

Sujet de thèse : Etude de la dynamique du tissu adipeux lors de changement de prise alimentaire par des approches mathématiques et numériques.

L'obésité et le diabète de type 2 représentent un problème de santé publique majeur à l'échelle aussi bien nationale que mondiale. L'obésité est le résultat du stockage dysfonctionnel des apports alimentaires. Ce stockage sous forme de triglycéride a lieu dans des cellules particulières : les adipocytes. Les cellules adipeuses stockent l'énergie et adaptent leur taille en fonction des besoins. L'obésité signifie en général un nombre plus important de cellules adipeuses (hyperplasie) mais aussi des cellules de plus grande taille (hypertrophie). En effet, lorsque l'afflux de lipides est plus important que la dépense énergétique, ces cellules compensent ce déséquilibre grâce à ces deux mécanismes. L'interconnexion entre hyperplasie et hypertrophie de modulations de la prise alimentaire reste assez peu détaillée. De plus, quand la masse adipeuse augmente de façon importante le tissu adipeux est modifié, en particulier au niveau de la matrice extracellulaire avec le développement de fibrose. Ces effets combinés suggèrent des mécanismes de mémoire et d'irréversibilité dans la dynamique taille/nombre des adipocytes.

Une difficulté supplémentaire est que les adipocytes ont la particularité d'avoir un spectre de taille très large d'un ordre de grandeur et qui revient à trois ordres de grandeur en volume. Ceci est unique dans le vivant. En outre, cette large amplitude ne provient pas d'une large variabilité, mais du fait que, contrairement aux cellules classiques, les adipocytes n'ont pas de taille caractéristique. En effet, la cellularité - la distribution de taille - possède deux modes - des adipocytes dit "gros" (> 60 microns) et des "petits" adipocytes. La mesure précise et l'impact physiologique de la taille des adipocytes n'a fait l'objet de recherche que depuis très récemment. La physiologie 'taille-dépendante' du tissu adipeux reste un sujet de recherche.

Du point de vue théorique, peu de modèles numériques décrivant cette évolution de taille existent. Or à la suite d'anciens travaux (Soula *et al.* 2013), nous possédons des données de tailles cellulaires à très haut débit pour de nombreuses espèces avec environ 20 000 cellules par échantillons. Cette méthode a permis d'obtenir des distributions de taille très précises. Ces travaux ont conduit à développer un premier modèle mathématique pour expliquer la distribution de taille à partir de flux de lipides variant selon la surface des cellules. Ce modèle théorique a été utilisé pour prédire l'évolution de la taille lors d'une expérience de restriction calorique chez le rat (Soula *et al.* 2015). Ce premier modèle prenant en compte uniquement les échanges lipidiques, il décrit un nombre de cellules constant. Il ne permet donc pas de décrire des variations importantes de volume au niveau du tissu adipeux notamment via l'hyperplasie, ce qui est central dans le cadre de l'obésité.

Le projet de thèse consiste en l'étude de la dynamique du tissu adipeux lors de changement dans les prises alimentaires. En partant du modèle précédent, nous proposons de développer un modèle décrivant l'évolution de la taille des cellules adipeuses, se basant sur les échanges de lipides, et en prenant en compte la prolifération cellulaire (en réponse à un changement de prise alimentaire).

Le modèle initial proposé dans Soula *et al.* (2013) est le suivant :

$$\frac{dl}{dt} = ar^2 \frac{T(t)}{T(t) + T_\theta} \frac{r_\theta^n}{r^n + r_\theta^n} - (B + br^2) \frac{l}{l + \ell_\theta} = \tau(r, t, T) \quad (1.1)$$

$$\partial_t u(t, r, l) + \partial_r [\mathcal{R}(r, l) u(t, r, l)] + \partial_l [\tau(r, t, T) u(t, r, l)] = 0 \quad (1.2)$$

$$T(t) = T_0 - \int \int l u(t, r, l) dr dl \quad (1.3)$$

Avec T la quantité de lipides extra-cellulaire, T_0 la quantité initiale de lipide, u est la densité de cellules et r le rayon, l la quantité de triglycérides dans la cellule. L'équation (1.1) décrit la variation de lipides au cours du temps dans une cellule. Le second membre prend en compte la lipogenèse et la lipolyse. L'équation aux dérivées partielles (eq. 1.2) décrit l'évolution au cours du temps de la densité de cellule, structurée en taille et en quantité de lipides (dépendant de l'équation (1.1)). La dernière équation (1.3) représente l'évolution en temps de la quantité de lipides extra-cellulaire comme la quantité totale initiale moins la quantité de lipides présente dans les cellules. Pour prendre en compte la prolifération cellulaire plusieurs approches seront envisagées. Nous nous inspirerons du travail de Gilleon *et al.* (2019) qui propose un modèle basé sur des équations différentielles ordinaires, décrivant la différenciation cellulaire des cellules souches mésenchymateuses jusqu'aux adipocytes. Un terme de bord pour l'équation aux dérivées partielles (eq. 1.2) peut permettre l'arrivée de nouvelle cellule dans le système. Ce terme dépendra du nombre de lipides extra-cellulaire (qui est l'une des inconnues du modèle). Une autre approche possible est de considérer un modèle discret où chaque cellule est décrite par son contenu en lipide (et sa taille) via l'équation (1.1). Dans ce cas, l'ajout de nouvelle cellule va changer la taille du système. Pour chaque option de modélisation, le choix d'une méthode numérique adaptée à la résolution sera nécessaire.

Comme indiqué précédemment, pour maintenir l'homéostasie lipidique, le tissu adipeux est mobilisé en modifiant sa cellularité (hypertrophie) puis éventuellement sa quantité (hyperplasie). Le lien entre hypertrophie et hyperplasie reste à comprendre et à déterminer. Avec les approches mathématiques et numériques proposées, nous serons capables de décrire l'évolution temporelle des tailles de cellules adipeuses dans les situations suivantes : situation contrôle, après un régime gras ou après une réduction calorique et dans le cas d'alternance de régime gras/maigre. Nous possédons plusieurs mesures longitudinales de distribution de taille du tissu adipeux chez des rats ayant différents régimes alimentaires. Les résultats des simulations numériques seront confrontés à ces mesures expérimentales. Nous souhaitons notamment mettre en évidence les phénomènes d'hystérèse dans la dynamique du tissu. En outre, en prenant en compte un certain nombre d'hormones, nous pourrions identifier avec ce modèle numérique les mécanismes importants des différents processus physiologiques impliqués dans la dynamique de distribution de taille du tissu adipeux.

Plus précisément nous souhaitons tester plusieurs hypothèses physiologiques avec ce modèle : comment obtenir l'homéostasie lipidique par contrôle des paramètres d'hyperplasie et d'hypertrophie. Notamment, quelles peuvent être les stratégies de contrôle jouant sur ces deux paramètres qui expliquent les données observées.

Du fait de modifications importantes de taille, nous souhaitons également utiliser ce modèle pour évaluer l'éventuel impact physiologique taille-dépendant comme par exemple la production d'adipokines (leptine, adiponectine) qui semblent dépendre du volume adipocytaire et non du nombre de cellules. Enfin nous souhaitons regarder l'impact potentiel de la dysrégulation de type résistance à l'insuline.

Un autre aspect important de modélisation est l'hétérogénéité cellulaire dans le tissu adipeux. Comme observé expérimentalement les adipocytes n'ont pas de taille caractéristique, mais plutôt deux tailles caractéristiques. Les cellules présentent néanmoins une hétérogénéité de taille (elles ne sont pas uniquement "petites" ou "grandes"). Il est donc important de prendre en compte cette hétérogénéité dans le modèle mathématique développé. Une solution pour cela est de faire varier les paramètres de l'équation différentielle ordinaire décrivant l'évolution de la taille d'une cellule. Les paramètres de l'équation sont les quantités liées aux différents processus biologiques impliqués. Dire que ces paramètres varient d'une cellule à une autre revient à exprimer une variabilité inter-cellulaire.

Cette approche mène donc à un système avec une équation différentielle ordinaire par cellules (donc 20 000 équations différentielles pour décrire le tissu). De plus, toutes les cellules sont liées par une dernière équation, on parle de couplage non-local. La résolution de ce type de système n'est pas évidente justement à cause de ce terme de couplage non-local et du grand nombre de cellules donc d'équations. Un des objectifs de la thèse est le développement d'un schéma numérique bien adapté aux spécificités de notre problème afin de résoudre efficacement ce système.

La résolution de chaque équation (une par cellule) peut être parallélisée, et nous choisirons judicieusement le schéma numérique pour réduire le temps de calcul. Le traitement du terme non-local devra également être très efficace puisqu'il est nécessaire à chaque itération. Nous baserons notre résolution sur les travaux précédents de Mantzaris (2006), qui propose un algorithme de Monte Carlo pour simuler une population hétérogène. Pour le terme de couplage, nous considérerons une méthode des moments inspirée des travaux de Marchisio & Fox (2013). La simulation de ces dynamiques en un temps raisonnable va permettre de tester plusieurs hypothèses sur le couplage hyperplasie/hypertrophie et de confronter ce modèles aux données réelles.

Le projet de thèse se déroulera au laboratoire Nutriomics dans lequel réside H. Soula pour les parties biologiques et modélisation. Le développement des méthodes numériques sera réalisé au sein du laboratoire de mathématiques appliquées Jacques-Louis Lions sous la direction de C. Audebert.

Références :

- Soula H.A., Julienne H., Soulage C.O., and Geloën A. (2013) Modelling adipocytes size distribution. *Journal of theoretical biology*, 332, 89-95.
- Soula H.A., Geloën A., and Soulage C.O. (2015) Model of adipose tissue cellularity dynamics during food restriction. *Journal of theoretical biology*, 364, 189-196.
- Gilleron J., Goudon T., Lagoutière F., Martin H., Mauroy B., Millet P., Ribot M. and Vaghi C. (2019) Modeling and analysis of adipocytes dynamic with a differentiation process. *ESAIM: Proceedings and Surveys*, EDP Sciences, pp.1 – 10.
- Mantzaris N. (2006) Stochastic and deterministic simulations of heterogeneous cell population dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 241(3), 690-706.
- Marchisio D.L., and Fox R.O., (2013) *Computational Models for Polydisperse Particulate and Multiphase Systems*. Cambridge University Press.