

Caractérisation de la réponse thérapeutique à la radiothérapie de prostate par une approche associant Radiomics et modélisation multiéchelle

Directeur de thèse : Mathieu Hatt, CR INSERM

Laboratoire du traitement de l'information médicale (LaTIM, INSERM UMR 1101)

Ce travail de thèse se positionne dans le contexte d'un projet pluridisciplinaire (technologies pour la santé, mathématiques, sciences de l'ingénieur, modélisation, informatique, médecine et radiothérapie) associant 3 équipes de recherche du Labex Cominlabs (le LTSI et l'INRIA à Rennes et le LaTIM à Brest) et une équipe du Labex Lebesgue (L'IRMAR à Rennes) avec des partenaires cliniques. Ce projet RAMPART (*RAdiomics and Modeling for ProstAte RadioTherapy*) s'intéresse au traitement du cancer de la prostate par radiothérapie externe. Il vise à développer des modèles et des méthodes d'analyse d'images et de données contextuelles afin de mettre au point des outils permettant une meilleure prédiction simultanée de la réponse tumorale au traitement (et des risques de récurrence) et de la toxicité (et des effets secondaires associés). L'originalité principale du projet est d'associer l'exploitation avancée d'images médicales multimodale (scanner, IRM, TEP) et les outils de modélisation dans le cadre de l'exploitation de données cliniques réelles massives (>2500 patients) et multiples et de nature multiéchelle (histologie, biomarqueurs, génétique, etc.). Le travail de thèse proprement dit se focalisera sur l'amélioration de la compréhension de la réponse tumorale à la radiothérapie, en associant au sein de modèles prédictifs : 1) une caractérisation complète des tumeurs dans les images multimodales par approche *Radiomics* (c.a.d. l'extraction automatique massive de paramètres d'intensité, de forme géométrique et de textures) 2) une modélisation multiéchelle (cellule, populations de cellules, tissus, tumeur) des tumeurs.

Le travail de thèse repose sur les hypothèses suivantes : 1) il est possible d'améliorer et d'optimiser le traitement des tumeurs de prostate par radiothérapie externe en augmentant la dose délivrée à la cible tumorale et en particulier les sous-volumes les plus résistants qui le nécessitent, tout en épargnant au maximum les organes sains situés à proximité pour limiter leur toxicité (par exemple le rectum) ; 2) les images multimodales ne sont pas seulement des images servant au diagnostic ou à guider le traitement de radiothérapie, mais constituent des mines d'or d'informations quantitatives qu'il s'agit d'exploiter et combiner avec les données biologiques disponibles par ailleurs (biomarqueurs et autres omics) ; 3) modéliser les tumeurs sur plusieurs échelles (de la cellule au tissu) et coupler ces modèles aux observations, notamment aux images multimodales, permet d'introduire des connaissances *a priori*, de contraindre l'espace de recherche et d'aider à la prédiction du comportement tumoral face à un traitement donné. A partir de ces hypothèses de travail pour lesquelles un certain nombre de résultats existent déjà dans la littérature, on se propose de développer des outils méthodologiques innovants en termes de traitements d'images et de modélisation permettant d'associer et de combiner l'exploitation de modèles avec les observations d'images multimodales afin d'améliorer la prédiction de la réponse thérapeutique.

L'évolution de la tumeur de prostate dans le temps en fonction du traitement de radiothérapie peut être acquise sur des images multimodales (CBCT, IRM, TEP) au cours du traitement. Afin de caractériser et quantifier cette évolution en termes notamment de position, de volume, de forme et d'hétérogénéité, il convient de recalibrer ces images multimodales, et de les exploiter de façon semi-automatique afin d'en extraire toute l'information quantitative et multimodale qu'elles contiennent (c'est ce qu'on appelle l'approche *Radiomics*). On obtiendra ainsi une caractérisation ou signature d'image multimodale (car issue de plusieurs modalités d'imagerie complémentaires) de la tumeur, évoluant dans le temps (car extraites de jeux d'images acquises à différentes étapes du traitement).

Cette caractérisation multimodale et temporelle pourra être combinée de deux façons à des modèles numériques multiéchelles de tumeurs reposant sur des populations de cellules évoluant en fonction d'un certain nombre de paramètres biologiques. D'une part, pour concevoir, paramétrer et contraindre la modélisation elle-même, d'autre part, pour améliorer la connaissance et faire apprendre à des algorithmes prédictifs à définir comment la tumeur évoluera en fonction d'un traitement donné. Cette combinaison originale ne peut se construire qu'à l'aide de l'exploitation de données massives. C'est pourquoi le projet RAMPART a été construit en premier lieu sur l'exploitation de données d'images et autres -omics de plus de 2500 patients traités pour cancer de la prostate. Dans le cadre spécifique de cette thèse, la base de données servira à la construction de nos modèles et à leur validation (par ex. par validation croisée interne). Une fois « entraînés », il pourra aussi être envisagé de tester ces modèles prédictifs sur des données prospectives de nouveaux patients traités. L'innovation majeure consistera également à exploiter les résultats du modèle prédictif afin de modifier et optimiser le traitement lui-même. Il permettra par exemple de simuler plusieurs traitements différents et de choisir le meilleur compromis.

4-Profil du candidat (compétences scientifiques et techniques requises) :

Le candidat de type ingénieur / master devra posséder une solide formation en mathématiques et / ou informatique, avec de préférence une spécialisation en traitement et analyse d'images. Un solide bagage théorique et pratique en techniques d'apprentissage (*machine learning*) est clairement un avantage. Une expertise ou expérience en imagerie médicale sera un plus indéniable. De bonnes capacités rédactionnelles et d'expression en anglais sont nécessaires.

Envoyer CV, lettre de motivation, copies des diplômes et relevés de notes/classement à :

mathieu.hatt@inserm.fr