



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].





Dynamique évolutive des populations structurées dans un régime de mutations faibles : application à l'épidémiologie

Sujet de thèse

Contexte : Afin de comprendre et gérer les épidémies, il est nécessaire de modéliser de façon conjointe la dynamique épidémiologique et évolutive des pathogènes. L'apport de la modélisation mathématique a été particulièrement clair pendant la pandémie de COVID-19. Toutefois, la prise en compte de la variabilité génétique des pathogènes pose des défis mathématiques, ce qui a donné lieu à au moins deux approches : (1) dans la littérature mathématique, une approche asymptotique développée durant les deux dernières décennies pour étudier des modèles intégré-différentiels venant de la biologie évolutive [1-3], et (2) en biologie théorique, une approche dite « oligomorphique » développée plus récemment [4,5]. L'objectif de ce travail de thèse sera de faire un lien entre ces deux approches, et de justifier et améliorer les résultats obtenus par les biologistes travaillant sur l'épidémiologie évolutive des maladies infectieuses.

Objectifs et méthodes : Nous nous intéressons à l'étude asymptotique d'une classe d'équations intégré-différentielles qui décrivent les dynamiques des densités phénotypiques des populations structurées en classes, utilisées couramment en biologie évolutive pour décrire l'interaction entre démographie (y compris épidémiologie) et évolution.

(1) Dynamique à deux habitats. En pratique, l'étude d'un modèle épidémiologique introduit une complexité supplémentaire, et nous commencerons par étudier le problème suivant, plus simple

$$\begin{cases} \partial_t n_1 - \sigma_1 \Delta n_1 = n_1 R_1(z, \rho_1(t)) - \nu_1 n_1 + \nu_2 n_2, \\ \partial_t n_2 - \sigma_2 \Delta n_2 = n_2 R_2(z, \rho_2(t)) - \nu_2 n_2 + \nu_1 n_1, \\ \rho_i(t) = \int_{\mathbb{R}} n_i(t, z) dz, \quad \text{pour } i = 1, 2. \end{cases}$$

Ce système d'équations peut décrire la dynamique éco-évolutive dans une population composée de deux habitats. La fonction $n_i(t, z)$, pour $i=1,2$, représente la densité d'individus avec le trait z au temps t , dans l'habitat i . Les densités $n_i(t, z)$, changent au cours du temps sous l'effet de trois forces : (1) la mutation, avec les taux σ_1 et σ_2 ; (2) la migration entre les deux habitats, avec les taux ν_1 et ν_2 ; et (3) la reproduction locale et la mortalité, décrites via le taux de croissance $R(z, \rho)$. Ce taux dépend de manière décroissante de la taille totale de la population ρ prenant ainsi en compte la compétition entre les individus, par exemple pour une ressource.

Nous nous intéressons à l'étude asymptotique de ce problème lorsque les taux de mutations sont faibles, i.e. $\sigma_i = \varepsilon^2 s_i$ si, avec ε un petit paramètre. Un effet faible de mutations va entraîner une faible variance phénotypique à l'issue des événements de reproduction. Nous nous attendons à ce que dans ce régime de faible variance phénotypique, les densités phénotypiques $n_i(t, z)$, se concentrent autour d'un ou plusieurs trait dominants qui évoluent





UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



lentement avec une vitesse d'ordre ε . Pour capturer la dynamique de ces traits dominants, il est alors nécessaire de faire un changement de variable en temps en introduisant des fonctions suivantes $n_{\varepsilon,i}(t, z) = n_i(t/\varepsilon, z)$, , pour $i=1,2$. Les $n_{\varepsilon,i}$ vont alors se concentrer autour d'un ou deux traits dominants qui évoluent à une vitesse d'ordre 1. Notre objectif est de prouver ces propriétés, et de décrire la dynamique de ces traits dominants, ainsi que celle des variances phénotypiques autour de ces traits. Cette analyse pourra s'appuyer sur les résultats existants sur l'étude de la solution stationnaire de ce modèle [6-7].

(2) Application à l'épidémiologie. Biologiquement, il est possible d'étendre le scénario précédent pour modéliser l'épidémiologie évolutive d'un pathogène. Dans ce cas, les densités $n_i(t, z)$ représentent les densités d'hôtes infectés par un pathogène avec le trait z , et on peut voir les habitats i comme des classes d'hôtes (représentant des classes d'âge, ou des hôtes vaccinés ou non). Les taux de migration représentent eux les transitions entre classes (par vieillissement ou changement de statut vaccinal). Enfin, les taux de croissance R_i peuvent être modifiés pour dépendre de la densité d'hôtes non infectés dans chaque classe, $S_i(t)$, dont on peut expliciter la dynamique. Par rapport au modèle précédent, on a donc une compétition pour une ressource explicite. L'objectif sera d'étendre les résultats obtenus précédemment à ce modèle épidémiologiquement plus réaliste.

Prérequis : On recherche pour ce sujet une personne ayant suivi une formation de la meilleure qualité en mathématiques, tant au niveau licence qu'au niveau master, avec des stages de contact avec la recherche en mathématiques appliquées. Une bonne familiarité avec les équations paraboliques et de Hamilton-Jacobi, et les différentes approches pour leur étude (solutions de viscosité, méthodes variationnelles) sera un atout majeur, et une expérience en modélisation sera très appréciée.

Références :

[1] Perthame & Barle. (2008) Dirac concentrations in Lotka-Volterra parabolic PDEs, Indiana Univ. Math. J. [2] Lorz, Mirrahimi & Perthame. (2011) Dirac mass dynamics in multidimensional nonlocal parabolic equations. Commun. Partial. Differ. Eqn. [3] Mirrahimi & Roquejoffre, (2016) A class of Hamilton-Jacobi equations with constraint : Uniqueness and constructive approach, J. Differ. Equ. [4] Lion, Boots & Sasaki (2022) Multi-morph eco-evolutionary dynamics in structured populations, American naturalist. [5] Sasaki & Dieckmann, (2011) Oligomorphic dynamics for analyzing the quantitative genetics of adaptive speciation, J. Math. Biol. [6] Mirrahimi (2017) A Hamilton-Jacobi approach to characterize the evolutionary equilibria in heterogeneous environments, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, [7] Mirrahimi & Gandon (2020) Evolution of specialization in heterogeneous environments : equilibrium between selection, mutation and migration, Genetics.

Direction : Sepideh Mirrahimi (CNRS, Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck ; directrice), Jean-Michel Roquejoffre (Université Paul Sabatier, Institut de mathématiques de Toulouse ; co-directeur), Sébastien Lion (CNRS, Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive de Montpellier ; co-directeur).

Laboratoire d'accueil : Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck
(<https://imag.umontpellier.fr>).



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
eXposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



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 I2S (<https://adum.fr/as/ed/I2S/home.pl>).

Si vous souhaitez postuler sur ce sujet, adressez au plus vite un mail à Sepideh Mirrahimi (sepideh.mirrahimi@umontpellier.fr), Jean-Michel Roquejoffre (jean-michel.roquejoffre@math.univ-toulouse.fr), en mettant en copie Sébastien Lion (sebastien.lion@cefe.cnrs.fr) et 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



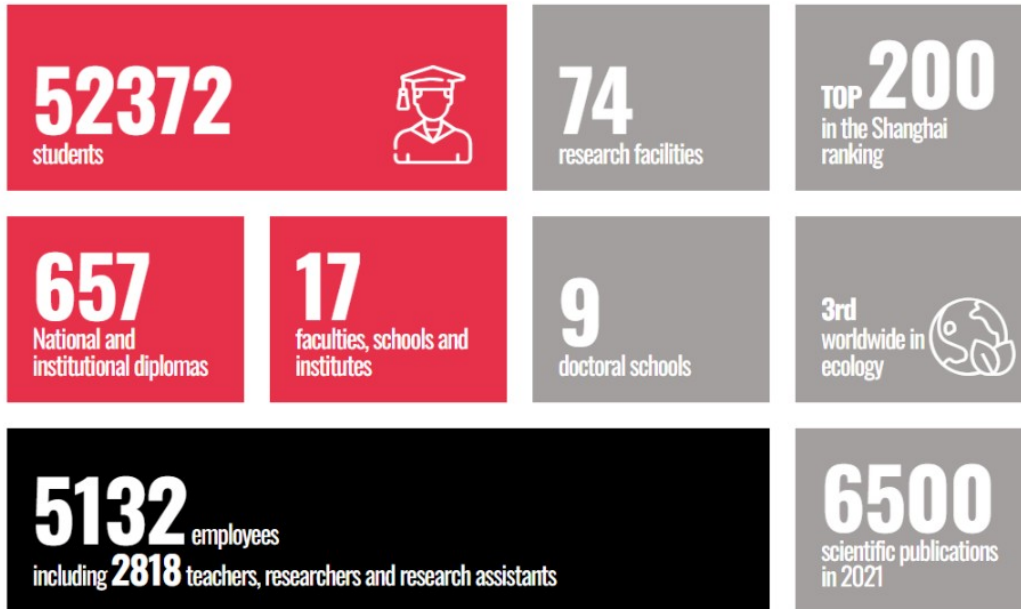
Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



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