

Campagne 2020 Contrats Doctoraux Instituts/Initiatives

Proposition de Projet de Recherche Doctoral (PRD)

Appel à projet 2020

Intitulé du Projet de Recherche Doctoral : Réseaux bayésiens, analyse de survie et prédisposition génétique au cancer bronchopulmonaire

Directeur de Thèse porteur du projet (titulaire d'une HDR) :

NOM: NUEL

Prénom : Gregory

Titre : PhD Maths + HDR

e-mail : nuel@math.cnrs.fr

Adresse professionnelle : Campus Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, tour 16-26,
(site, adresse, bât., bureau) bureau 122

Unité de Recherche :

Intitulé : LPSM (Laboratoire de Probabilités, Statistique et Modélisation)

Code (ex. UMR xxxx) : UMR CNRS 8001

Ecole Doctorale de rattachement de l'équipe & d'inscription du doctorant : ED386

Doctorants actuellement encadrés par le directeur de thèse (préciser le nombre de doctorants, leur année de 1ère inscription et la quotité d'encadrement) :

- Alexandra Lefebvre, 3ème année, inscription 2017, quotité 50%
- Flaminia Zane, 2ème année, inscription 2018, quotité 50%
- Francois Gardavaud, 1ère année (thèse en 6 ans), inscription 2019, quotité 50%

Co-encadrant :

NOM : BENUSIGLIO

Prénom : Patrick

:

Titre : MD + PhD

e-mail : patrick.benusiglio@aphp.fr

Unité de Recherche :

Intitulé : Equipe Inserm Sorbonne Univ. 'Instabilité des Microsatellites et Cancer'

Code (ex. UMR xxxx) : Centre de Recherche Saint-Antoine - CRSA, UMRS 938

Ecole Doctorale de rattachement : ED131

Doctorants actuellement encadrés par le co-directeur de thèse (préciser le nombre de doctorants, leur année de 1ere inscription et la quotité d'encadrement) :

Cotutelle internationale : Non

Description du projet de recherche doctoral (en français ou en anglais)

3 pages maximum – interligne simple – Ce texte sera diffusé en ligne

Notre projet consiste à développer un modèle mathématique estimant la probabilité prédisposition génétique au cancer bronchopulmonaire (CBP).

Le tabac est le facteur de risque principal du CBP, ce n'est cependant pas le seul. Dans les pays occidentaux, environ 15% des CBP surviennent en effet hors contexte tabagique. Le patrimoine génétique d'un individu est un facteur de risque important, avec une héritabilité, c'est-à-dire la différence de risque inter-individus attribuable à la génétique, estimée à environ 20%. C'est autant que pour le cancer du côlon ou le cancer de l'estomac.

Les consultations d'Oncogénétique associées aux CHU ou centre de lutte contre le cancer diagnostiquent les prédispositions génétiques au cancer et assurent la mise en place du suivi personnalisé des personnes concernées. L'on parle de prédisposition génétique lorsqu'un variant pathogène est identifié dans le patrimoine génétique du patient (= variant constitutionnel). Les arguments pour une telle prédisposition sont le jeune âge au diagnostic, les antécédents familiaux, et l'absence d'exposition tabagique.

À l'heure actuelle il existe deux syndromes de prédisposition génétique au CBP :

-le syndrome de Li-Fraumeni : lié à des variants pathogènes dans le gène suppresseur de tumeur TP53, caractérisé par un risque élevé de cancers divers chez les enfants et les adultes jeunes, principalement sarcomes, tumeurs cérébrales, cancers du sein, CBP.

-les variants pathogènes EGFR T790M constitutionnels : EGFR code pour un récepteur tyrosine kinase activé dans certains CBP. L'activation de la protéine a un intérêt thérapeutique, car elle permet l'administration de médicaments anti-EGFR. Le variant est habituellement acquis spécifiquement par la tumeur après exposition aux anti-EGFR, c'est un variant de résistance aux traitements. Pour une petite proportion de patients, ce variant est observé dans la tumeur avant exposition aux anti-EGFR. Des analyses oncogénétiques révèlent alors souvent que ce variant est constitutionnel, et qu'il a constitué un facteur majeur de l'apparition du CBP.

Malgré l'importance de la génétique, les patients avec CBP ne sont presque jamais adressés en Oncogénétique pour investigations. C'est regrettable, car l'identification d'un variant

pathogène débouche sur des tests ciblés chez les autres membres de la famille, puis d'un dépistage adapté chez les porteurs. Par ailleurs, l'existence d'une prédisposition génétique au CBP est un argument fort pour proscrire toute exposition tabagique.

Nous souhaitons développer un modèle prédictif intégrant les antécédents personnels du patient incluant âge au diagnostic, type histologique de CBP, profil génétique tumoral (anomalies propres à la tumeur et impliquées dans la carcinogénèse) exposition tabagique, ainsi qu'antécédents familiaux avec détails de la structure familiale. Ce modèle aura pour but d'estimer la probabilité de prédisposition génétique chez un patient donné, et de déterminer par conséquent l'indication à une recherche génétique. Le but sera d'intégrer ce modèle à la pratique clinique des pneumologues intéressés par la thématique génétique et des oncogénéticiens amenés à recevoir des patients avec CBP.

Du point de vue mathématique, le projet repose sur la modélisation de transmission mendélienne familiale à l'aide de réseaux bayésiens combinés avec de l'analyse de survie. Si les calculs fondés sur l'algorithme somme-produit sont au centre du projet, celui-ci s'intéressera aussi: à l'estimation paramétrique et non-paramétriques de courbes d'incidence en présence de données incomplètes, de la prise en compte de biais de sélection avec des outils comme le score de propension, la prise en compte de risques compétitifs en survie ainsi que le développement de modèles multi-états, l'exploration fine de la loi a posteriori (configurations de probabilité maximales, conditionnement, loi du nombre de porteurs), le développement d'indices de risque tumoral individuel et familial, etc.

Les forces de ce projet sont l'implication d'équipes expertes et son caractère novateur. Si les prédispositions génétiques au cancer du sein, de l'ovaire ou du côlon, sont le sujet d'innombrables protocoles de recherche et de publications scientifiques, la génétique du CBP est encore à l'heure actuelle un sujet émergent. Le développement du modèle se fera initialement sur la base des données de la littérature tout en s'appuyant sur une cohorte de patients de l'Hôpital Tenon, avec possibilité d'extension ultérieure à d'autres cohortes de l'AP-HP.

Equipes

Equipe de Modélisation Aléatoire du Vivant, Laboratoire de Probabilités, Statistique et Modélisation (UMR CNRS 8001), Sorbonne Université. Pr Grégory Nuel DR CNRS.

UF d'Oncogénétique, Département de Génétique, DMU BioGeM, AP-HP .Sorbonne Université. Clinique : Dr Patrick Benusiglio MCU-PH. Laboratoire : Dr Florence Coulet MCU-PH.

Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, AP-HP .Sorbonne Université., Prof. Jacques Cadranel.