HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BELLUCO Sara**

Titre de la thèse : *« Mise au point de modèles animaux pour l'étude des tumeurs du système nerveux central »*

Résumé

Pendant mon activité de recherche j'ai travaillé sur plusieurs sujets. Aujourd'hui, la thématique qui représente le plus mon parcours et sur laquelle j'ai évolué de simple chercheuse à encadrante d'une équipe est celle sur les tumeurs du système nerveux central.
Mon travail sur les projets du système nerveux a commencé en participant au projet ThéraneaM (2014-2018). Le projet avait comme but la mise au point d'un modèle porcin de glioblastome, de la technique d'injection intracrânienne de microparticules d'Holmium, ainsi que l'étude de l'efficacité de la micro brachythérapie avec de l'Holmium radioactif sur ce modèle. Dans cette étude, je me suis occupée de l'analyse histologique, en collaboration avec un étudiant en thèse doctorale.
En raison des limitations des modèles animaux induits, je me suis ensuite dirigée vers les modèles spontanés de tumeur cérébrale. Le chien pouvait être un bon modèle, cependant il manquait d'une validation en termes de reproductibilité du diagnostic et du grading des tumeurs du système nerveux central et le grading n'était pas corrélé au pronostic. Ainsi, je me suis concentrée sur la standardisation du diagnostic histologique, avec comme but final de valider un grading reproductible et corrélé au pronostic des tumeurs nerveuses du chien. J'ai commencé par une étude préliminaire visant à évaluer les capacités diagnostiques d'un pathologiste généraliste pour les tumeurs du système nerveux, avant et après utilisation d'immunomarquages. D'après cette étude, il apparaissait que l'aspect histologique, associé à la localisation neuro-anatomique, permet de faire la distinction entre méningiome et gliome dans la presque totalité des cas (95.5%). La deuxième étude a portée sur la concordance diagnostique entre plusieurs pathologistes généralistes et par rapport à un neuropathologiste (2017-2019). Pour ce projet, j'ai dirigé une équipe internationale formée par 5 spécialistes. Les résultats de cette étude ont confirmé que les pathologistes généralistes ont une proportion de « bon diagnostics » élevée (entre 74% et 87%), malgré leur faible niveau de confiance. La suite a donc été d'évaluer le consensus histologique du grading dans les méningiomes canins (2019-2021). Le projet, que j'ai construit et dirigé, a vu la participation de 6 neuropathologistes vétérinaires, de 5 pathologistes généralistes vétérinaires et de 2 statisticiens, venant de différents pays d'Europe. Nous avons évalué le consensus du grading parmi les neuropathologistes. En raison du taux élevé de désaccord entre neuropathologistes, dû principalement à une mauvaise standardisation du grading, nous avons élaboré et mieux défini les critères de ce grading, en publiant des recommandations. Ensuite, l'ancien et le nouveau système de grading ont été testés par 5 pathologistes généralistes, pour valider les recommandations.
Bien que les recommandations améliorent la reproductibilité du grading du méningiome canin, le grading ainsi appliqué reste modérément reproductible. En novembre 2021, j'ai démarré un projet (2021-2027),

dont le but est le développement d'un nouveau grading histologique quantitatif, reproductible et corrélé au pronostic pour le méningiome du chien. Ce projet, que je coordonne, prévoit la participation de 5 cliniciens, 6 pathologistes, 1 statisticien, un responsable des données. Sur ce projet je co-encadrerai un doctorant, en collaboration avec l'université de Perugia, Italie.