

Sujet de stage Master 2 / fin d'étude ingénieur
en Biostatistique

**EVOLUTION DE POPULATIONS CELLULAIRES
DANS UN ESSAI VACCINAL THERAPEUTIQUE CONTRE LE VIH**

La cytométrie de flux est une technologie utilisée pour quantifier des marqueurs cellulaire (intracellulaires ou à la surface des cellules), à l'échelle individuelle de la cellule. À partir d'un échantillon biologique, cette technique génère une description multidimensionnelle de millions de cellules (pouvant actuellement aller jusqu'à 18 dimensions actuellement). L'analyse des données de cytométrie est d'identifier et de quantifier les populations cellulaires présentes dans l'échantillon (par exemple d'isoler la population de cellules présentant les marqueurs CD3 et CD4 caractérisant les lymphocytes T CD4, qui ont notamment un rôle prépondérant dans certaines pathologies du système immunitaire comme l'infection par le VIH) dans un procédé dénommé *gating*. À l'heure actuelle, cette étape de *gating* est généralement faite manuellement, conduisant à des résultats subjectifs (dépendant de l'opérateur effectuant ces analyses) et donc peu reproductibles, et de surcroît nécessite un temps considérable de la part de personnes hautement qualifiées.

Récemment, l'équipe SISTM a développé des approches de *gating* automatiques, permettant l'automatisation de l'identification et de la quantification et des populations cellulaires à partir des données de cytométrie en flux [1,2]. En particulier, la méthode *cytometree* donne de très bons résultats en gardant des temps de calculs compétitifs, tant dans des études de simulations que sur des données réelles.

DALIA-1 [3] est un essai clinique pour un vaccin thérapeutique contre le VIH organisé par le Vaccine Research Institute (VRI). Lors de son déroulement, des données de cytométrie en flux ont été générées, pour chacun des 16 patients suivis, au cours des 18 temps de mesures. Une question en suspens dans cet essai est l'impact de la vaccination sur la variation des populations cellulaires dans le sang, tant concernant les populations cellulaires identifiées dans la littérature que ce potentiellement inconnues actuellement. Il serait également de mettre en regard les évolutions de ces différentes populations avec l'expression génique également mesurée de manière dynamique au cours de l'essai.

Objectifs : Le premier objectif de ce stage est d'utiliser l'approche de *gating* automatique *cytometree* développée par l'équipe SISTM et de l'appliquer sur l'ensemble des données générées dans l'essai DALIA-1. À partir des résultats, le deuxième objectif de ce stage sera d'identifier les populations affectées par la vaccination, afin de mieux comprendre les mécanismes d'action biologiques sollicités. Cette deuxième étape sera réalisée en utilisant des modèles linéaires mixtes. Enfin, un troisième objectif sera la découverte de populations inconnues à ce jour, en posant la question de leur mobilisation dans l'essai DALIA.

Compétences requises : Très bonnes connaissances en Biostatistique et bonne connaissance de la programmation sous R. Master 2 en Biostatistique, école d'ingénieur en statistique ou équivalent.

Structure d'accueil :

Centre de Recherche Inserm U1219 BPH – Équipe SISTM
Université de Bordeaux – ISPED
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex

<http://www.bordeaux-population-health.center/les-equipes/statistiques-pour-la-medecine-translacionnelle-sistm>
<https://team.inria.fr/sistm/fr/>
<http://www.isped.u-bordeaux.fr/>

Encadrement : Boris Hejblum (Université de Bordeaux, ISPED, Inserm U1219 Bordeaux Population Health, Inria SISTM)

Durée du stage : 6 mois

Gratification du stage : selon les grilles prévues par l'Inserm (~520€ / mois)

Contact : Boris Hejblum
boris.hejblum@u-bordeaux.fr
Tel : 05 57 57 13 93

Bibliographie :

[1] Commenges D, Alkhassim C, Hejblum BP, Gottardo R, Thiebaut R, cytometree: a binary tree algorithm for automatic gating in cytometry analysis. 2017.

<https://CRAN.R-project.org/package=cytometree>

[2] Hejblum BP, Alkhassim C, Gottardo R, Caron F, Thiebaut R, Sequential Dirichlet Process Mixtures of Multivariate Skew t-distributions for Model-based Clustering of Flow Cytometry Data. 2017; arxiv:1702.04407.

[3] Lévy Y, Thiébaut R, Montes M, et al. Dendritic cell-based therapeutic vaccine elicits polyfunctional HIV-specific T-cell immunity associated with control of viral load. *European Journal of Immunology*; 44:2802–2810, 2014.