

Sujet de stage :  
« Modèles de mélange pour l'estimation  
dans des modèles de dilution cellulaire »  
Master 2 statistique

Thierry Bonnefoix\*, Agnès Hamon et Frédérique Letué†

La méthode de dilution cellulaire (« limiting dilution assay », voir [Tas]) est très utilisée en biologie pour dénombrer, au sein d'une population cellulaire, les cellules ayant une action biologique particulière (par exemple, les cellules souches hématopoïétiques normales et malignes, les cellules productrices d'interféron, les cellules capables de détruire des cellules tumorales, etc). Cette méthode consiste à mettre en culture des cellules à différentes dilutions et à observer, au terme de l'expérience, la présence ou l'absence de la fonction biologique étudiée. On cherche alors, à partir de ces données expérimentales, à estimer la probabilité (individuelle) de chaque cellule à produire l'effet biologique étudié. Le modèle probabiliste traditionnel le plus simple, dénommé modèle uni-cellulaire de Poisson « single-hit », repose sur l'hypothèse qu'une seule cellule est capable de générer un effet biologique détectable. D'autres modèles faisant intervenir plus d'une cellule d'une même catégorie, ou bien différentes catégories de cellules (interactions cellulaires) pour générer un effet biologique détectable peuvent être également envisagés (modèles multi-cellulaires de Poisson, voir [Bon, BonCal]).

Des premiers résultats ont déjà montré que sur certains jeux de données, les modèles multi-cellulaires sont plus adaptés que le modèle single-hit. Se pose alors le choix du nombre minimal de cellules nécessaires pour provoquer la fonction biologique étudiée. Le sujet du stage consistera, après une étude bibliographique sur les modèles de mélange (voir par exemple [Mar]), à envisager des modèles de mélange de modèle multi-cellulaires de Poisson, en utilisant notamment des algorithmes de type EM.

Le candidat devra montrer des aptitudes à interagir avec des biologistes, à comprendre les problématiques propres à leur discipline, à lire des articles présentant des méthodes statistiques non abordées en cours. La maîtrise de R est nécessaire.

Le stage se déroulera au Laboratoire Jean Kuntzmann sur le campus universitaire de Grenoble (<http://www-ljk.imag.fr/>), avec de nombreuses interactions avec l'équipe « Voies Oncogéniques des Hémopathies Malignes » de l'IAB (<http://www-iab.ujf-grenoble.fr/>). Le stage sera rémunéré selon la législation.

Contacts : Frédérique Letué ([Frederique.Letue@imag.fr](mailto:Frederique.Letue@imag.fr)), Agnès Hamon ([Agnes.Hamon@imag.fr](mailto:Agnes.Hamon@imag.fr))

## Références

- [Bon] Bonnefoix, T. et al. (2005) "Quantitating effector and regulatory T lymphocytes in immune responses by limiting dilution analysis modeling", *The Journal of Immunology* **174** 3421–3431.
- [BonCal] Bonnefoix, T. et Callanan, M. (2010) "Accurate hemapoietic stem cell frequency estimates by fitting multicell Poisson models substituting to the single-hit Poisson model in limiting dilution transplantation assays." *Blood* **116** 2472–2475.
- [Tas] Taswell, C. (1981) "Limiting dilution assays for the determination of immunocompetent cell frequencies", *The Journal of Immunology* **126** 1614–1619.
- [Mar] Martinez, Marie-José (2006) "Modèles linéaires généralisés à effets aléatoires : contributions au choix de modèle et au modèle de mélange", *Thèse de l'Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc*, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00388820>.

---

\*Univ. Grenoble Alpes, IAB, F-38041 Grenoble

†Univ. Grenoble Alpes, LJK, F-38041 Grenoble