

Sujet de thèse

Titre: Estimation paramétrique de modèles de diffusion pour la croissance tumorale avec extinction.

Lieu: IECL (Institut Elie Cartan de Lorraine) et INRIA Nancy Grand Est, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Encadrement

Nicolas Champagnat (nicolas.champagnat@inria.fr), IECL et Inria Nancy – Grand Est

Durée: 36 mois

Contexte scientifique

Le cancer (ou tumeur maligne) est une des plus grandes causes de mortalité. Cette maladie est caractérisée par une prolifération cellulaire (tumeur) anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Elle s'accompagne d'une croissance anarchique de cellules envahissant et asphyxiant les tissus voisins. Les thérapies ciblées visent à empêcher la prolifération des cellules tumorales en inhibant l'expression d'un certain gène. Une des caractéristiques des tumeurs cancéreuses est leur hétérogénéité, qui peut induire une résistance aux traitements du fait de l'existence de souches capables de contourner l'effet de la thérapie.

Ce projet de thèse s'inscrit dans une collaboration entre des mathématiciens de l'IECL et des médecins l'Institut de Cancérologie de Lorraine (Nancy) et du CHRU de Strasbourg, au sein d'un projet de l'ITMO Cancer, porté par le directeur de cette thèse. Ce groupe se réunit de façon régulière, permettant notamment des échanges directs avec les médecins, dont pourra bénéficier le doctorant. Ce projet ITMO vise à exploiter des données de séquençage d'ADN circulant, c'est-à-dire de l'ADN extra-cellulaire présent dans le sang, afin de prédire la résistance à une thérapie ciblée chez des patients souffrant de mélanomes ou de cancers des poumons. Cette thèse s'intéresse plus particulièrement aux aspects de modélisation et d'estimation paramétrique de modèles de diffusion de ce projet.

Objectifs

L'objectif de la thèse est l'introduction et la validation d'un modèle mathématique simplifié mais quantitatif qui permet de mesurer comment l'hétérogénéité influe sur l'évolution d'une tumeur. Il s'agit donc de prendre en compte la dynamique couplée de deux populations (ou plus) de cellules en interaction, l'une sensible à la thérapie et l'autre résistante. Les processus stochastiques de diffusion sont tout à fait adaptés, car ils permettent de modéliser l'extinction ou la non-extinction de chaque sous-population et de prendre en compte éventuellement leur croissance à l'infini (Albano et Giorno, 2006 ; Sun et al. 2016 ; Giet et al. 2015).

Puisque l'on se place dans un cadre applicatif, se pose la question de l'estimation des paramètres des processus de diffusion considérés. Une des difficultés est que les processus sont à temps continu alors que les observations ne peuvent être que discrètes. Une autre difficulté inhérente à ces modèles est la possibilité d'extinction qui restreint l'intervalle d'observation.

Difficultés et méthodes

Les diffusions stochastiques qui modélisent deux populations de cellules en interaction sont bien connues mais il conviendra d'établir des propriétés qualitatives plus spécifiques pour répondre à notre problématique, par exemple le comportement asymptotique du processus, notamment au voisinage de zéro (extinction, persistance...).

Pour appliquer des modèles probabilistes à des données réelles, il convient de définir avec soin comment estimer les paramètres. Une méthode classique d'estimation paramétrique des processus de diffusion est celle dite du maximum de vraisemblance à partir d'observations continues (Lipster et Shiryaev, 2001). Ces méthodes reposent sur des résultats avancés de calcul stochastique, tels le théorème de Girsanov. Toutefois ces résultats généraux ne s'appliquent pas directement aux processus de diffusion considérés car ils sont absorbés à la frontière du domaine dans lequel ils vivent. Ce phénomène se produit par exemple lorsque qu'une sous-population s'éteint. Par ailleurs, le processus n'est observé en pratique qu'à des instants discrets. Les méthodes d'estimation construites pendant la thèse seront testées sur des

données simulées puis pourront être appliquées sur les données bio-médicales obtenues dans le projet ITMO par séquençage de l'ADN tumoral circulant dans le sang des patients

Environnement

La thèse se déroulera à l'IECL (site de Nancy) sous la supervision de Nicolas Champagnat. L'Institut Élie Cartan de Lorraine (IECL) est le laboratoire de Mathématiques de l'Université de Lorraine. L'équipe de Probabilités et Statistiques de l'IECL est composée de plus de 30 chercheurs permanents et est la plus grande de l'Est de la France. Elle comporte également deux équipes Inria, BIGS (Biology, Genetics and Statistics), spécialisée dans les statistiques et la modélisation stochastique pour la Biologie et la Médecine et TOSCA (TO Simulate and CALibrate stochastic models), spécialisée en modélisation stochastique, contrôle stochastique et méthodes numériques probabilistes. La thèse se déroulera également dans l'équipe TOSCA, et l'équipe BIGS est impliquée dans le projet ITMO sur lequel s'appuie ce projet de thèse. Des réunions régulières avec les médecins impliqués dans le projet ITMO (Alexandre Harlé, Institut de Cancérologie de Lorraine et CRAN ; Erwan Pencreac'h, CHRU de Strasbourg) seront également organisées.

Bibliographie

- Sun X, Bao J, Shao Y. Mathematical Modeling of Therapy-induced Cancer Drug Resistance: Connecting Cancer Mechanisms to Population Survival Rates. *Sci Rep*. 2016 Mar 1;6:22498.
- G. Albano and V. Giorno. A stochastic model in tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 242(2) :329-336, 2006.
- J.-S. Giet, P. Vallois, S. Wantz-Mézières. The logistic SDE. *Theory of Stochastic Processes* Vol. 20 (36), no. 1, 2015, pp. 28–62.
- Liptser, R.S.; Shiryaev, A.N. Statistics of random processes. I. General theory. Applications of Mathematics (New York), 5. Stochastic Modelling and Applied Probability. Springer-Verlag, Berlin, 2001.

Compétences et profil

Le candidat devra être titulaire d'un Master en Mathématiques Appliquées, et avoir des compétences en processus stochastiques et statistiques. Un intérêt important pour les applications à la biologie et à la santé est également souhaité.