

Analyse mathématique du blocage de phénomènes d'invasion ; applications aux maladies inflammatoires et au remplacement de populations

Projet de thèse

proposée par :

Nicolas Vauchelet, Université Sorbonne Paris Nord.

1 Introduction

D'un point de vue mathématique, les phénomènes d'invasion sont bien décrits par des équations de réaction diffusion. Depuis les travaux pionniers de Fisher [6] et Kolomogorov, Petrovskii et Piskunov [7], leur importance en tant que modèles en biologie et en écologie n'est plus à démontrer (voir par exemple Shigesada and Kawasaki [10]). L'objectif de cette thèse est d'utiliser cet outil mathématique pour étudier les phénomènes de blocage d'invasion dans deux exemples concrets issus de la biologie. Le premier exemple s'intéresse à une technique de remplacement de population de moustiques reposant sur la bactérie *Wolbachia*. Cette technique est en cours d'implémentation pour tenter de contrôler les épidémies de maladies transmissibles par cet insecte comme la dengue, le chikungunya, ou zika. Le second exemple est l'étude du blocage de l'inflammation dans les maladies inflammatoires du tube digestif.

2 Technique de remplacement

On estime que la moitié de la population mondiale environ est exposée au risque que représente la dengue [1]. Il n'existe pour l'instant aucun traitement permettant de soigner cette maladie. A l'heure actuelle, la prévention et la maîtrise de la dengue reposent sur des mesures efficaces de lutte antivectorielle.

Plusieurs méthodes sont à l'étude afin d'endiguer la propagation de la dengue via les moustiques *Aedes aegypti*. Le *World Mosquito Program* [2] regroupe douze pays autour de l'étude de la technique *Wolbachia*. L'idée consiste à remplacer la population de moustiques vecteurs de la dengue par une population de moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia*. En effet, il a été observé que les moustiques infectés par cette bactérie sont incapable de transmettre la dengue, devenant ainsi inoffensif pour l'humain. Par ailleurs, la bactérie est transmise par la mère à sa progéniture. Il s'agit donc de trouver des conditions garantissant que la nouvelle population infectée va supplanter la population saine par des relâchers successifs de moustiques infectés. De plus, la bactérie *Wolbachia* immunise également contre d'autres virus, tels que le chikungunya ou Zika. Cette méthode aurait donc une portée relativement universelle et serait sans danger connu pour l'humain et pour l'environnement.

D'un côté, les individus infectés ont un taux de mortalité plus élevé que les sains. Mais de l'autre, les femelles moustiques infectées par *Wolbachia* peuvent se reproduire aussi bien avec les

mâles infectés qu’avec les sains, alors que les femelles saines ne peuvent pas se reproduire avec les mâles infectés, ce qui crée une pression de sélection. Ceci donne typiquement un mécanisme de bistabilité : les deux états d’équilibre pour lesquels il n’y a que des individus sains ou bien que des infectés sont tous deux stables.

Pour modéliser la propagation spatiale de la population infectée, Barton et Turelli [3] ont proposé un modèle de réaction-diffusion sur la proportion p des individus infectés en supposant la population totale constante. L’équation s’écrit simplement

$$\partial_t p - D\Delta p = f(p), \text{ avec } f \text{ bistable.} \quad (2.1)$$

Dans cette équation D est un coefficient de diffusion supposée constant. Il est connu que si $\int_0^1 f(p)dp > 0$, alors le population des moustiques infectés peuvent envahir tout le domaine spatial.

Ce modèle est cependant trop simplifié par rapport à la réalité du terrain. D’une part le coefficient de diffusion n’est pas constant. D’autre part, l’hypothèse d’une population totale constante est trop restrictive. Des systèmes de réaction-diffusion à deux espèces (moustiques infectés par *Wolbachia*, moustiques non infectés) ont alors également été introduits [4, 11]. A partir d’un tel système, une étude de l’influence des hétérogénéités du milieu environnant a été entamée dans [9]. Il a été démontré que sous certaines conditions, l’invasion pouvait être stoppée au niveau de zones où la population de moustiques sauvages est trop importante. Ce phénomène réduit fortement l’intérêt de cette technique de remplacement. Il apparaît donc important de bien analyser ces phénomènes de blocage pour concevoir et adapter les protocoles de lâchers des moustiques.

Ce premier résultat dans un cadre simplifié est prometteur et met en évidence un phénomène de blocage. Dans le cadre de son travail de stage, entamé en avril 2021, Sawseen Latrech s’intéresse à étendre le résultat de [9]. Pour cela, elle est partie d’un modèle à deux espèces dans lequel la population totale dépend de l’espace. Puis en réduisant le modèle en suivant la technique développée dans [11], elle obtient une équation de réaction-diffusion comme (2.1) dans laquelle le terme de réaction dépend de l’espace : $f(x, p)$.

Les points qui vont être abordés dans la thèse sur cette partie seront les suivants :

- Etude de l’existence de solutions stationnaires non triviales pour une équation de réaction diffusion hétérogène

$$\partial_t p - D\Delta p = f(x, p).$$

Ce travail est entamé dans le stage de M2 et sera poursuivi durant les premiers mois de la thèse.

- Extension au cas d’un système à deux populations. Il s’agit dans cette partie de considérer un système de deux équations de réaction-diffusion couplées. Bien évidemment l’étude en sera bien plus complexe, mais comme les systèmes considérés ont des propriétés de monotonie intéressante, nous espérons pouvoir mener cette étude à son terme.
- Extension en dimension supérieure. En effet, les résultats obtenus et les études menées jusqu’à présent se sont toujours limités à la dimension 1 d’espace.
- Confronter les résultats théoriques aux expériences pour modéliser la dynamique réelle de cette technique de remplacement. Pour cette partie l’outil numérique sera d’un grand secours pour simuler la dynamique des populations. Notons que grâce aux nombreuses expériences réalisées, de nombreuses données sont disponibles : diffusivité des populations, taux de mortalité et de fécondité etc.

3 Maladies inflammatoires du tube digestif et phénomènes de propagation

La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont deux maladies inflammatoires chroniques affectant le tube digestif, et se manifestant par une énorme gêne au quotidien. Si les symptômes sont voisins, leur mode de propagation sont en effet très différents (voir Lo, Arsenescu et Friedman [8]) :

- dans la MC, l'inflammation est creusante et discontinue tout au long du tube digestif ;
- dans la RCH, elle est superficielle et continue, touchant une zone uniforme, allant du rectum (qui est toujours touché), avec une propagation d'amont qui s'arrête à différents endroits du colon sans jamais le dépasser (voir Ding *et al* [5]). On référence les patients E1 (atteinte recto sigmoïdienne) E2 (atteinte jusqu'à l'angle gauche) et E3 (atteinte au delà de l'angle gauche pouvant concerner le colon total).

Au LAGA, on s'intéresse à ces pathologies, notamment à travers une collaboration soutenue avec le Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), un de nos partenaires au sein d'Inflamex, un Labex interdisciplinaire dédié à la compréhension des maladies inflammatoires.

Ainsi, deux questions nous sont posées par les reponsables du CRI, Jean-Pierre Hugot et Éric Ogier-Denis, deux grands spécialistes de la MC et la RCH :

- Comment expliquer la différence entre les propagations dans MC (discontinue et creusante) et RCH (continue et superficielle) ?
- Comment expliquer le phénomène de *blocage* de la propagation dans RCH, qui atteint toujours le rectum, puis s'arrête à certains endroits du colon ?

Dans le cadre de la thèse de Ana Isis Toledo [12], réalisée au LAGA sous la direction conjointe de Grégoire Nadin et Hatem Zaag, un modèle mathématique de l'inflammation due à la maladie de Crohn a été développé. Il s'agit d'un système de réaction-diffusion régissant la dynamique d'un pathogène en interaction avec des cellules immunitaires. Une première étude des instabilités pour ce système a été réalisée [12] en étroite collaboration avec nos partenaires biologistes du Labex Inflamex. Ce projet de thèse vise à poursuivre cette étude mathématique en se focalisant plus précisément sur la RCH et sur les phénomènes de blocage qui peuvent survenir dans un tel système.

La thèse se déroulera en plusieurs parties :

- En s'appuyant sur le travail réalisé dans [12] et en étroite collaboration avec nos partenaires biologistes, un modèle mathématique sera développé et testé. Pour cela nous avons accès à de nombreuses données qui serviront de référence pour la construction du modèle. Le modèle de départ sera un système de réaction-diffusion.
- L'existence d'onde de propagation pour un tel système de réaction-diffusion sera étudiée.
- La question du blocage de ces ondes dans un milieu hétérogène sera ensuite abordée. Il s'agit, comme dans la première partie de la thèse de montrer l'existence de solutions stationnaires pour un système de réaction-diffusion. Bien évidemment les résultats mathématiques obtenus devront être confrontés aux jeux de données expérimentales pour rester proche des observations et répondre aux questions posées par nos partenaires.

Ces questions pourront être réajustées en fonction des premiers résultats obtenus et des discussions que nous aurons avec les biologistes autour de ces résultats.

4 Environnement scientifique

La thèse sera encadrée par Nicolas Vauchelet, professeur au Laboratoire Analyse, Géométrie et Applications (LAGA, UMR 7539) de l'Université Sorbonne Paris Nord. La doctorante fera partie des équipes Modélisation et Calcul Scientifique (MCS) et Mathématiques pour la Biologie et les Images (MBI) et pourra interagir avec de nombreux chercheurs spécialistes en modélisation et dans l'étude des équations aux dérivées partielles. Nous avons ainsi déjà mentionné plus haut le Labex Inflamex dont fait partie le LAGA. Plus particulièrement, la doctorante bénéficiera du fort partenariat du LAGA avec le Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI) à l'hôpital Bichat, dirigée par Jean-Pierre Hugot et Éric Ogier-Denis, qui ont déjà collaboré sur le sujet avec H. Zaag [5], notamment dans le cadre de la thèse de Ana Isis Toledo Marrero [12] mentionnée précédemment.

De plus, Nicolas Vauchelet est membre du projet STIC-AmSud *NEMBICA* porté par Pierre-Alexandre Bliman et regroupant plusieurs chercheurs de différentes disciplines (mathématiques, entomologie, statistiques) de France et d'Amérique du Sud. Il est aussi membre d'un projet de l'OMS basé à Cuba sur l'utilisation de stratégies de contrôle pour les maladies vectorielles (porté par l'Institut de Médecine Tropicale Pedro Kouri).

Références

- [1] World Health Organization <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- [2] World Mosquito Program <http://www.eliminatedengue.com/program/>.
- [3] N. Barton, M. Turelli, *Spatial waves of advances with bistable dynamics : cytoplasmic and genetic analogues of Allee effects*, The American Naturalist, **78**(3) , E48-E75 (2011).
- [4] M. H. T. Chan and P. S. Kim, *Modelling a Wolbachia Invasion Using a Slow-Fast Dispersal Reaction-Diffusion Approach.*, Bull Math Biol, **75**, 1501–1523 (2013).
- [5] Y.P. Ding, Y. Ladeiro, I. Morilla, Y. Bouhnik, A. Marah, H. Zaag, Do. Cazals-Hatem, P. Seksik, F. Daniel, J.P. Hugot, G. Wainrib, X. Tréton, and E. Ogier-Denis. Integrative network-based analysis of colonic detoxification gene expression in ulcerative colitis according to smoking status. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(4) :474, 2017.
- [6] R.A. Fisher. The advance of advantageous genes. *Ann. of Eugenics*, 7 :355–369, 1937.
- [7] A.N. Kolmogorov, I. Petrovskii, and N. Piskunov. A study of the diffusino equation with increase in the amount of substance and its application to a biology problem. *Bull. Univ. Moscos, Ser. Int. A*, 1937.
- [8] W.C. Lo, R.I. Arsenescu, and A. Friedman. Mathematical model of the roles of T cells in inflammatory bowel disease. *Bull. Math. Biol.*, 75(9) :1417–1433, 2013.
- [9] G. Nadin, M. Strugarek, N. Vauchelet. *Hindrances to front propagation in bistable models for Wolbachia invasion*, J. Math. Biol. 76 (2018), no 6, 1489–1533.
- [10] N. Shigesada and K. Kawasaki. *Biological Invasions : Theory and Practice*. Oxford Series in Ecology and Evolution. Oxford University Press, 1997.
- [11] M. Strugarek, N. Vauchelet, *Reduction to a single closed equation for 2 by 2 reaction-diffusion systems of Lotka-Volterra type*, SIAM J. Appl. Math. 76 (2016) no 5, 2068–2080.
- [12] A. I. Toledo Marrero, *Reaction-diffusion equations and applications to biological control of dengue and inflammation*, thèse de doctorat, 2021, Université Sorbonne Paris Nord.