



Qu'est-ce que le dispositif ExposUM Doctoral Nexus ?

Les Doctoral Nexus proposés par [l'Institut ExposUM](#) sont des réseaux de 3 à 4 doctorantes et doctorants, issus de disciplines différentes et affiliés à au minimum deux unités de recherche différentes.

Par rapport à une thèse classique, participer à un Doctoral Nexus favorisera la capacité à travailler en équipe et à concevoir des projets de manière transdisciplinaire tout en approfondissant son propre champ d'expertise.

Un programme pédagogique spécifique sera proposé et les doctorant(e)s concerné(e)s auront également l'opportunité d'organiser un séminaire au sein du réseau Nexus.

Les thèses sont financées d'emblée pour 4 années, comprenant le salaire du doctorant ou de la doctorante ainsi qu'une enveloppe d'environnement.



Résumé du Projet NEXUS

Les dynamiques épidémique et évolutive des maladies infectieuses sont influencées par de nombreux facteurs environnementaux, écologiques et sociaux. Pour comprendre et anticiper les conséquences d'une épidémie sur la santé publique, ainsi que l'évolution du pathogène qui la cause, il est nécessaire de modéliser finement l'environnement du pathogène, qui est notamment caractérisé par la structure, à différents niveaux, de la population d'hôtes. Dans ce projet, nous proposons d'étudier comment cette structure, et plus particulièrement les structures en âge, affecte la dynamique épidémiologique des pathogènes et les pressions de sélection qui conduisent au remplacement d'un variant par un autre. Nous nous intéresserons d'une part à la structure en âge de la population d'hôtes proprement dite (avec des individus plus ou moins âgés et donc plus ou moins vulnérables à l'infection), et d'autre part, à la structure en âge d'infection, qui caractérise le fait que le temps depuis le moment de l'infection affecte la dynamique intra-hôte et la transmission inter-hôte. Une motivation de ce projet tient dans la réalisation, pendant la pandémie de COVID-19, qu'il était essentiel de prendre en compte ces structures en âge, aussi bien pour des problématiques de santé publique (anticipation du pic d'hospitalisation, rappels vaccinaux) que des questions d'évolution virale (dynamique de variants) ou de physiopathologie (cinétique intra-hôte).

Le projet EMIPSA regroupe un consortium de biologistes, mathématiciens, statisticiens et cliniciens qui proposent d'utiliser des modèles structurés en âge pour analyser la dynamique épidémiologique (la variation du nombre de cas au cours du temps) et évolutive (le changement de fréquence des différents variants) des pathogènes. Nous proposons un projet Nexus articulant 4 sujets de thèse individuels, portant (1) sur l'évolution des stratégies d'histoire de vie des pathogènes, en particulier les virus respiratoires, dans des populations structurées par l'âge d'infection et le statut vaccinal [écologie évolutive] (2) sur la justification rigoureuse des modèles mathématiques utilisés en épidémiologie évolutive, lorsque la population est structurée [mathématiques et modélisation], (3) sur la modélisation de la dynamique évolutive intra-hôte du paludisme en prenant en compte la structure en âge de la population de globules rouges [mathématiques et modélisation], et (4) sur l'anticipation de l'impact des épidémies sur le système de soins critiques en France, en prenant notamment en compte la dynamique de distribution des facteurs de risques, au premier rang desquels l'âge [biologie-santé].





Évolution des stratégies d'histoire de vie des pathogènes : âge d'infection, hétérogénéité et plasticité

Sujet de thèse

Contexte : L'adaptation des pathogènes à leur environnement implique une multitude de phénotypes qui interviennent à différentes étapes du cycle de vie: l'infection d'un nouvel hôte, la croissance intra-hôte du pathogène, la production de propagules transmissibles. Ces différents phénotypes sont souvent résumés à l'aide d'un nombre réduit de traits: la virulence α , le taux de transmission β , le taux de guérison γ . Or, ces phénotypes peuvent évoluer sous l'effet de pressions de sélections directes, mais aussi indirectes, modulées par les covariances génétiques entre phénotypes [1]. La succession de variants au cours de la pandémie de COVID-19 a bien mis en évidence cette dynamique évolutive, et l'importance de comprendre et prédire les facteurs qui l'influencent. Or, les modèles d'adaptation classiques reposent sur l'hypothèse que les traits sont constants au cours de l'infection, ce qui implique une distribution exponentielle des temps de résidence dans le compartiment des hôtes infectés mais aussi que la capacité d'un hôte infecté à transmettre le pathogène à un nouvel hôte ne dépend pas de l'âge de l'infection (i.e. du temps écoulé depuis le début de l'infection). Ces contraintes sont très éloignées des mesures empiriques de la distribution du temps de génération [2]. Certains modèles ont pris en compte la structure en âge de l'infection [3] mais ils considèrent souvent des scénarios épidémiologiques simplifiés qui ne permettent pas de suivre la dynamique évolutive transitoire du pathogène lors d'une épidémie au sein d'une population hétérogène d'hôtes (où le nombre de contacts ou le niveau d'immunité peuvent varier d'un hôte à l'autre). Il est donc nécessaire de développer un nouveau cadre théorique pour décrire l'adaptation des pathogènes dans des situations plus réalistes. Ce cadre théorique sera particulièrement utile pour comprendre l'évolution phénotypique du SARS-CoV-2 et d'autres pathogènes.

Objectif de la thèse : Ce sujet vise à modéliser l'évolution de la stratégie d'exploitation de l'hôte par un pathogène en prenant en compte l'âge de l'infection. Cette stratégie peut être affectée par la distribution en âge d'infection au sein de la population d'hôtes, par l'hétérogénéité de la population d'hôtes, mais aussi par le fait que les pathogènes peuvent moduler leur stratégie en fonction de la durée écoulée depuis le début de l'infection (ce qu'on appelle une stratégie *plastique*). Ces modèles reposeront sur une description mécanistique de la croissance à l'intérieur de l'hôte depuis le début de l'infection, pour arriver à une caractérisation des gradients de sélection sur les traits qui modulent cette croissance. Cette analyse permettra de comprendre l'évolution à court et long-terme de différents traits d'histoire de vie d'un pathogène (transmission, virulence...). Nous distinguerons trois scénarios épidémiologiques.

- *Évolution dans une population d'hôte homogène :* Nous analyserons l'évolution de différents phénotypes des pathogènes quand les hôtes sont identiques, dans divers





UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



scénarios épidémiologiques (croissance exponentielle, équilibre endémique, fluctuations saisonnières).

- *Évolution dans une population d'hôte hétérogène* : Nous prendrons ensuite en compte les variations qui caractérisent les différences de comportement ou de morbidité associées à l'âge des hôtes. Par exemple, les personnes âgées ont souvent moins de contacts que les jeunes adultes, mais sont plus vulnérables à l'infection, comme observé dans le cas du SARS-CoV-2. Comment cette hétérogénéité affecte-t-elle l'évolution des stratégies des pathogènes ?
- *Adaptation des pathogènes à la vaccination* : La vaccination introduit une autre hétérogénéité dans la population d'hôtes. Les pathogènes peuvent s'adapter aux vaccins [4] en développant des stratégies d'échappement immunitaire, mais aussi en développant des stratégies d'exploitation âge-spécifique différentes. Nous étudierons l'évolution conjointe de ces différentes stratégies

Méthode proposée : Les modèles développés combineront de façon originale : (1) des modèles épidémiologiques à compartiments, permettant de distinguer les hôtes en fonction de leur statut (infection, vaccination, âge), (2) des modèles structurés en âge d'infection (équations aux dérivées partielles), et (3) des modèles de dynamique intra-hôte du pathogène représentant la croissance intra-hôte du pathogène lors d'une infection aiguë.

Résultats attendus : Ce modèle permettra de quantifier l'avantage sélectif associé à une variation phénotypique modifiant des traits s'exprimant à différents moments de l'infection et dans différents scénarios épidémiologiques. Il sera donc possible de caractériser la dynamique transitoire mais aussi à long terme de l'adaptation des pathogènes.

Faisabilité : Le cadre théorique pour analyser ce type de modèles est en place et s'appuie sur des modèles déjà développés par S. Lion et S. Gandon [5]. O. Ronce apportera une expertise unique sur l'évolution des traits d'histoire de vie dans des modèles démographiques structurés en âge [6]. L'originalité et la difficulté du sujet réside dans la prise en compte conjointe de la structure en âge de l'infection et de la dynamique épidémiologique. Ces difficultés traversent les différents sujets de thèses du projet NEXUS. L'étudiant.e en thèse pourra donc compter sur l'ensemble du consortium pour avancer dans l'analyse et l'interprétation de ces modèles.

Mots-clés : épidémiologie, virulence, évolution virale, structure en âge, vaccination, dynamique intra-hôte

Références [en gras, personnes impliquées dans le projet NEXUS]: [1] Day & Gandon (2007) Applying population-genetic models in theoretical evolutionary epidemiology. *Ecology Lett.* [2] Blanquart et al (2022) Selection for infectivity profiles in slow and fast epidemics, and the rise of SARS-CoV-2 variants. *Elife.* [3] Foutel-Rodier et al (2022) From individual-based epidemic models to McKendrick-von Foerster PDEs: A guide to modeling and inferring COVID-19 dynamics. *J. math. Biol.* [4] Gandon & Day (2007) The evolutionary epidemiology of vaccination. *J. R. Soc. Interface.* [5] Gandon & Lion (2022) Targeted vaccination and the speed of SARS-CoV-2 adaptation. *PNAS.* [6] Cotto, Olivieri & Ronce (2013). Optimal life-history schedule in a metapopulation with juvenile dispersal. *J. evol. Biol.*



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



Direction : Sébastien Lion (DR CNRS, CEFE Montpellier ; directeur), Sylvain Gandon (DR CNRS, CEFE, Montpellier; co-directeur), Ophélie Ronce (DR CNRS, ISEM, Montpellier; co-cadrante).

Laboratoire d'accueil : Centre d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive (CEFE), 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5. (<https://www.cefe.cnrs.fr>)

Modalités de candidature

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- Un CV
- Une lettre de motivation
- De la copie du diplôme permettant l'inscription
- Des éléments spécifiques demandés par l'école doctorale **GAIA** (<https://adum.fr/as/ed/gaia/index.pl>)

Si vous souhaitez postuler sur ce sujet, adressez au plus vite un mail à Sébastien Lion (sebastien.lion@cefe.cnrs.fr), Sylvain Gandon (sylvain.gandon@cefe.cnrs.fr), et Ophélie Ronce (ophelie.ronce@umontpellier.fr), en mettant en copie exposum-aap@umontpellier.fr afin de les informer de votre intérêt.

Avant le dimanche 21 avril, 20h CET



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



KEY FIGURES



From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment.

Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER