

Identification de modèles dynamiques à paramètres mixtes - Application à la modélisation des croissances de tumeurs après traitement

P. Vallois¹, T. Bastogne², S. Wantz-Mézières¹

¹ Institut de Mathématiques Elie Cartan, Nancy-Université,
CNRS, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

² Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN),
Nancy-Université, CNRS, BP 239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France,

Tél: (33) 3 83 68 44 73 - Fax: (33) 3 83 68 44 62

`thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr`

31 mai 2008

Mots-clés : biostatistiques, identification de systèmes dynamiques, estimation, problèmes inverses, biologie, cancer

1 Contexte

Ce sujet s'inscrit dans le cadre d'un projet pluridisciplinaire regroupant mathématiques, automatique et biologie. Il s'appuie principalement sur deux laboratoires : l'IECN (Institut Elie Cartan de Nancy, laboratoire de mathématiques) et le CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy). Deux établissements de recherche sont également partenaires : le Centre Alexis Vautrin (CAV, le centre de lutte contre le cancer de Nancy) et le laboratoire d'histopathologie expérimentale et moléculaire (EA 4001, CHU Nancy).

2 Identification de systèmes

Les objectifs finaux de ce projet concernent l'amélioration des prévisions et le contrôle optimal des réponses thérapeutiques de tumeurs soumises à des traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie et thérapie photodynamique[3]). Pour y répondre, il faut d'abord résoudre un problème d'identification de la dynamique de croissance de tumeurs après traitement. L'identification des systèmes désigne une discipline regroupant des méthodes d'inférence statistique visant à reconstruire des modèles dynamiques (p. ex. : des équations différentielles stochastiques) à partir des séries temporelles sur les variables d'entrée et de sortie du système. Dans notre cas, la variable de sortie correspond au diamètre moyen de la tumeur alors que la variable d'entrée est la gravité des dommages causés par le traitement. Le problème de l'identification induit celui de l'estimation des paramètres des équations différentielles. Les modèles considérés en cancérologie [1] font intervenir des paramètres fixes (invariants) et des paramètres aléatoires (variabilité biologique des sujets), d'où l'intitulé 'modèle à paramètres mixtes' [2].

3 Principales difficultés

- il ne s'agit pas de modéliser une seule tumeur mais un échantillon de tumeurs (un groupe de souris ou un groupe de patients) issues d'une même lignée et traitées dans les mêmes conditions expérimentales. Toutefois, en raison de conditions initiales différentes (qualités des greffons) et de

variations non maîtrisées du milieu biologique ou du traitement, les cinétiques de croissance intra-échantillon sont souvent dispersées. Une modélisation probabiliste de cette dispersion est nécessaire, par exemple en utilisant des modèles à paramètres aléatoires ;

- la variable d’entrée du modèle n’est pas mesurable *in vivo* et nécessite donc une modélisation probabiliste ;
- les structures de modèle de croissance (modèle de dynamique de population de cellules) couramment utilisées en cancérologie sont souvent non linéaires. A cela s’ajoute la présence probable d’un terme de retard entre la variable d’entrée et son effet sur la sortie.

4 Objectifs généraux

L’objectif de la thèse sera de développer de nouvelles méthodes statistiques pour l’estimation des paramètres d’une famille de modèles de croissance de tumeurs compte tenu des difficultés précédentes. Ce travail comprend l’étude de convergence des estimateurs développés. La principale application des modèles recherchés concerne l’optimisation des modalités de traitements anticancéreux. Une utilisation de ces modèles pour le rétrocontrôle (automatique) du traitement est envisagée pour mieux maîtriser la reproductibilité des réponses thérapeutiques. Les algorithmes seront développés dans l’un des environnements de calcul suivant : Matlab, Scilab ou R.

5 Profil du candidat

Le candidat recherché devra posséder de très bonnes bases en mathématiques appliquées et en particulier en probabilité et statistiques. Nous recherchons également un candidat souhaitant s’ouvrir à d’autres disciplines comme la biologie et l’automatique.

6 Financement

Financement prévu : allocation de recherche (1 530,77euros brut/mois). Pour en bénéficier, les candidats doivent avoir moins de 25 ans au 31 décembre 2008 (dérogation possible), et avoir obtenu leur Master en 2008.

7 Contacts

Envoyer CV + Lettre de motivation a : thierry.bastogne@cran.uhp-nancy.fr Prévoir un entretien téléphonique ou sur place à Nancy après sélection sur dossier.

8 Références

- [1] J. R. Thompson and B. W. Brown. Cancer Modeling. Marcel Dekker, 1987.
- [2] A. Samson , M. Lavielle, F. Mentré. Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in non-linear mixed-effects model : application to HIV dynamics models. Computational Statistics and Data Analysis, vol. 51, pp. 1562–1574, 2006.
- [3] T. Bastogne, S. Mézières-Wantz, N. Ramdani, P. Vallois, L. Tirand, D. Bechet, and M. Barberi-Heyob. Parameter estimation of pharmacokinetics models in the presence of random timing errors. European Journal of Control, 14(2), 2008.