurait dû penser"*
>
> – Gaston Bachelard, *La Formation de l'esprit scientifique*, 1938

> *"Mais les hommes sont ainsi faits qu'ils sont plus attachés à leurs mirages, dussent ils s'avérer décevants, qu'à la réalité pleine de promesses qu'ils ont sous la main"*
>
> – *Les Mille et Une Nuits*, recueil anonyme de contes populaires

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

5

Bibliographie & Annexes

"CERVEAU, nom masculin,
1/ Partie antérieure de l'encéphale des vertébrés,
formée des hémisphères cérébraux et des structures qui les unissent.
2/ Siège de l'intelligence, du jugement, de l'imagination.
3/ Personne douée de qualités intellectuelles éminentes.
4/ Organe central de direction ; centre intellectuel.
5/ Maître d'œuvre d'une affaire ; chef de bande."

– Dictionnaire Larousse, édition 2016

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Bibliographie

[1] J. Adijanto et N. Philip, *The slc16a family of monocarboxylate transporters (mcts)–physiology and function in cellular metabolism, ph homeostasis, and fluid transport*, Current Topics in Membranes, 70 (2012), p. 275–312.

[2] S. Agmon, A. Douglis et L. Nirenberg, *Estimates near the boundary for solutions of elliptic partial differential equations satisfying general boundary conditions. I*, Communications on pure and applied mathematics.

[3] S. Agmon, A. Douglis et L. Nirenberg, *Estimates near the boundary for solutions of elliptic partial differential equations satisfying general boundary conditions II*, Communications on pure and applied mathematics, 17 (1964), p. 35–92.

[4] A. Agosti, C. Cattaneo, C. Giverso, D. Ambrosi et P. Ciarletta, *A computational framework for the personalized clinical treatment of glioblastoma multiforme*, ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik, 98 (2018), p. 2307–2327.

[5] A. Agosti, C. Giverso, E. Faggiano, A. Stamm et P. Ciarletta, *A personalized mathematical tool for neuro-oncology : A clinical case study*, International Journal of Non-Linear Mechanics, 107 (2018), p. 170–181.

[6] N. D. Alikakos, *Lp bounds of solutions of reaction-diffusion equations*, Communications in Partial Differential Equations, 4 (1979), p. 827–868.

[7] T. Arakaki, *Collective dynamics of basal ganglia-thalamo-cortical loops and their roles in functions and dysfunctions*, Thèse doctorat, Paris 6, 2016.

[8] A. Aubert, *Imagerie fonctionnelle cérébrale et modélisation mathématique de la relation entre activité neuronale, métabolisme énergétique et hémodynamique : application à l'imagerie des gliomes de bas grade*, Thèse doctorat, Paris 6, 2003.

[9] A. Aubert et R. Costalat, *A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics : application to the interpretation of functional neuroimaging*, Neuroimage, 17 (2002), p. 1162–1181.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[10] A. Aubert et R. Costalat, *Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 25 (2005), p. 1476–1490.

[11] A. Aubert, R. Costalat, P. J. Magistretti et L. Pellerin, *Brain lactate kinetics : modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102 (2005), p. 16448–16453.

[12] A. Aubert, R. Costalat et R. Valabrègue, *Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism*, Acta biotheoretica, 49 (2001), p. 301–326.

[13] A. Aubert, L. Pellerin, P. J. Magistretti et R. Costalat, *A coherent neurobiological framework for functional neuroimaging provided by a model integrating compartmentalized energy metabolism*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 104 (2007), p. 4188–4193.

[14] K. Bahrami et M. Kim, *Optimal control of multiplicative control systems arising from cancer therapy*, IEEE Transactions on Automatic Control, 20 (1975), p. 537–542.

[15] M. Baron, L. Bauchet, V. Bernier, L. Capelle, D. Fontaine, P. Gatignol, J. Guyotat, M. Leroy, E. Mandonnet, J. Pallud *et al.*, *Gliomes de grade ii*, EMC-Neurol, 5 (2008), p. 1–17.

[16] L. Barros, R. Courjaret, P. Jakoby, A. Loaiza, C. Lohr et J. Deitmer, *Preferential transport and metabolism of glucose in bergmann glia over purkinje cells : a multiphoton study of cerebellar slices*, Glia, 57 (2009), p. 962–970.

[17] L. F. Barros, *Metabolic signaling by lactate in the brain*, Trends in neurosciences, 36 (2013), p. 396–404.

[18] L. F. Barros, A. Brown et R. A. Swanson, *Glia in brain energy metabolism : A perspective*, Glia, 66 (2018), p. 1134–1137.

[19] P. Beauchesne, *Extra-neural metastases of malignant gliomas : myth or reality ?*, Cancers, 3 (2011), p. 461–477.

[20] K. F. Bell et A. C. Cuello, *Augmentation paradoxale du nombre de synapses glutamatergiques lors des troubles cognitifs légers de la maladie d'alzheimer*, Médecine sciences, 24 (2008), p 807.

[21] A. C. Bellail, S. B. Hunter, D. J. Brat, C. Tan et E. G. Van Meir, *Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion*, The international journal of biochemistry & cell biology, 36 (2004), p. 1046–1069.

[22] P. G. Bittar, Y. Charnay, L. Pellerin, C. Bouras et P. J. Magistretti, *Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 16 (1996), p. 1079–1089.

[23] F. Bloch, *Nuclear induction*, Physical review, 70 (1946), p 460.

[24] A. Borodovsky, V. Salmasi, S. Turcan, A. W. Fabius, G. Baia, C. G. Eberhart, J. D. Weingart, G. L. Gallia, S. B. Baylin, T. A. Chan *et al.*, *5-azacytidine reduces methylation, promotes*

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

differentiation and induces tumor regression in a patient-derived idh1 mutant glioma xenograft, Oncotarget, 4 (2013), p. 1737–1747.

[25] G. Bourbonnais, *Cours compensateurs - neurophisiologie*, (2014).

[26] A.-K. Bouzier, E. Thiaudiere, M. Biran, R. Rouland, P. Canioni et M. Merle, *The metabolism of [3-13c] lactate in the rat brain is specific of a pyruvate carboxylase-deprived compartment*, Journal of neurochemistry, 75 (2000), p. 480–486.

[27] A.-K. Bouzier-Sore, P. Voisin, V. Bouchaud, E. Bezancon, J.-M. Franconi et L. Pellerin, *Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes : a comparative nmr study*, European Journal of Neuroscience, 24 (2006), p. 1687–1694.

[28] R. Buxton, K. Miller, E. Wong et L. Frank, *Application of the balloon model to the bold response to stimuli of different duration*, *in* Proceedings of the 7th Annual Meeting of ISMRM, Philadelphia, 1999, p 1735.

[29] R. B. Buxton, *Introduction to functional magnetic resonance imaging : principles and techniques*, Cambridge university press, 2009.

[30] D. Calvetti, G. C. Rangel, L. G. Giorda et E. Somersalo, *A computational model integrating brain electrophysiology and metabolism highlights the key role of extracellular potassium and oxygen*, Journal of theoretical biology, 446 (2018), p. 238–258.

[31] C. Choi, S. K. Ganji, R. J. DeBerardinis, K. J. Hatanpaa, D. Rakheja, Z. Kovacs, X.-L. Yang, T. Mashimo, J. M. Raisanen, I. Marin-Valencia *et al.*, *2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in idh-mutated patients with gliomas*, Nature medicine, 18 (2012), p. 624–629.

[32] A. Claes, A. J. Idema et P. Wesseling, *Diffuse glioma growth : a guerilla war*, Acta neuropathologica, 114 (2007), p. 443–458.

[33] M. Cloutier, F. B. Bolger, J. P. Lowry et P. Wellstead, *An integrative dynamic model of brain energy metabolism using in vivo neurochemical measurements*, Journal of computational neuroscience, 27 (2009), p. 391–414.

[34] C. A. Cocosco, V. Kollokian, R. K.-S. Kwan, G. B. Pike et A. C. Evans, *Brainweb : Online interface to a 3d mri simulated brain database*, *in* NeuroImage, Citeseer, 1997.

[35] C. B. Colen, Y. Shen, F. Ghoddoussi, P. Yu, T. B. Francis, B. J. Koch, M. D. Monterey, M. P. Galloway, A. E. Sloan et S. P. Mathupala, *Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis : an in vivo study*, Neoplasia, 13 (2011), p. 620–632.

[36] R. Costalat, J.-P. Francoise, C. Menuel, M. Lahutte, J.-N. Vallée, G. De Marco, J. Chiras et R. Guillevin, *Mathematical modeling of metabolism and hemodynamics*, Acta biotheoretica, 60 (2012), p. 99–107.

[37] R. Damadian, *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*, Science, 171 (1971), p. 1151–1153.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[38] M. Damaghi, J. W. Wojtkowiak et R. J. Gillies, *ph sensing and regulation in cancer*, Frontiers in physiology, 4 (2013), p 370.

[39] H. C. D. De Wit et A. Baudière, *Histoire du développement de la biologie*, vol. 3, PPUR presses polytechniques, 1992.

[40] M. DiNuzzo, S. Mangia, B. Maraviglia et F. Giove, *Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics : evidence from mathematical modeling*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 30 (2010), p. 586–602.

[41] J. R. Doherty et J. L. Cleveland, *Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics*, The Journal of clinical investigation, 123 (2013), p. 3685–3692.

[42] J. A. Driver, A. Beiser, R. Au, B. E. Kreger, G. L. Splansky, T. Kurth, D. P. Kiel, K. P. Lu, S. Seshadri et P. A. Wolf, *Inverse association between cancer and alzheimer's disease : results from the framingham heart study*, Bmj, 344 (2012), p e1442.

[43] F. Ducray et R. Guillevin, *Fiche technique - caractéristiques radiologiques des gliomes de bas grade*, La lettre du neurologue, 12 (2008).

[44] D. E. Featherstone et S. A. Shippy, *Regulation of synaptic transmission by ambient extracellular glutamate*, The Neuroscientist, 14 (2008), p. 171–181.

[45] M. Fillenz et J. Lowry, *Studies of the source of glucose in the extracellular compartment of the rat brain*, Developmental Neuroscience, 20 (1998), p. 365–368.

[46] J. Frahm, G. Krüger, K.-D. Merboldt et A. Kleinschmidt, *Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man*, Magnetic Resonance in Medicine, 35 (1996), p. 143–148.

[47] H. B. Frieboes, X. Zheng, C.-H. Sun, B. Tromberg, R. Gatenby et V. Cristini, *An integrated computational/experimental model of tumor invasion*, Cancer research, 66 (2006), p. 1597–1604.

[48] C. Giaume, A. Koulakoff, L. Roux, D. Holcman et N. Rouach, *Astroglial networks : a step further in neuroglial and gliovascular interactions*, Nature Reviews Neuroscience, 11 (2010), p 87.

[49] A. Giese, L. Kluwe, B. Laube, H. Meissner, M. E. Berens et M. Westphal, *Migration of human glioma cells on myelin*, Neurosurgery, 38 (1996), p. 755–764.

[50] A. Gjedde, *The relation between brain function and cerebral blood flow and metabolism*, Cerebrovascular disease, (1997), p. 23–40.

[51] A. Gjedde et S. Marrett, *Glycolysis in neurons, not astrocytes, delays oxidative metabolism of human visual cortex during sustained checkerboard stimulation in vivo*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 21 (2001), p. 1384–1392.

[52] R. Goldbrunner, J. Bernstein et J.-C. Tonn, *Cell-extracellular matrix interaction in glioma invasion*, Acta neurochirurgica, 141 (1999), p. 295–305.

[53] L. Graziano et L. Preziosi, *Mechanics in tumor growth*, *in* Modeling of biological materials, Springer, 2007, p. 263–321.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[54] H. Greenspan, *Models for the growth of a solid tumor by diffusion*, Studies in Applied Mathematics, 51 (1972), p. 317–340.

[55] C. E. Griguer, C. R. Oliva et G. Y. Gillespie, *Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines*, Journal of neuro-oncology, 74 (2005), p. 123–133.

[56] R. Gruetter, E. R. Seaquist et K. Ugurbil, *A mathematical model of compartmentalized neurotransmitter metabolism in the human brain*, American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 281 (2001), p. E100–E112.

[57] R. Gruetter, K. Ugurbil et E. R. Seaquist, *Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain*, Journal of neurochemistry, 70 (1998), p. 397–408.

[58] C. Guillevin, *Cours IRM - IFMEN deuxième année*, (2019).

[59] R. Guillevin, C. Menuel, L. Abud, R. Costalat, L. Capelle, K. Hoang-Xuan, C. Habas, J. Chiras et J.-N. Vallée, *Proton mr spectroscopy in predicting the increase of perfusion mr imaging for who grade ii gliomas*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 35 (2012), p. 543–550.

[60] R. Guillevin, C. Menuel, H. Duffau, M. Kujas, L. Capelle, A. Aubert, S. Taillibert, A. Idbaih, J. Pallud, G. Demarco *et al.*, *Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas*, Journal of neuro-oncology, 87 (2008), p. 181–187.

[61] R. Guillevin, C. Menuel, N. Martin-Duverneuil et J. Chiras, *Apport des nouvelles modalités d'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic et la prise en charge des gliomes*, Neurologie. com, 1 (2009), p. 174–180.

[62] R. Guillevin, C. Menuel, S. Taillibert, L. Capelle, R. Costalat, L. Abud, C. Habas, G. De Marco, K. Hoang-Xuan, J. Chiras *et al.*, *Predicting the outcome of grade ii glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy*, British journal of cancer, 104 (2011), p 1854.

[63] R. Guillevin, C. Menuel, J.-N. Vallée, J.-P. Françoise, L. Capelle, C. Habas, G. De Marco, J. Chiras et R. Costalat, *Mathematical modeling of energy metabolism and hemodynamics of who grade ii gliomas using in vivo mr data*, Comptes rendus biologies, 334 (2011), p. 31–38.

[64] V. Gundersen, J. Storm-Mathisen et L. H. Bergersen, *Neuroglial transmission*, Physiological reviews, 95 (2015), p. 695–726.

[65] P. C. D. W. Hamer, E. J. Hendriks, E. Mandonnet, F. Barkhof, A. H. Zwinderman et H. Duffau, *Resection probability maps for quality assessment of glioma surgery without brain location bias*, PloS one, 8 (2013), p e73353.

[66] D. Hanahan et R. A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*, cell, 100 (2000), p. 57–70.

[67] R. A. Harris, *Cerebral lactate metabolism and memory : Implications for alzheimer's disease*, (2017).

[68] L. Hatchondo, *Spectroscopie par Résonance Magnétique multinoyaux et Profils Génétiques dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs*, Thèse doctorat, Université de Poitiers, 2015.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[69] L. Hertz, *Bioenergetics of cerebral ischemia : a cellular perspective*, Neuropharmacology, 55 (2008), p. 289–309.

[70] L. Hertz, L. Peng et G. A. Dienel, *Energy metabolism in astrocytes : high rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 27 (2007), p. 219–249.

[71] L. Hertz et D. L. Rothman, *Glutamine-glutamate cycle flux is similar in cultured astrocytes and brain and both glutamate production and oxidation are mainly catalyzed by aspartate aminotransferase*, Biology, 6 (2017), p 17.

[72] L. Hertz et H. R. Zielke, *Astrocytic control of glutamatergic activity : astrocytes as stars of the show*, Trends in neurosciences, 27 (2004), p. 735–743.

[73] F. Hirschhaeuser, U. G. Sattler et W. Mueller-Klieser, *Lactate : a metabolic key player in cancer*, Cancer research, 71 (2011), p. 6921–6925.

[74] M. Hunkeler, *Cours d'anatomie et de physiologie*, (2004).

[75] Y. Itoh, T. Esaki, K. Shimoji, M. Cook, M. J. Law, E. Kaufman et L. Sokoloff, *Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 100 (2003), p. 4879–4884.

[76] R. Jolivet, J. S. Coggan, I. Allaman et P. J. Magistretti, *Multi-timescale modeling of activity-dependent metabolic coupling in the neuron-glia-vasculature ensemble*, PLoS Comput Biol, 11 (2015), p e1004036.

[77] L. G. Kaiser, N. Schuff, N. Cashdollar et M. W. Weiner, *Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain : 1h mr spectroscopy study at 4 t*, Neurobiology of aging, 26 (2005), p. 665–672.

[78] K. A. Kasischke, H. D. Vishwasrao, P. J. Fisher, W. R. Zipfel et W. W. Webb, *Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis*, Science, 305 (2004), p. 99–103.

[79] P. Kickingereder, F. Sahm, A. Radbruch, W. Wick, S. Heiland, A. von Deimling, M. Bendszus et B. Wiestler, *Idh mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rcbv imaging in human glioma*, Scientific reports, 5 (2015).

[80] Y.-H. Kim, S. Nobusawa, M. Mittelbronn, W. Paulus, B. Brokinkel, K. Keyvani, U. Sure, K. Wrede, Y. Nakazato, Y. Tanaka *et al.*, *Molecular classification of low-grade diffuse gliomas*, The American journal of pathology, 177 (2010), p. 2708–2714.

[81] M. Kreft, L. K. Bak, H. S. Waagepetersen et A. Schousboe, *Aspects of astrocyte energy metabolism, amino acid neurotransmitter homoeostasis and metabolic compartmentation*, Asn Neuro, 4 (2012), p AN20120007.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[82] W. G. Kuhr, C. J. van den Berg et J. Korf, *In vivo identification and quantitative evaluation of carrier-mediated transport of lactate at the cellular level in the striatum of conscious, freely moving rats*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 8 (1988), p. 848–856.

[83] M. Lahutte-Auboin, R. Costalat, J.-P. Françoise et R. Guillevin, *Dip and buffering in a fast-slow system associated to brain lactacte kinetics*, arXiv preprint arXiv :1308.0486, (2013).

[84] M. Lahutte-Auboin, R. Guillevin, J.-P. Françoise, J.-N. Vallée et R. Costalat, *On a minimal model for hemodynamics and metabolism of lactate : application to low grade glioma and therapeutic strategies*, Acta biotheoretica, 61 (2013), p. 79–89.

[85] K. Lamszus, P. Kunkel et M. Westphal, *Invasion as limitation to anti-angiogenic glioma therapy*, *in* Local Therapies for Glioma Present Status and Future Developments, Springer, 2003, p. 169–177.

[86] V. Lebon, K. F. Petersen, G. W. Cline, J. Shen, G. F. Mason, S. Dufour, K. L. Behar, G. I. Shulman et D. L. Rothman, *Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by 13c nuclear magnetic resonance spectroscopy : elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism*, Journal of Neuroscience, 22 (2002), p. 1523–1531.

[87] F. Lefranc, J. Brotchi et R. Kiss, *Possible future issues in the treatment of glioblastomas : special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis*, Journal of clinical oncology, 23 (2005), p. 2411–2422.

[88] J. D. Loike, E. Kaback, S. C. Silverstein et T. H. Steinberg, *Lactate transport in macrophages.*, The Journal of Immunology, 150 (1993), p. 1951–1958.

[89] P. Lu, V. M. Weaver et Z. Werb, *The extracellular matrix : a dynamic niche in cancer progression*, J Cell Biol, 196 (2012), p. 395–406.

[90] S. A. Lyons, W. J. Chung, A. K. Weaver, T. Ogunrinu et H. Sontheimer, *Autocrine glutamate signaling promotes glioma cell invasion*, Cancer research, 67 (2007), p. 9463–9471.

[91] P. Macklin et J. Lowengrub, *Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth*, Journal of theoretical biology, 245 (2007), p. 677–704.

[92] P. J. Magistretti et L. Pellerin, *Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging : evidence for a prominent role of astrocytes*, Cerebral Cortex, 6 (1996), p. 50–61.

[93] P. J. Magistretti, L. Pellerin, D. L. Rothman et R. G. Shulman, *Energy on demand*, Science, 283 (1999), p. 496–497.

[94] E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M.-L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, H. Duffau, P. Cornu, R. Van Effenterre, E. C. Alvord et L. Capelle, *Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade ii gliomas*, Annals of neurology, 53 (2003), p. 524–528.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[95] M. Manerba, L. Di Ianni, M. Govoni, M. Roberti, M. Recanatini et G. Di Stefano, *Lactate dehydrogenase inhibitors can reverse inflammation induced changes in colon cancer cells*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 96 (2017), p. 37–44.

[96] S. Mangia, G. Garreffa, M. Bianciardi, F. Giove, F. Di Salle et B. Maraviglia, *The aerobic brain : lactate decrease at the onset of neural activity*, Neuroscience, 118 (2003), p. 7–10.

[97] J. R. Mangiardi et P. Yodice, *Metabolism of the malignant astrocytoma.*, Neurosurgery, 26 (1990), p. 1–19.

[98] I. Manini, F. Caponnetto, A. Bartolini, T. Ius, L. Mariuzzi, C. Di Loreto, A. P. Beltrami et D. Cesselli, *Role of microenvironment in glioma invasion : what we learned from in vitro models*, International journal of molecular sciences, 19 (2018), p 147.

[99] P. Mansfield et A. Maudsley, *Medical imaging by nmr*, The British journal of radiology, 50 (1977), p. 188–194.

[100] M. Marion, *Attractors for reaction-diffusion equations : existence and estimate of their dimension*, Applicable Analysis, 25 (1987), p. 101–147.

[101] J. Márquez, F. J. Alonso, J. M. Matés, J. A. Segura, M. Martín-Rufián et J. A. Campos-Sandoval, *Glutamine addiction in gliomas*, Neurochemical Research, (2017), p. 1–12.

[102] G. F. Mason, R. Gruetter, D. L. Rothman, K. L. Behar, R. G. Shulman et E. J. Novotny, *Simultaneous determination of the rates of the tca cycle, glucose utilization, α-ketoglutarate/glutamate exchange, and glutamine synthesis in human brain by nmr*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 15 (1995), p. 12–25.

[103] B. S. Meldrum, *Glutamate as a neurotransmitter in the brain : review of physiology and pathology*, The Journal of nutrition, 130 (2000), p. 1007S–1015S.

[104] A. Miranville, *A singular reaction-diffusion equation associated with brain lactate kinetics*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, 40 (2017), p. 2454–2465.

[105] M. A. Mittler, B. C. Walters et E. G. Stopa, *Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies*, Journal of neurosurgery, 85 (1996), p. 1091–1094.

[106] J. D. Murray, *Mathematical biology*, Springer-Verlag, New York,, 2002.

[107] M. Nakada, H. Miyamori, J. Yamashita et H. Sato, *Testican 2 abrogates inhibition of membrane-type matrix metalloproteinases by other testican family proteins*, Cancer research, 63 (2003), p. 3364–3369.

[108] M. Nakada, S. Nakada, T. Demuth, N. Tran, D. Hoelzinger et M. Berens, *Molecular targets of glioma invasion*, Cellular and molecular life sciences, 64 (2007), p 458.

[109] M. Naudin, *Visualisation et aide à la décision pour la neuronavigation per-opératoire*, Thèse doctorat, Université de Poitiers,, 2018.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[110] C. Nazaret, M. Heiske, K. Thurley et J.-P. Mazat, *Mitochondrial energetic metabolism : a simplified model of tca cycle with atp production*, Journal of theoretical biology, 258 (2009), p. 455–464.

[111] J. T. Newington, R. A. Harris et R. C. Cumming, *Reevaluating metabolism in alzheimer's disease from the perspective of the astrocyte-neuron lactate shuttle model*, Journal of neurodegenerative diseases, 2013 (2013).

[112] J. Oh, R. G. Henry, A. Pirzkall, Y. Lu, X. Li, I. Catalaa, S. Chang, W. P. Dillon et S. J. Nelson, *Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme : Predictive value of choline-to-n-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 19 (2004), p. 546–554.

[113] O. Ottersen, N. Zhang et F. Walberg, *Metabolic compartmentation of glutamate and glutamine : morphological evidence obtained by quantitative immunocytochemistry in rat cerebellum*, Neuroscience, 46 (1992), p. 519–534.

[114] J. Pallud, E. Mandonnet, H. Duffau, M. Kujas, R. Guillevin, D. Galanaud, L. Taillandier et L. Capelle, *Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for world health organization grade ii gliomas*, Annals of neurology, 60 (2006), p. 380–383.

[115] M. S. Parihar et G. J. Brewer, *Mitoenergetic failure in alzheimer disease*, American Journal of Physiology-Cell Physiology, 292 (2007), p. C8–C23.

[116] A. B. Patel, R. A. de Graaf, G. F. Mason, D. L. Rothman, R. G. Shulman et K. L. Behar, *The contribution of gaba to glutamate/glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 102 (2005), p. 5588–5593.

[117] L. Pellerin et P. J. Magistretti, *Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis : a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 91 (1994), p. 10625–10629.

[118] L. Pellerin et P. J. Magistretti, *How to balance the brain energy budget while spending glucose differently*, The Journal of physiology, 546 (2003), p. 325–325.

[119] J. Pérez-Escuredo, R. K. Dadhich, S. Dhup, A. Cacace, V. F. Van Hée, C. J. De Saedeleer, M. Sboarina, F. Rodriguez, M.-J. Fontenille, L. Brisson *et al.*, *Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells*, Cell Cycle, 15 (2016), p. 72–83.

[120] J. Pérez-Escuredo, V. F. Van Hée, M. Sboarina, J. Falces, V. L. Payen, L. Pellerin et P. Sonveaux, *Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1863 (2016), p. 2481–2497.

[121] M. W. Pickup, J. K. Mouw et V. M. Weaver, *The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer*, EMBO reports, 15 (2014), p. 1243–1253.

[122] M. Polonovski, P. Boulanger, M. Macheboeuf et J. Roche, *Biochimie médicale. fascicule II seul : enzymes et métabolismes.*, Editions Masson, 1973.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[123] A. Provost et G. Bastin, *Dynamic metabolic modelling under the balanced growth condition*, Journal of Process Control, 14 (2004), p. 717–728.

[124] E. M. Purcell, H. C. Torrey et R. V. Pound, *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*, Physical review, 69 (1946), p 37.

[125] J. Rinholm et L. Bergersen, *White matter lactate–does it matter?*, Neuroscience, 276 (2014), p. 109–116.

[126] L. Riske, R. K. Thomas, G. B. Baker et S. M. Dursun, *Lactate in the brain : an update on its relevance to brain energy, neurons, glia and panic disorder*, Therapeutic Advances in Psychopharmacology, (2016), p 2045125316675579.

[127] S. Romero-Garcia, M. M. B. Moreno-Altamirano, H. Prado-Garcia et F. J. Sánchez-García, *Lactate contribution to the tumor microenvironment : mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance*, Frontiers in immunology, 7 (2016).

[128] R. G. Sargent, *Verification and validation of simulation models*, *in* Simulation Conference (WSC), Proceedings of the 2009 Winter, IEEE, 2009, p. 162–176.

[129] H. Scherer, *The forms of growth in gliomas and their practical significance*, Brain, 63 (1940), p. 1–35.

[130] J. Sepúlveda-Sánchez, J. M. Langa, M. Arráez, J. Fuster, A. H. Laín, G. Reynés, V. R. González, E. Vicente, M. V. Denis et Ó. Gallego, *Seom clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017)*, Clinical and Translational Oncology, 20 (2018), p. 3–15.

[131] J. Shen, D. L. Rothman, K. L. Behar et S. Xu, *Determination of the glutamate—glutamine cycling flux using two-compartment dynamic metabolic modeling is sensitive to astroglial dilution*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 29 (2009), p. 108–118.

[132] I. A. Simpson, A. Carruthers et S. J. Vannucci, *Supply and demand in cerebral energy metabolism : the role of nutrient transporters*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 27 (2007), p. 1766–1791.

[133] J. S. Smith et R. B. Jenkins, *Genetic alterations in adult diffuse glioma : occurrence, significance, and prognostic implications*, Front Biosci, 5 (2000), p. 213–231.

[134] J. Smoller, *Shock waves and reaction—diffusion equations*, vol. 258, Springer Science & Business Media, 2012.

[135] P. Sonveaux, F. Végran, T. Schroeder, M. C. Wergin, J. Verrax, Z. N. Rabbani, C. J. De Saedeleer, K. M. Kennedy, C. Diepart, B. F. Jordan *et al.*, *Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice*, The Journal of clinical investigation, 118 (2008), p. 3930–3942.

[136] T. Sotelo-Hitschfeld, I. FernáNdez-Moncada et L. Barros, *Acute feedback control of astrocytic glycolysis by lactate*, Glia, 60 (2012), p. 674–680.

[137] J. L. Stobart et C. M. Anderson, *Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply*, Frontiers in cellular neuroscience, 7 (2013), p 38.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[138] K. R. Swanson, E. C. Alvord Jr et J. Murray, *Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy*, British journal of cancer, 86 (2002), p 14.

[139] M. Tardy, *Astrocytes et homeostasie*, (1991).

[140] R. Taton, *Histoire générale des sciences*, vol. 1-4, Quadrige, 1996.

[141] R. Temam, *Infinite-dimensional dynamical systems in mechanics and physics*, vol. 68, Springer Science & Business Media, 2012.

[142] S. Thust, S. Heiland, A. Falini, H. Jäger, A. Waldman, P. Sundgren, C. Godi, V. Katsaros, A. Ramos, N. Bargallo *et al.*, *Glioma imaging in europe : A survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice*, European radiology, 28 (2018), p. 3306–3317.

[143] P. Tracqui, *From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion*, Acta biotheoretica, 43 (1995), p. 443–464.

[144] M. S. Vafaee et A. Gjedde, *Model of blood-brain transfer of oxygen explains nonlinear flow-metabolism coupling during stimulation of visual cortex*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 20 (2000), p. 747–754.

[145] R. Valabrègue, A. Aubert, J. Burger, J. Bittoun et R. Costalat, *Relation between cerebral blood flow and metabolism explained by a model of oxygen exchange*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 23 (2003), p. 536–545.

[146] C. J. Valvona, H. L. Fillmore, P. B. Nunn et G. J. Pilkington, *The regulation and function of lactate dehydrogenase a : therapeutic potential in brain tumor*, Brain Pathology, 26 (2016), p. 3–17.

[147] B. Vanderlei, J. J. Feng et L. Edelstein-Keshet, *A computational model of cell polarization and motility coupling mechanics and biochemistry*, Multiscale Modeling & Simulation, 9 (2011), p. 1420–1443.

[148] L. A. Volobouéva, J. F. Emery, X. Sun et R. G. Giffard, *Inflammatory response of microglial bv-2 cells includes a glycolytic shift and is modulated by mitochondrial glucose-regulated protein 75/mortalin*, FEBS letters, 587 (2013), p. 756–762.

[149] D. R. Wahl et S. Venneti, *Cancer metabolism*, *in* Imaging and Metabolism, Springer, 2018, p. 129–154.

[150] S. Walenta, N. F. Voelxen et W. Mueller-Klieser, *Lactate—an integrative mirror of cancer metabolism*, *in* Metabolism in Cancer, Springer, 2016, p. 23–37.

[151] M. T. Wyss, R. Jolivet, A. Buck, P. J. Magistretti et B. Weber, *In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source*, The Journal of Neuroscience, 31 (2011), p. 7477–7485.

[152] H. Xu, H. Zhang, J. Zhang, Q. Huang, Z. Shen et R. Wu, *Evaluation of neuron-glia integrity by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy : Implications for psychiatric disorders*, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 71 (2016), p. 563–577.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

[153] X. Zheng, S. Wise et V. Cristini, *Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method*, Bulletin of mathematical biology, 67 (2005), p 211.

[154] J. Zhu et C. B. Thompson, *Metabolic regulation of cell growth and proliferation*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, (2019), p 1.

Sitographie

[W1] B. Dubuc, P. Robert, D. Paquet et A. Daigen. Le Cerveau A Tous Les Niveaux,"lecerveau.mcgill.ca" [en ligne]. (consulté le 23 janvier 2019).

[W2] D. Garcia. Bio Logique. Cours de biochimie : glycolyse, cycle de Krebs, "reussir-en-biologie.com" [en ligne]. (consulté le 24 janvier 2019).

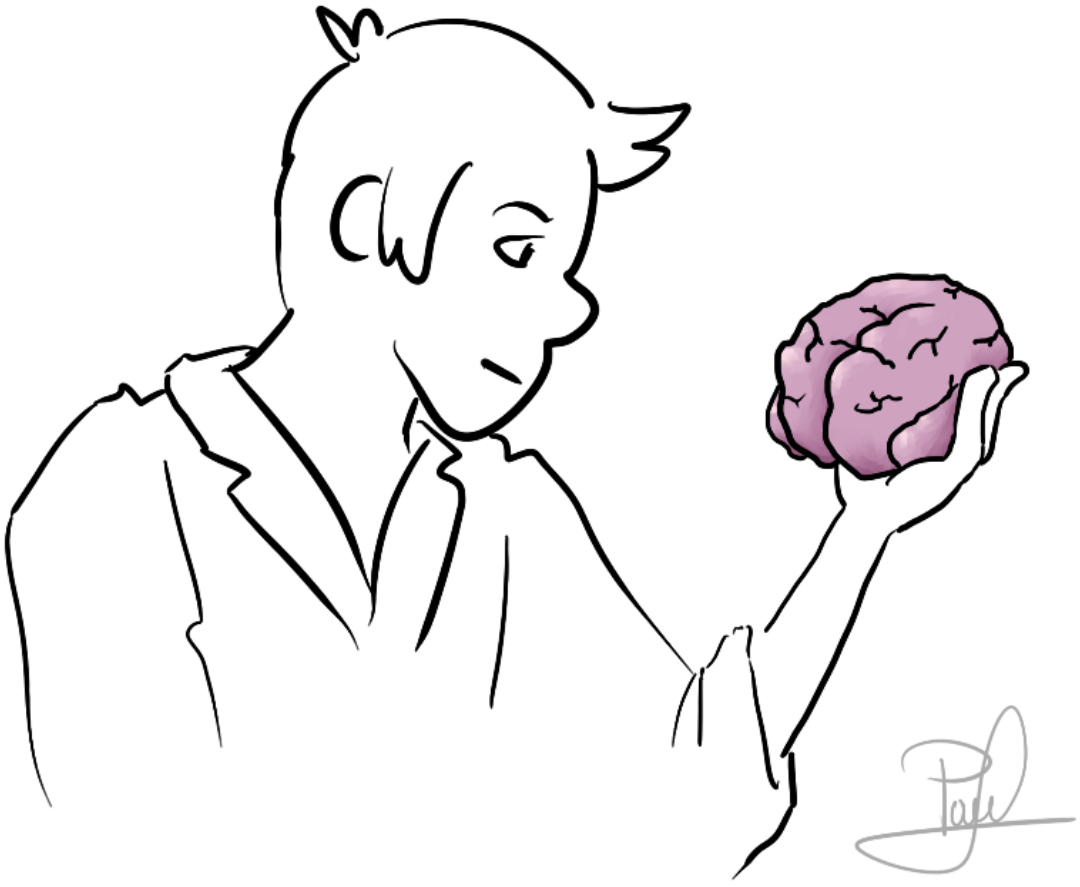


Figure A.1 – Oeuvre originale. En tête à tête - Paul Dequidt, tous droits réservés.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

Annexe A

Liste des contributions

A .1 Communications écrites reliées au manuscrit

[C1] Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Agosti A., Grasselli M., Rocca E., Ciarletta P. and Guillevin R. *PDE system with irregular bounds conditions for lactate kinetics*, En révision.

[C2] Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Miranville A. and Guillevin R. (2019). *Using mathematics in MRI data management for glioma assesment*, Journal of Neuroradiology.

[C3] Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Bourmeyster B., Guillevin C., Naudin M., and Guillevin R. (2019). *What mathematical models can or cannot do in glioma description and understading*, Discrete & Continuous Dynamical Systems-S.

[C4] Perrillat-Mercerot A., Bourmeyster N., Guillevin C., Miranville A. and Guillevin R. (2019). *Analyse of a mathematical model for the glutamate/glutamine cycle*, Bulletin of Mathematical Biology, 81(10), 4251-4270.

[C5] Perrillat-Merceot A., Bourmeyster N., Guillevin C., Miranville, A., and Guillevin, R. (2019). *Mathematical Modeling of Substrates Fluxes and Tumor Growth in the Brain*. Acta biotheoretica, 67(2), 149-175

[C6] Perrillat-Mercerot A. (2018). *En tête à tête*, Microscoop : magazine de la délégation CNRS Centre Limousin Poitou-Charentes, 78, 14-15.

[C7] Guillevin C., Guillevin R., Miranville A., and Perrillat-Mercerot A. (2018). *Analysis of a mathematical model for brain lactate kinetics*. Mathematical Biosciences & Engineering, 15(5), 1225-1242. Ordre alphabétique.

[C8] Guillevin R., Miranville A. and Perrillat-Mercerot A. (2017). *On a reaction-diffusion system associated with brain lactate kinetics* Electronic Journal of Differential Equations, (23), 1-16. Ordre alphabétique.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

A .2 Communications orales

- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Utilisation des Mathématiques dans l'imagerie médicale, application à l'étude des tumeurs du cerveau*, Table ronde pour les 80ans du CNRS - pôle santé, Poitiers, Décembre 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Modèles en neuro-oncologie*, Workshop Oncosphère Nouvelle-Aquitaine, Poitiers, Angoulême 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Investigation on complex nutrient fluxes*, International Workshop Mathematical Biology on the Mediterranean Conference (MBMC), Samos (Grèce), Septembre 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Approche des fux de lactate cérébral, du 1D au 3D*, 39ème Colloque de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), Poitiers, Juin 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Mathématiques et gliome, une histoire d'opérations.*, 39ème Colloque de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), Poitiers, Juin 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Quand les mathématiques usent d'opérations contre les gliomes*, Congrès 2019 de l'Association des Neuro-Oncologies d'Expression Française (ANOCEF), Poitiers, Juin 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *Substrate fluxes between cells and capillaries*, Workshop Recent advances in Phase-Field modeling : from Engineering to Biology, Pavia (Italie), Mai 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. *How MRI and mathematics can get together*, Invitée par l'Université de Pavia, Pavia (Italie), Mai 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Miranville A. and Guillevin R. *Quand les mathématiques usentd'opérations contre les gliomes* Présentation orale lors du Forum Jeunes Mathématiciennes et Mathématiciens, Mathématiques et Sciences du Vivant, Orléans, Novembre 2018.
- Perrillat-Mercerot A., Bourmeyster N., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *What about nutrient kinetic in a (gliomatous) brain ?* Invitée par Polytecnico di Milano pour une collaboration entre laboratoires, Milano (Italie), Novembre 2018.
- Perrillat-Mercerot A., Bourmeyster N., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *What about nutrient kinetic in a (gliomatous) brain ?* Invitée par l'Universita di Pavia pour une collaboration entre laboratoires, Pavia (Italie), Novembre 2018.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *What about lactate kinetic in a (gliomatous) brain ?*, conférencière invitée à une session spéciale, The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, Taipei (Taiwan), Juillet 2018.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Un modèle pour l'étude de la croissance tumorale.* Journée maths et cancer, Poitiers, Septembre 2017.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Modèle réduit pour la cinétique du lactate.* 37ème Colloque de la Société Francophone de Biologie Théorique (SFBT), Poitiers, Juin 2017. Obtention du prix Delattre.

A .3 Communications avec support (poster & Eposter)

- Bourmeyster N., Perrillat-Mercerot A., Miranville A., Guillevin R. and Guillevin C. *Let's make maths about lactate in the brain*, 23rd ESN Biennial Meeting – 7th Conference on Molecular Mechanisms of Regulation in the Nervous System, Milan, Septembre 2019.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Modélisation mathématique des flux de glutamate intracérébraux intégrant les données RMN spectroscopiques.* 45éme congrès de la Société Française de Neuroradiologie (SFNR), Paris, Mars 2018.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Data Analysis and Computation Though Imaging and Modeling - Maths Image Santé.* Journées Francophones de radiologie - Village des innovations, Paris, Septembre 2017.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Un modèle pour l'étude de la croissance tumorale.* Journée maths et cancer, Poitiers, Septembre 2017.
- Perrillat-Mercerot A., Guillevin C., Guillevin R. and Miranville A. *Dynamique des substrats énergétiques dans le cerveau atteint d'un gliome.* Poster pour le congrès 2017 de l'Association des Neuro-Oncologies d'Expression Française (ANOCEF), Nancy, Juin 2017.

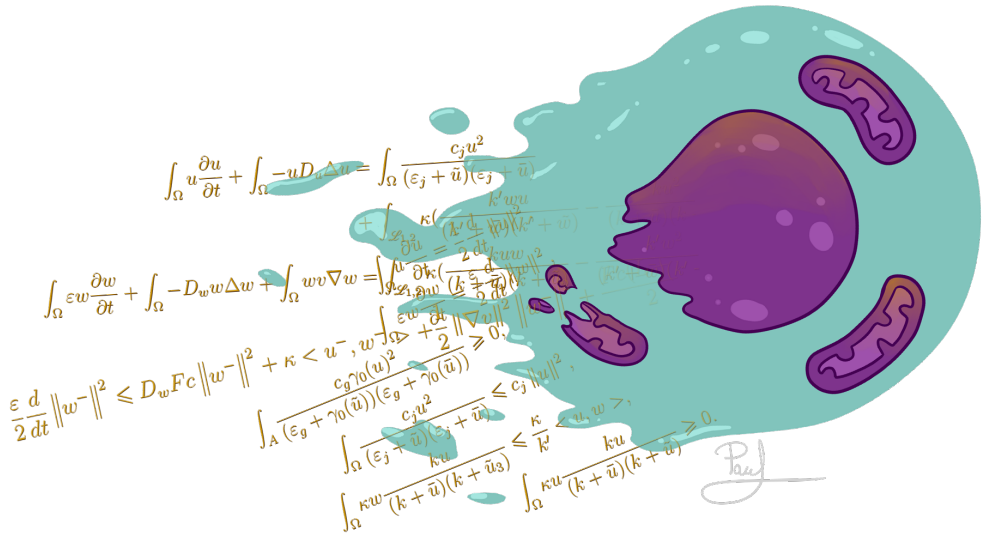


Figure A.2 – Oeuvre originale. Incarnation intégrale - Paul Dequidt, tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

A .4 Actes de popularisation

Communications orales lors de manifestations doctorales,

- Perrillat-Mercerot A. *Quand les mathématiques usent d'opérations contre les gliomes.* Conférencière lors du séminaire des doctorants de l'école doctorale SISMI, Poitiers, Février 2019.
- Perrillat-Mercerot A. *What about nutrient kinetic in a (gliomatous) brain ?* Conférencière lors du séminaire des doctorants, Amiens, Octobre 2018.
- Perrillat-Mercerot A. *Dynamique des substrats dans le cerveau atteint d'un gliome.* Journées thématiques de l'école doctorale Bio-Santé, Cussac, Mars 2018.

Autres communications orientées grand public,

- Angélique Perrillat-Mercerot, Paul Dequidt. *Des données biologiques aux modèles et inversement*, Images des Mathématiques, CNRS, 2019.
- Perrillat-Mercerot A. *Etude mathématique de la dynamique des substrats cérébraux*. Nuit des chercheurs, Poitiers, Septembre 2017, Octobre 2018 & Octobre 2019.
- Oratrice lors de séminaires de sensibilisation aux mathématiques appliquées à la médecine, Poitiers, Octobre 2017 à Décembre 2018.
- Tenue d'un stand pour la Fête de la Science, Poitiers, Octobre 2018.
- Intervention auprès d'élèves de CM1 à l'école Charles Imbert de Saint-Agnès, Juin 2018.
- Intervention auprès de lycéens pour l'association Nombredor (Projet L3 Mathématiques, Tutrice : Madalina Petcu) à Chasseneuil du poitou, Avril 2018.
- Coorganisation du 29ème congrès MATh.en.JEANS 2018, Poitiers, Mars 2018.
- Perrillat-Mercerot A. *L'outils mathématique au service des problématiques médicales.* Rencontres Femmes & Sciences, Montmorillon, Mars & Avril 2017.

A .5 Autres communications écrites

- Helal, M., Igel-Egalon, A., Lakmeche, A., Mazzocco, P., Perrillat-Mercerot, A., Pujo-Menjouet, L., Rezaei H. & Tine, L. M. (2018).*Stability analysis of a steady state of a model describing Alzheimer's disease and interactions with prion proteins*. Journal of Mathematical Biology, 78(1-2), 1-25. Ordre alphabétique.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

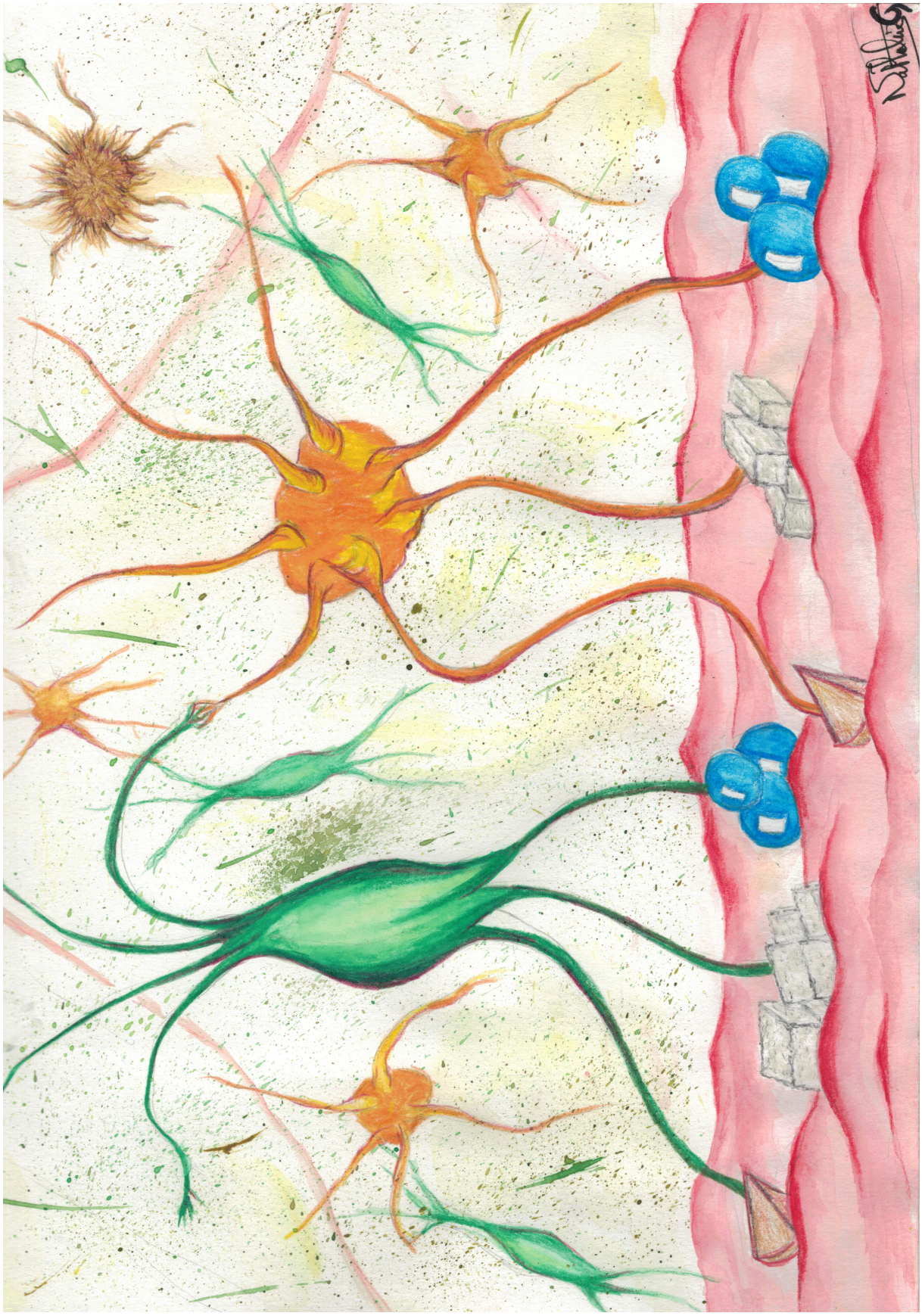


Figure A.3 – Oeuvre originale. La danse des échanges - Nathalie Guzzo, tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

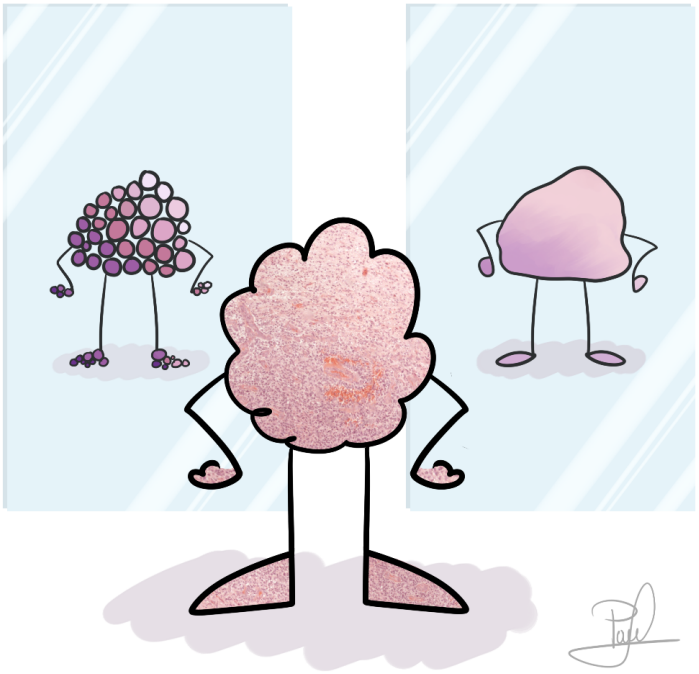


Figure A.3 – Oeuvre originale. Discrète ou continue : telle est la question . . . - Paul Dequidt. Selon la Figure **3.2**, tous droits réservés.

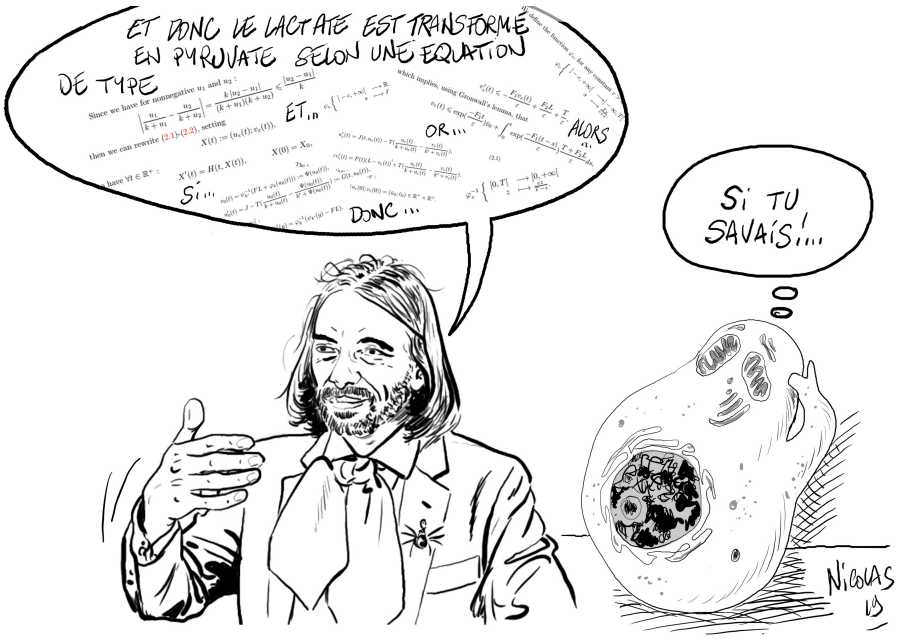


Figure A.3 – Oeuvre originale. La Vie, mode d'emploi - Nicolas Bourmeyster, tous droits réservés.

©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

 ©Thèse A. Perrillat-Mercerot, 2020, Université de Poitiers, Tous droits réservés.

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

Tout ce qui vit, naît, se nourrit, se reproduit et meurt. Pour le cerveau, la question se complexifie car à la survie des neurones s'ajoute le coût de l'activité cérébrale. La question de la gestion énergétique pour les neurones est particulière car les cellules de notre cerveau évoluent de manière concertée et non par compétition. On sait avec l'imagerie médicale que l'usine neuronale ne fonctionne pas uniquement grâce au glucose ; elle utilise d'autres apports énergétiques tels que le lactate ou le glutamate pour soutenir sa production. Lorsqu'une tumeur apparaît, elle change le métabolisme énergétique pour survivre et soutenir sa propre croissance. En particulier, les cellules cancéreuses se fournissent en lactate et choisissent leur substrat préféré en fonction de l'oxygène disponible. La modélisation mathématique des substrats énergétiques est un outil de choix pour décrire et prédire de tels flux. Coupler ces modèles à des données issues de l'IRM et de la SRM permet d'améliorer la prise en charge du patient présentant un gliome. Cette thèse propose l'approche de plusieurs dynamiques en substrat dans le cerveau sain et gliomateux en se basant sur des systèmes d'équations : échanges locaux en lactate (EDO, système lent-rapide), échanges globaux en substrats (EDO), cycle glutamate/glutamine (EDR) et échanges en lactate en dimensions supérieures (EDP). Ces modèles sont expliqués, décrits grâce aux mathématiques et permettent l'élaboration de simulations ajustées selon des données patient ou issues de la littérature. L'énergie est nécessaire au maintien de la vie. Mais si votre voisin consomme une partie de vos ressources, pouvez-vous encore espérer survivre ?

Modeling and analysis of the energetic cerebral metabolism.
Applications to medical imaging of low-grade glioma.

Everything that lives is born, eats, reproduces and dies. For the brain, the question is more complex because neurons have to survive and to support brain activity. Energy management is also particular because brain cells evolve together with no competition. Thanks to medical imaging, we know that neurons do not consume only glucose. They can use others energetic substrates such as lactate and glutamate as a power source. When a tumor appears, it changes the energetic metabolism to survive and support its own growth. In particular, cancer cells like to consume lactate. They also choose their favorite substrate based on the available oxygen. Modeling of energy substrates is useful to describe and predict energetic kinetics and changes. Mathematical models could get with clinical and medical results to describe, explain or predict low grade glioma dynamics. They can help to characterize and quantify a tumor evolution, then leading to improve their therapeutical management. Exchanges between mathematics and MRI (and MRS) enable to get accurate data and to build suitable mathematical models. This thesis deals with several approaches of substrates dynamics in healthy and gliomatous brains. These researches are based on systems of equations. We model local lactate exchanges (ODE, fast-slow systems), global substrates exchanges (ODE), glutamate/glutamine cycle (RDE) and local lactate exchanges in higher dimensions (PDE). We describe, analyze and give simulations of these models. Simulations are fitted on patient MRI data or literature data. Energy is necessary to live. But if your neighbor consumes a part of your resources, can you still survive ?