

CDD 12 MOIS RENOUEVABLE INGENIEUR D'ETUDE INSERM
APPROCHE AUTOMATIQUE POUR L'ETUDE DE POPULATIONS CELLULAIRES
DANS DES ESSAIS VACCINAUX THERAPEUTIQUES CONTRE LE VIH

Projet :

La cytométrie 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 (plusieurs dizaines de marqueurs peuvent être mesurés actuellement). L'analyse des données de cytométrie consiste d'abord à identifier et à 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 systèmes immunitaires 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 surcroit 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. et s'applique également à des données de cytométrie de masse.

LIGHT 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 de masse ont été générées chez un sous-groupe de 36 patients avant et après vaccination. Ces données ont d'ores et déjà fait l'objet d'une analyse manuelle, et il faut maintenant comparer les résultats de cette analyse manuelle avec ceux obtenus de manière automatique, en termes de populations reconnues, de proportions cellulaires estimées et d'évolution des populations suite à la vaccination.

Dans un premier temps, il faudra adapter l'approche de *gating* automatique *cytometree* développée par l'équipe SISTM aux données de cytométrie de masse afin d'analyser les données de l'essai LIGHT, et de comparer ces résultats avec l'analyse manuelle déjà effectuée par nos partenaires du VRI. Ensuite, il faudra appliquer *cytometree* sur l'ensemble des données de cytométrie en flux générées dans le cadre d'un autre essai de vaccin thérapeutique contre le VIH, DALIA-1. À partir des résultats obtenus, il s'agira d'identifier les populations affectées par la vaccination (y compris d'éventuelles populations encore inconnues à ce jour), afin de mieux comprendre les mécanismes d'action biologiques sollicités, par exemple en utilisant des modèles linéaires mixtes.

Compétences requises :

- bonnes connaissances en Biostatistique
- bonne connaissance de la programmation sous R
- Master 2 en Biostatistique, école d'ingénieur en statistique ou équivalent
- Une grande motivation pour l'analyse de données est primordiale

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-translotionnelle-sistm>

<https://team.inria.fr/sistm/fr/>

<http://www.isped.u-bordeaux.fr/>

<https://borishejblum.science>

Contrat : CDD de 12 mois renouvelable (Ingénieur d'étude)

Rémunération : Selon les grilles prévues par l'Inserm

Contact : Boris Hejblum

boris.hejblum@u-bordeaux.fr

Bibliographie :

[1] Commenges D, Alkhasim C, Hejblum BP, Gottardo R, Thiebaut R, cytometree: a binary tree algorithm for automatic gating in cytometry analysis, Cytometry Part A 2018.

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

<https://www.biorxiv.org/content/early/2018/05/31/335554>

[2] Hejblum BP, Alkhasim C, Gottardo R, Caron F, Thiebaut R, Sequential Dirichlet Process Mixtures of Multivariate Skew t-distributions for Model-based Clustering of Flow Cytometry Data. 2018; arxiv:1702.04407.

<https://arxiv.org/abs/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.