

---

# Modèles de mutations : étude probabiliste et estimation paramétrique

Adrien Mazoyer<sup>\*†</sup>, Stéphane Despreaux<sup>1</sup>, and Bernard Ycart<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Jean Kuntzmann (LJK) – CNRS : UMR5224, Université Joseph Fourier - Grenoble I, Université Pierre Mendès-France - Grenoble II, Institut Polytechnique de Grenoble - Grenoble Institute of Technology, Université Pierre-Mendès-France - Grenoble II – Tour IRMA 51 rue des Mathématiques - 53 38041 GRENOBLE CEDEX 9, France

## Résumé

(Voir fichier fourni pour le résumé complet, avec références et description plus détaillée du package)

L'estimation des probabilités de mutation est d'une importance cruciale dans plusieurs domaines de la médecine et de biologie: cancer, tuberculose, microbiologie, etc. Une construction générale des modèles de mutation se décompose en trois niveaux : l'apparition de mutations aléatoires au cours d'un processus de croissance, la durée de développement de chaque clone issu des cellules mutantes et le nombre de cellules produites par un clone durant un temps de développement donné.

En pratique, les divisions cellulaires sont très nombreuses, et la probabilité de mutation est très faible, ce qui mène à une modélisation asymptotique. Le modèle classique de Luria-Delbrück représente le nombre final de mutantes observées comme la composée poissonnienne (nombres de mutations) d'un mélange exponentiel (durée de développement des clones) de lois géométriques (taille finale du clone). Cette loi dépend alors de deux paramètres, la probabilité individuelle de mutation  $p$ , et le rapport des taux de croissance des cellules normales et mutantes  $r$ , aussi appelé fitness. Le problème statistique consiste à estimer  $p$  et  $r$  au vu d'un échantillon de décomptes finaux de cellules mutantes. Il peut être résolu par la méthode du maximum de vraisemblance, par une méthode de moment exponentiel, ou par la méthode dite "p0". Cependant, les hypothèses de modélisation sous laquelle la distribution du nombre final de mutantes est explicite sont irréalistes : absence de morts cellulaires, durées de vie exponentielles, nombre final de cellules constant, etc. On obtient des estimations biaisées par rapport aux valeurs réelles.

Le package **flan** que nous développons permet d'effectuer des simulations et des estimations dans le cas du modèle classique de Luria-Delbrück, mais également sous des hypothèses de modélisation plus générales : durées de vie non-exponentielles, morts cellulaires, variabilité du nombre final de cellules.

---

\*Intervenant

†Auteur correspondant: adrien.mazoyer@imag.fr