

Avis de Soutenance

Madame Elisa SERAFINI

Spécialité : Mathématique et applications

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

« Modélisation In Silico Intégrative Pour Surmonter Les Limites De La Recherche Préclinique Dans Les Maladies Cardiovasculaires Et Osseuses »

dirigés par Monsieur Stéfano CASARIN et Madame Laurence CHERFILS

Soutenance prévue le ***lundi 15 décembre 2025*** à 15h30

Lieu :

La Rochelle Université
Bâtiment Orbigny,
Salle : C24
Avenue Michel Crépeau
17000, La Rochelle

Composition du jury proposé

M. Stéfano CASARIN	Houston Methodist Research Institute	Directeur de thèse
Mme Laurence CHERFILS	La Rochelle Université	Co-directrice de thèse
Mme Carly S. FILGUEIRA	Houston Methodist Research institute	Examinateuse
M. Alain MIRANVILLE	Université Le Havre Normandie	Examinateur
Mme Emmanuelle ROUHAUD	Université de Troyes	Examinateuse
Mme Francesca TARABALLI	Houston Methodist Research Institute	Rapporteure
M. Baudouin DENIS DE SENNEVILLE	Université de Bordeaux	Rapporteur
M. Cyrille ALLERY	La Rochelle Université	Examinateur
M. Nicholas DUNBAR J.	UT Health Houston	Invité
M. Abdallah EL HAMIDI	La Rochelle Université	Invité

Résumé :

La recherche biomédicale repose traditionnellement sur des modèles *in vivo* pour étudier les mécanismes pathologiques et tester les stratégies thérapeutiques en phase préclinique. Bien qu'essentiels, ces modèles sont coûteux, longs, éthiquement sensibles et limités dans leur capacité à capter des dynamiques biologiques locales et immédiates. Avec les progrès de la modélisation numérique, les approches *in silico* émergent comme outils puissants pour compléter et renforcer la recherche expérimentale, en permettant des simulations à haute résolution spatiale et temporelle à partir de données hétérogènes à grande échelle. Cette thèse développe des stratégies intégrées *in vivo-in silico* pour surmonter les limites de la recherche préclinique sur les maladies cardiovasculaires et osseuses. Parmi les maladies cardiovasculaires, la vasculopathie du greffon cardiaque (CAV) est une cause majeure de rejet chronique, touchant ~30 % des transplantés à cinq ans et ~50 % à dix ans, respectivement. Cette pathologie coronarienne, à médiation immunitaire, se caractérise par un épaissement intimal progressif et un rétrécissement luminal. Les outils diagnostiques actuels manquent de sensibilité pour une détection précoce, et les traitements restent limités, la retransplantation étant rarement envisageable. Cette thèse propose un cadre de modélisation en trois modules pour reproduire les événements pathogéniques clés. L'évolution de la CAV est simulée sur quatre semaines dans une géométrie quasi-3D murine des artères coronaires, reconstruite expérimentalement et échantillonnée à une résolution horaire. Des simulations de transport et de dynamique des fluides (CFD) cartographient l'accumulation cellulaire et le stress pariétal. Ces résultats alimentent un modèle multi-agents (ABM) 2D simulant la réponse immuno-hémodynamique de la paroi artérielle. Les modifications géométriques locales prédictives par l'ABM sont utilisées pour actualiser la géométrie et recalculer les conditions hémodynamiques chaque semaine. Les maladies osseuses sont liées au vieillissement, aux métastases ou aux effets secondaires des traitements, entraînant douleurs, fractures et perte de mobilité. Le vieillissement provoque une perte osseuse, une détérioration trabéculaire et un amincissement cortical. Les métastases du carcinome rénal à cellules claires (~38 %) et du cancer de la prostate (~ 88 %) induisent une ostéolyse via l'activation des ostéoclastes. Les tests mécaniques évaluent l'altération osseuse, mais sont invasifs, destructifs et non répétables. Pour y remédier, cette thèse développe un jumeau numérique de tests micro-mécaniques murins, combinant simulations par éléments finis, géométrie osseuse issue de la micro-CT, propriétés mécaniques, et résultats expérimentaux. Cette plateforme est appliquée pour évaluer: i) l'impact du Radium-223, approuvé pour les métastases osseuses mais lié à un risque accru de fractures (~30 %), ii) les effets du vieillissement osseux, et iii) l'ostéolyse induite par des lignées tumorales (PC3, RENCA). Les résultats obtenus illustrent le potentiel de la modélisation *in silico* pour compléter les approches expérimentales classiques. Grâce aux simulations spécifiques à l'espèce et aux jumeaux numériques multi-échelles, cette approche intégrée favorise des stratégies biomédicales plus personnalisées et prédictives. Elle soutient également les règles des 3R (Réduire, Remplacer, Raffiner.), en limitant le recours aux animaux tout en améliorant la reproductibilité de la recherche biomédicale.