



## 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 épidémiologique et évolutive intra-hôte du paludisme

### Sujet de thèse

**Contexte :** Le paludisme chez l'homme résulte de l'infection par diverses espèces de *Plasmodium*<sup>1</sup> telles que *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*. Bien que *P. falciparum* et *P. vivax* soient les plus fréquents, *P. falciparum* est responsable de la forme la plus grave de la maladie, entraînant presque tous les décès, tandis que *P. vivax* est généralement considéré comme moins sévère. Le parasite du paludisme a un cycle de vie complexe, impliquant une reproduction sexuée dans le vecteur insecte et deux stades d'infection chez l'humain (ou l'animal hôte) : un stade hépatique<sup>1</sup> et un stade sanguin<sup>2</sup>. Ce stade sanguin peut quant à lui être asexué ou sexué (seul stade infectieux pour le vecteur). Les différentes espèces de *Plasmodium* montrent des préférences spécifiques pour les globules rouges de différents âges<sup>3</sup>. Plusieurs éléments de preuve empiriques corroborent la présence d'infections palustres avec la coexistence de plusieurs espèces de *Plasmodium* simultanément.

**Objectif de la thèse :** Ce projet de thèse vise à : (i) Caractériser l'avantage compétitif d'une espèce de *Plasmodium* spécifique au sein des infections mixtes de paludisme chez l'hôte infecté. (ii) Identifier la stratégie d'infection préférentielle de globules rouges d'âges différents qui est favorisée par la sélection naturelle au sein d'infections mixtes de *Plasmodium*. (iii) Décrire précisément l'évolution de la production de gamétocytes, essentielle pour la transmission hôte-vecteur.

**Méthode proposée :** L'approche proposée porte sur des modèles mathématiques intra-hôtes structurés en âge prenant en compte l'hétérogénéité de stades de maturation des globules rouges (ex, les réticulocytes, les globules rouges matures et les globules rouges sénescents) mais aussi la compétition entre différents génotypes au sein de l'hôte infecté. De plus, la phase parasitaire de l'approche proposée prendra en compte l'âge d'infection des globules rouges. Ici, l'âge est une variable continue représentant le temps écoulé depuis l'infection du globule rouge concerné. Une telle structure d'âge continue, basée sur des équations aux dérivées partielles, permet de suivre le développement de la maturation des globules rouges parasités. De plus, une telle variable structurelle permet d'obtenir une description précise de la rupture de ces globules rouges parasités et du phénomène de libération des mérozoïtes (formes extracellulaires de parasites du paludisme)<sup>4,5</sup>, ainsi que de l'engagement sexuel du parasite.

**Résultats attendus :** Cette thèse va contribuer à approfondir la compréhension épidémiologique et évolutive de la multiplication à l'intérieur de l'hôte des parasites du genre *Plasmodium*. Cette meilleure compréhension de la coexistence évolutive de ces espèces au sein d'un même hôte a d'importantes implications cliniques et de santé publique pour des prises de décisions thérapeutiques<sup>6</sup>. De plus, ce projet de thèse va permettre de répondre à des questions fondamentales tant en écologie qu'en évolution. Du point de vue

écologique : Quel est l'effet de l'hétérogénéité de l'environnement érythrocytaire (ou des différentes étapes de maturation des globules rouges) dans la coexistence des espèces au





UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER



Institut  
**exposUM**  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



L'Europe  
**s'engage**  
en France



sein d'un même individu infecté ? Dans le contexte évolutif : Quel est l'impact de l'abondance des stades de maturation des globules rouges sur le choix préférentiel par le parasite d'un âge de maturation évolutivement stable ? Quel est l'effet d'une production variable (ou fluctuante) en temps des réticulocytes par la moelle osseuse sur ces attracteurs évolutifs ? Est-il possible d'évoluer vers une synchronie du temps de génération des parasites ? Quelle serait une mesure de fitness pertinente pour une meilleure compréhension de l'évolution de la production de gamétocytes ?

**Faisabilité :** L'équipe de supervision est spécialisée en écologie évolutive, épidémiologie, modèles structurés, systèmes dynamiques et dynamique adaptative. Cette équipe, qui a déjà collaboré sur des sujets liés aux modèles structurés en dynamique des populations<sup>6,7</sup>, offre un environnement de travail propice pour le ou la doctorant.e, en plus de l'ensemble du consortium de ce projet NEXUS.

**Mots-clés :** Modèles structurés en âge (EDP) ; dynamique adaptative ; épidémiologie ; évolution ; paludisme.

**Références [en gras, personnes impliquées dans le projet NEXUS]:** [1] Frevert (2004) Sneaking in through the back entrance: The biology of malaria liver stages. Trends in Parasitology. [2] Bannister and Mitchell. (2003) The ins, outs and roundabouts of malaria. Trends in Parasitology. [3] Paul, Ariey, and Robert (2003) The evolutionary ecology of Plasmodium. Ecology Letters. [4] **Djidjou-Demasse** et alli. (2022) Understanding dynamics of Plasmodium falciparum gametocytes production: Insights from an age-structured model. Journal of Theoretical Biology. [5] **Djidjou-Demasse** et alli (2022) Differential preferences for RBCs is key for Plasmodium species evolutionary diversity within human host. Studies in Applied Mathematics. [6] **Richard**, Choisy, Lefèvre & **Djidjou-Demasse** (2021) Human-vector malaria transmission model structured by age, time since infection and waning immunity. Nonlinear analysis: real world applications. [7] Fabre, Burie, Ducrot, **Lion**, **Richard**, and **Djidjou-Demasse** (2022) An epi-evolutionary model for predicting the adaptation of spore-producing pathogens to quantitative resistance in heterogeneous environments. Evolutionary Applications.

**Direction :** Ramsès Djidjou-Demasse (CRCN HDR MIVEGEC & EPT; directeur), Sylvain Gandon (DR CEFE; co-directeur), Quentin Richard (MCU, IMAG ; co-encadrant).

**Laboratoire d'accueil :** UMR MIVEGEC (IRD 224-CNRS 5290-UM), France et EPT, Sénégal.

## 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 Ramsès Djidjou-Demasse (ramsés.djidjoudemasse@ird.fr), Sylvain Gandon (sylvain.gandon@cefe.cnrs.fr), Quentin Richard (quentin.richard@umontpellier.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



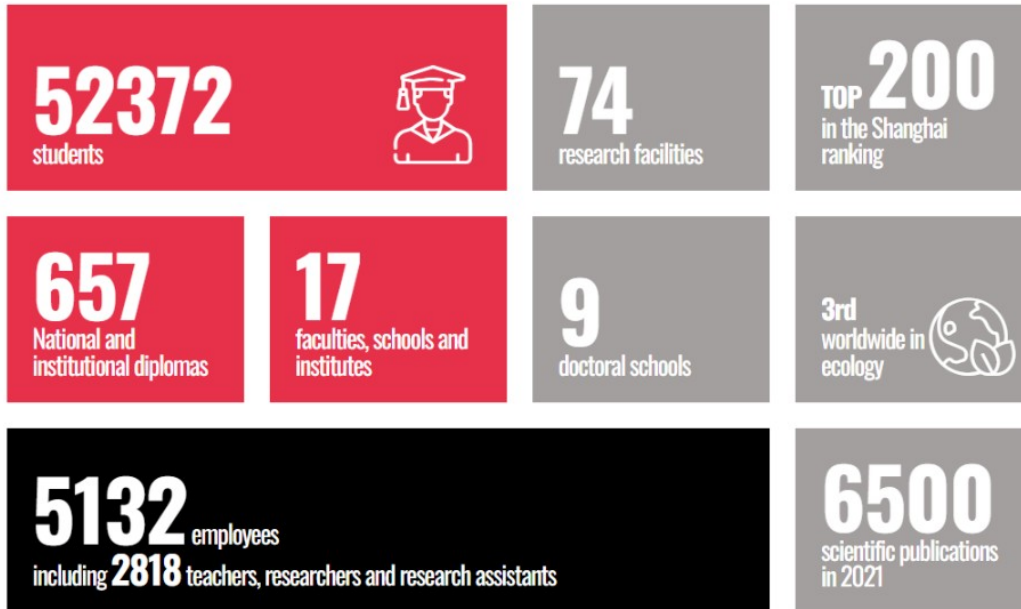
Institut  
exposUM  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



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