

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **09 février 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BENKEDER Sarah**

Titre de la thèse : : « *Développement de nouvelles méthodes pour caractériser et décrire la morphologie des cellules microgliales* »



### Résumé

Les microglies sont les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central. En conditions homéostatiques, elles sont principalement caractérisées par une arborisation complexe formée de prolongements cellulaires ramifiés autour d'un petit corps cellulaire. Elles sont capables de détecter des signaux très variés et des modifications même fines de leur environnement. En réponse à ces changements, les microglies vont rapidement réagir et adapter leur fonction, ce qui se traduit par une modification de leur morphologie. Ainsi, lorsqu'elles détectent un signal de danger, les microglies peuvent subir des modifications morphologiques conséquentes. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une grande diversité de morphotypes microgliaux en contexte pathologique, échelonnés d'hyper-ramifiés à amœboïdes. Cette capacité de modification morphologique en fonction des signaux environnants représente un outil intéressant pour caractériser la réactivité microgliale face à différents contextes. Différentes méthodes existent à ce jour pour quantifier la morphologie des microglies, de la mesure brute de paramètres descriptifs à l'usage d'intelligence artificielle pour distinguer des morphotypes microgliaux définis. Cependant le choix des paramètres morphologiques à sélectionner demeure arbitraire, et certaines méthodes nécessitent des saisies manuelles chronophages à l'heure où il est possible de générer un grand nombre d'acquisitions à analyser. Par ailleurs, les méthodes visant à séparer les microglies en classes distinctes par clusterisation ou intelligence artificielle ont leurs propres limites, notamment celle

d'enfermer les microglies dans des catégories strictes alors que les morphologies qu'elles peuvent adopter forment un continuum sans délimitation claire. Ce projet vise ainsi à développer une méthode d'analyse de la morphologie microgliale applicable sur tout type de microglies binarisées, qu'elles soient issues de modèles *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, à différents stades de maturité (en développement ou adultes), dans différentes conditions (physiologiques ou pathologiques), et quel que soit le type de microscopie utilisé pour les visualiser. En combinant l'usage d'analyses en composantes principales et des graphes d'Andrews, la pipeline développée, MorphoCellSorter, permet la réalisation d'un classement fidèle des microglies selon des critères morphologiques discriminants automatiquement sélectionnés parmi 20 paramètres, couramment utilisés dans la littérature ou développés par le laboratoire. Cette méthode a été appliquée avec succès sur des échantillons vivants et fixés, de microglies embryonnaires à adultes et à travers plusieurs modèles pathologiques, ainsi que des types de microscopie aux résolutions différentes. MorphoCellSorter constitue ainsi une première approche rapide et pertinente pour distinguer des populations microgliales aux caractéristiques morphologiques différentes, et pourrait permettre d'homogénéiser les pratiques entre laboratoires.