

**Sujet de stage (et de thèse) :**

Quantification des effets d'un traitement anticancéreux sur le système circadien, évalué d'après un ou deux bio-marqueurs. Étude chez la Souris et chez l'Homme.

**Direction et encadrement :**

Ali Mohammad Djafari (DR CNRS, L2S, UMR 8506 CNRS-SUPELEC-UNIV PARIS SUD)

et

Francis Lévi (DR CNRS, INSERM U776)

**Lieux :**

Laboratoire des signaux et systèmes (L2S), SUPELEC, Plateau de Moulon, 91192 Gif-sur-Yvette, et

Laboratoire « Rythmes Biologiques et Chronothérapeutique », INSERM U776, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

**Objectifs**

1. Adapter, développer et intégrer plusieurs méthodes de traitement du signal afin d'analyser et de quantifier les altérations de deux rythmes circadiens provoquées par un traitement anticancéreux. Ces analyses porteront sur des séries temporelles longitudinales de plusieurs semaines, qui portent sur des enregistrements toutes les 10 min de paramètres physiologiques – activité/ repos et/ou température corporelle - avant, pendant et après traitement.
2. Mettre les nouveaux logiciels d'analyse à la portée de l'utilisateur biologiste ou médecin.

**Séries temporelles**

Ces questions seront traitées sur des séries de données disponibles au sein de l'U776 :

- Enregistrements d'activité-repos avant, pendant et après traitement chez 60 patients cancéreux.
- enregistrements continus du rythme d'activité-repos et de température corporelle avant, pendant et après administration de médicament anti-cancéreux , selon le moment d'administration au cours des 24 h, chez la Souris.

**Contexte**

La plupart des fonctions biologiques, telles que la prolifération des cellules et leur métabolisme sont rythmées sur environ 24 h par le système circadien (du latin « circa », environ ; « dies », jour). Le système circadien comprend :

- Un « pacemaker » central dans le cerveau, qui coordonne l'ensemble du système et l'ajuste aux cycles de l'environnement
- Une physiologie circadienne, générée et/ou contrôlée par ce pacemaker central ; celle-ci comprend notamment les rythmes d'activité-repos, de température corporelles, de prise alimentaire, de sécrétions hormonales,...
- Des horloges moléculaires, constituées d'une douzaine de gènes spécifiques, organisés en boucles de régulation positive ou négative, qui règlent les fonctions cellulaires au cours des 24 h. Les mécanismes moléculaires de ces interactions sont en partie connus.

Le système circadien modifie ainsi le métabolisme, la toxicité et l'efficacité des médicaments, en particulier anticancéreux. Mais aussi, les médicaments anticancéreux et autres, peuvent modifier le système circadien. Les altérations provoquées peuvent être transitoires ou durables, et ont été mises en évidence aux trois niveaux d'organisation précités. Les disruptions circadiennes jusqu'ici caractérisées peuvent consister en des modifications ou suppression de période, un amortissement et /ou un déphasage, ainsi qu'une désynchronisation entre deux bio-marqueurs circadiens.

### Aspects et outils du traitement de signaux

Comme on s'aperçoit du sujet et l'application, il s'agit dans un premier temps (stage) d'utiliser des outils classiques du traitement du signal (Analyse de Fourier, Analyse par des ondelettes, Analyse spectrale à l'aide de la modélisation paramétrique AR, ARMA, ...) pour traiter des données existantes et en tirer des conclusions au niveau d'utilisation en biologie.

Dans un deuxième temps (thèse), il s'agit de développer des méthodes d'estimation probabiliste pour détecter des périodicités des formes plus complexes que des sinusoides ou des ondelettes, de les modéliser et d'étudier leurs évolution dans le temps (système dynamique), et peut être même pouvoir le contrôler.

C'est donc un sujet bien interdisciplinaire à la frontière de l'ingénierie (instruments, mesure), en traitement du signal (modélisation, analyse spectrale, réseaux de neurones), en mathématiques appliquées (modélisation des systèmes dynamique) et en biologie (rythmes circadien, rythme biologique, chimiothérapie, ...). Il faut être un passionné !

### Références

Beau J., Iurisci I., Beau T., Lévi F. : Dynamique du système circadien de patients sous chimiothérapie. Pathol. Biol. 2007, 55 (3-4) : 171-175.

Lévi F., Schibler U. : Circadian rhythms : mechanisms and therapeutic implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2007, 47 : 593-628.

Lévi F. : Le système circadien : déterminant et cible de l'activité des traitements anticancéreux. Ann. Pharm. Franç., 2008, 66 (3) : 175-184

Li X.M., Lévi F.: Circadian physiology, a toxicity target of the anticancer drug gemcitabine in mice. J. Biol. Rhythms, 2007, 22 : 159-166.

[A Mohammad-Djafari, O Féron](#) (2007) A Bayesian approach to change points detection in time series  
International Journal of Imaging Systems and Technology 16: 215-221

[M M Ichir, A Mohammad-Djafari](#) (2006) Hidden Markov models for wavelet-based blind source separation  
IEEE Trans. on Image Processing 15: 7. 1887-1899 July

[A Mohammad-Djafari, J F Giovannelli, G Demoment, J Idier](#) (2002) Regularization, Maximum Entropy and Probabilistic Methods in Mass Spectrometry Data Processing Problems  
Int. Journal of Mass Spectrometry 215: 1-3. 175-193 APR.

[N Bali, A Mohammad-Djafari](#) (2006) Hierarchical Markovian Models for Joint Classification, Segmentation and Data Reduction of Hyperspectral Images  
In: ESANN 2006 ESANN 2006, September 4-8, Belgium

[H Snoussi, A Mohammad-Djafari](#) (2007) Estimation of Structured Gaussian Mixtures : The Inverse EM Algorithm  
IEEE Trans. on Signal Processing 55: 7. 3185-3191 July

[H Snoussi, A Mohammad-Djafari](#) (2004) Bayesian unsupervised learning for source separation with mixture of Gaussians prior  
Journal of VLSI Signal Processing Systems 37: 2/3. 263-279 June/July