



Laboratoire de Mathématiques et Informatique pour la Complexité et les Systèmes
MICS

Présente

L'AVIS DE SOUTENANCE

De **Monsieur Gurvan HERMANGE**

Laboratoire MICS, CentraleSupélec, Université Paris Saclay, soutiendra publiquement
ses travaux de thèse de doctorat intitulés :

**"Modélisation mathématique des néoplasmes myéloprolifératifs : de leur
développement à leur traitement par Interféron alpha"**

Le 8 février 2023 à 10h00

À l'école CentraleSupélec, dans **l'amphithéâtre Peugeot (sc.046)** - Bâtiment Bouygues -
en présentiel.

Membres du jury :

Chantal Guihenneur, Professeure, Laboratoire BioSTM, Université Paris Cité (Rapporteuse)
Fabien Crauste, Directeur de recherche CNRS, Laboratoire MAP5, Université Paris Cité (Rapporteur)
Raphaël Itzykson, Professeur, Hôpital Saint-Louis (Examinateur)
Emmanuel Vazquez, Professeur, Laboratoire L2S, CentraleSupélec (Examinateur)
Paul-Henry Cournède, Professeur, Laboratoire MICS, CentraleSupélec (Directeur de thèse)
Isabelle Plo, Directrice de recherche INSERM, Institut Gustave-Roussy (co-directrice de thèse)

Résumé :

Dans cette thèse, nous étudions sous l'angle de la modélisation mathématique l'hématopoïèse, le développement des hémopathies malignes que sont les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) puis leur traitement à l'Interféron alpha (IFN α).

L'hématopoïèse est le processus de création de nos cellules sanguines à partir de cellules souches situées dans la moelle osseuse. C'est un processus complexe qui n'est pas encore totalement compris et qui fait intervenir de nombreux types cellulaires. L'apparition de certaines mutations au niveau des cellules souches hématopoïétiques peut entraîner le développement de certains cancers du sang tels que les NMP. Ces pathologies malignes induisent la surproduction d'un certain type de cellules, un risque de thromboses ou d'accidents cardio-vasculaires et peuvent dégénérer en leucémies. Pour les traiter, voire induire une rémission, une thérapie à l'IFN α a montré de bons résultats pour certains patients. L'action de ce traitement sur les NMP reste cependant mal compris, ce qui limite l'efficacité des thérapies actuelles.

Nous commençons cette thèse en étudiant l'hématopoïèse normale. Nous montrons tout d'abord, à partir de l'analyse de données obtenues par cytométrie de masse, que la prise en compte de nombreux marqueurs cellulaires, tant surfaciques qu'intracellulaires, montre une distribution des cellules hématopoïétiques suivant un continuum d'états. Néanmoins, les observations expérimentales utilisées pour la suite de ce travail de thèse reposeront sur l'utilisation de quelques marqueurs de surface et la mesure de l'expression de leur intensité par cytométrie de flux, justifiant notre répartition des cellules progénitrices suivant un ensemble discret de types cellulaires. Nous étudions alors la façon dont ces cellules, en fonction de leur type, prolifèrent et se différencient à court terme. Pour cela, nous modélisons les temps de division des cellules par différentes lois de probabilités que nous comparons entre elles, puis proposons un modèle plus complet de prolifération et différenciation que nous étudions en détail afin d'en estimer les paramètres.

Nous nous plaçons ensuite dans le cas pathologique, en étudiant le développement des NMP à partir de l'acquisition d'une mutation motrice (soit la mutation $JAK2^{V617F}$, soit la mutation au gène $CALR$). À partir d'un modèle stochastique formellement décrit par une chaîne de Markov à temps continu, puis une calibration de ce modèle en utilisant une méthode Approximate Bayesian Computation, nous mettons en évidence des différences dans l'âge d'acquisition des deux mutations motrices des NMP, la mutation $JAK2^{V617F}$ apparaissant plus tôt dans la vie (voire pendant la vie fœtale) comparée à la mutation $CALR^m$. Nous illustrons alors comment notre approche permet d'estimer un âge optimal pour détecter précocement la mutation $JAK2^{V617F}$.

Lorsque la maladie se déclenche, les patients sont pris en charge cliniquement. Le traitement à l'IFN α fait partie des thérapies prometteuses par sa capacité à induire une réponse moléculaire. Nous étudions alors une cohorte longitudinale de patients traités par IFN α pendant plusieurs années. À partir d'un modèle mathématique et d'une méthode d'inférence Bayésienne hiérarchique, nous obtenons une stratification des individus suivant différents critères : la mutation motrice du NMP, la zygosity ainsi que la dose moyenne reçue en début de traitement. Nous complexifions alors notre approche en étudiant les variations de posologie reçues sur 5 ans. Suite à une procédure de sélection de modèle, nous montrons alors comment nous pouvons déterminer pour chaque patient une dose personnalisée d'IFN α pour que l'individu commence à répondre au traitement. Enfin, nous montrons comment notre méthodologie peut s'intégrer dans un outil d'aide à la décision à destination des cliniciens. Cet outil, en cours de développement, sera accessible sous la forme d'une application web.

Abstract :

Hematopoiesis is the process of creating blood cells from stem cells. It is a complex process that is not yet fully understood and involves many cell types. The occurrence of specific mutations in hematopoietic stem cells can lead to the development of certain blood cancers, such as myeloproliferative neoplasms (MPN). These malignant pathologies induce the overproduction of blood cells, risk of thrombosis or cardiovascular events and can degenerate into leukemia. IFN α therapy has shown promising results for MPN patients, inducing for some of them a molecular remission. However, the action of this treatment on MPNs remains poorly understood, limiting the efficacy of current therapies.

In this thesis, we study from a mathematical modeling perspective the hematopoiesis, the development of NMPs and then their treatment with IFN α .