

Stage M2

Des données individuelles aux dynamiques de population : inférence dans les modèles différentiels à effets mixtes

Contexte

De nombreux modèles en biologie, médecine ou physique décrivent l'évolution d'un système à l'aide d'équations différentielles dépendant de paramètres inconnus. Lorsque plusieurs individus sont observés, les **modèles non linéaires à effets mixtes** permettent de distinguer des paramètres communs à la population et des variations individuelles.

L'estimation de ces paramètres peut toutefois devenir coûteuse lorsque chaque étape de l'algorithme nécessite de résoudre numériquement l'équation différentielle. Elle peut également être sensible au bruit, au faible nombre d'observations et aux écarts entre le modèle mathématique et le système réel.

Les **réseaux de neurones informés par la physique** (PINN) constituent une piste pour construire une approximation de la solution combinant les observations et les contraintes issues de l'équation différentielle sans passer par sa résolution numérique et qui permet de prendre en compte la présence d'erreur de modèle. Des formulations dites *weak PINN*, fondées sur une formulation variationnelle de l'équation, pourraient en outre améliorer la stabilité numérique. Toutefois, aucune de ces approches ne sont pour l'instant adaptées aux modèles intégrant des effets mixtes.

Objectif du stage

Ce stage a pour objectif de **défricher les différentes briques mathématiques et numériques** nécessaires à une future méthode d'inférence combinant modèles à effets mixtes, inférence variationnelle et PINN.

Le travail sera volontairement réalisé sur des modèles différentiels simples et des données simulées afin de comprendre les propriétés et les limites des différentes approches avant d'envisager un modèle plus général.

Le stage comportera notamment :

- une étude bibliographique sur les PINN, weak PINN et méthodes d'inférence pour les modèles à effets mixtes gouvernés par des équations différentielles ;
- l'implémentation de PINN classiques puis faibles sur un ou plusieurs modèles différentiels simples à partir d'un code déjà existant ;
- l'étude de l'estimation de paramètres à partir d'observations bruitées et parcimonieuses ;
- une première extension à une population d'individus présentant une variabilité interindividuelle ;
- une comparaison des approches en termes de précision, stabilité, temps de calcul et sensibilité aux hyperparamètres ;
- l'identification des verrous scientifiques et numériques à résoudre pour construire ultérieurement une approche complète combinant PINN, effets mixtes et inférence variationnelle.

Informations complémentaires

Le sujet s'adresse à un.e étudiant.e de **Master 2 en mathématiques ou mathématiques appliquées**, avec un intérêt pour les équations différentielles, l'optimisation, la statistique et/ou le machine learning. Des connaissances de Python sont indispensables. Une expertise préalable en réseaux de neurones ou en PINN n'est pas indispensable.

Encadrement : Annabelle Collin (PR, Nantes Université) et Quentin Clairon (ISFP, Inria Bordeaux)

Contacts : annabelle.collin@nantes-univ.fr, quentin.clairon@inria.fr

Lieu(x) possible(s) : Nantes ou Bordeaux à la convenance de l'étudiant.e.

M2 Internship

From individual data to population dynamics: inference in mixed-effects differential models

Context

Many models in biology, medicine or physics describe the evolution of a system using differential equations involving unknown parameters. When several individuals are observed, **nonlinear mixed-effects models** make it possible to distinguish parameters shared across the population from individual variability.

Parameter estimation can, however, become computationally demanding when each step of the algorithm requires the numerical solution of the differential equation. It may also be sensitive to noise, sparse observations, and discrepancies between the mathematical model and the actual system.

Physics-Informed Neural Networks (PINNs) provide a promising approach for constructing an approximation of the solution that combines observations with constraints derived from the differential equation without relying on its numerical integration while also accounting for model error presence. So-called *weak PINNs*, based on a variational formulation of the equation, may further improve numerical stability. Nonetheless, none of these approaches are able so far to account for mixed effect presence in the model.

Internship objective

The objective of this internship is to **explore the different mathematical and numerical building blocks** required for the development of a future inference method combining mixed-effects models, variational inference and PINNs.

The work will deliberately focus on simple differential models and simulated data in order to understand the properties and limitations of the different approaches before considering a more general framework.

The internship will notably include:

- a literature review on PINNs, weak PINNs and inference methods for mixed-effects models governed by differential equations;
- the implementation of classical and weak PINNs on one or several simple differential models, starting from existing code;
- the investigation of parameter estimation from noisy and sparse observations;
- a first extension to a population of individuals exhibiting inter-individual variability;
- a comparison of the approaches in terms of accuracy, stability, computational time and sensitivity to hyperparameters;
- the identification of the main scientific and numerical challenges to be addressed in order to subsequently develop a complete framework combining PINNs, mixed effects and variational inference.

Additional information

The internship is intended for an **M2 student in mathematics or applied mathematics**, with an interest in differential equations, optimisation, statistics and/or machine learning. Python programming skills are mandatory. Previous expertise in neural networks or PINNs is not required.

Supervision: Annabelle Collin (PR, Nantes Université) et Quentin Clairon (ISFP, Inria Bordeaux)

Contacts: annabelle.collin@nantes-univ.fr, quentin.clairon@inria.fr

Possible location(s): Nantes or Bordeaux, according to the student's preference.