

# Modèles de propagation en épidémiologie évolutive

Quentin Griette

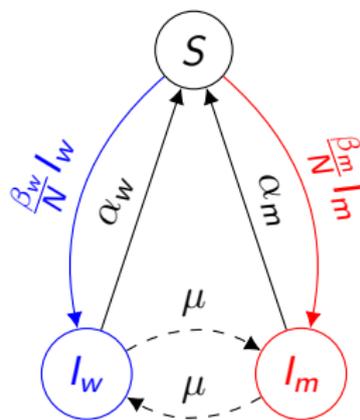
Université Meiji

22 Mars 2018

# Un mot sur l'épidémiologie évolutive

- Épidémiologie : étude des interactions hôte-parasite
- Certains parasites (virus, bactéries) peuvent être très instables génétiquement (forts taux de mutation).
- L'évolution peut intervenir **avant fixation** du parasite dans la population d'hôtes (et donc influencer sur l'épidémie)
- **⇒ épidémiologie évolutive : couplage des échelles de temps épidémiologique et évolutive.**

# Un modèle d'épidémiologie évolutive <sup>1</sup>



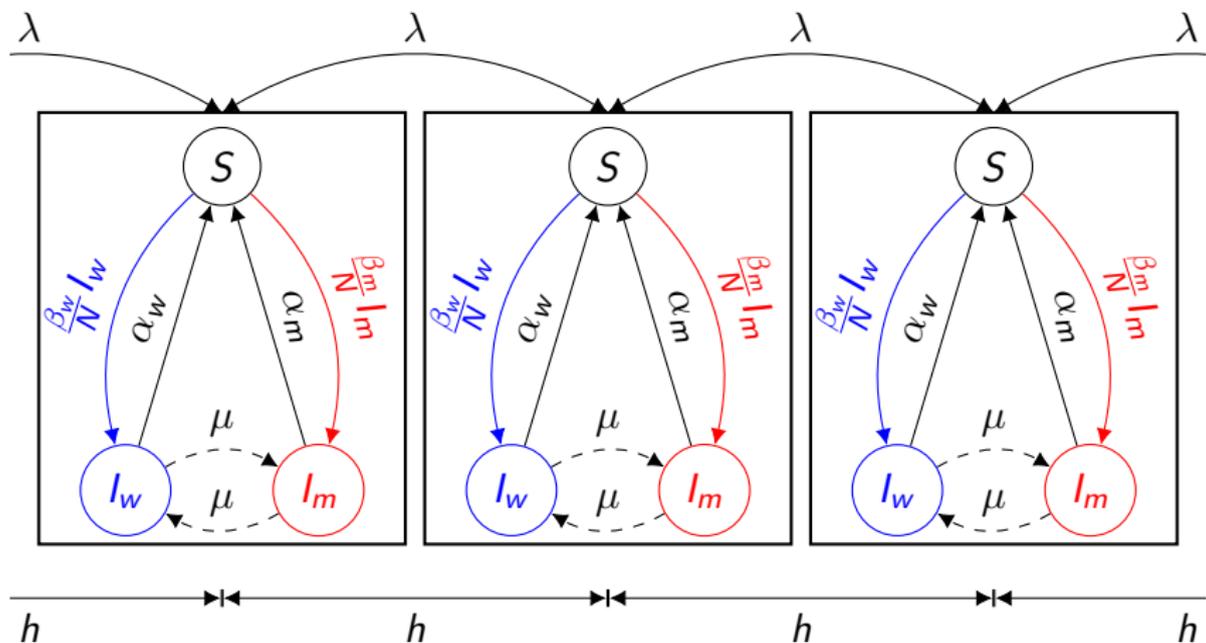
résident (*wild type*) : stratégie **modérée**

mutant : stratégie **virulente**

1. En collaboration avec G. Raoul (JDE 2016)

## Modèle SIS évolutif

Pour atteindre la propagation **spatiale** l'épidémie, nous imposons une **structure** en espace (ici, linéaire)



## Modèle SIS évolutif

Prenant une limite formelle  $N \gg 1$  et  $h \ll 1$ , nous obtenons un système d'équations de réaction-diffusion :

$$\begin{cases} \frac{\partial s}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + \alpha_m i_m + \alpha_w i_w - \beta_w s i_w - \beta_m s i_m \\ \frac{\partial i_w}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_w}{\partial x^2} + \beta_w s i_w - \alpha_w i_w + \mu(i_m - i_w) \\ \frac{\partial i_m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_m}{\partial x^2} + \beta_m s i_m - \alpha_m i_m + \mu(i_w - i_m) \end{cases}$$

Pour simplifier l'analyse, nous supposons que **la taille de la population est initialement constante en espace**. Nous obtenons

$$\begin{cases} \frac{\partial i_w}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_w}{\partial x^2} + r_w i_w \left(1 - \frac{i_w + i_m}{K_w}\right) + \mu(i_m - i_w) \\ \frac{\partial i_m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_m}{\partial x^2} + r_m i_m \left(1 - \frac{i_w + i_m}{K_m}\right) + \mu(i_w - i_m) \end{cases}$$

## Remarques

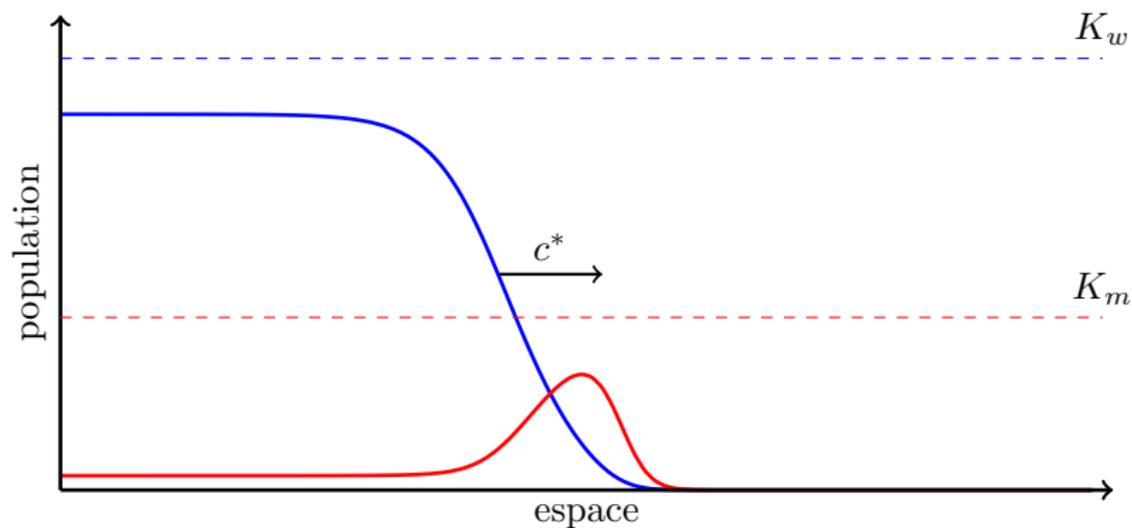
$$\begin{cases} \frac{\partial i_w}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_w}{\partial x^2} + r_w i_w \left(1 - \frac{i_w + i_m}{K_w}\right) + \mu(i_m - i_w) \\ \frac{\partial i_m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 i_m}{\partial x^2} + r_m i_m \left(1 - \frac{i_w + i_m}{K_m}\right) + \mu(i_w - i_m) \end{cases}$$

Notre système fait partie de la grande famille des équations de type KPP, avec une difficulté notoire : **absence de principe de comparaison**.

- $\sigma$  est la constante de diffusion
- $r_w, r_m$  correspondent aux taux de croissance respectifs,
- $K_w, K_m$  correspondent à une capacité d'accueil
- $\mu$  correspond à la mutation entre les types.

Nous traduisons notre hypothèse biologique par les relations  $r_w < r_m$  et  $K_w > K_m$ .

# Forme générique du front



## Fronts progressifs

Pour comprendre la dynamique de propagation nous nous appuyons sur une classe de solutions particulières appelées *fronts progressifs*. Ils consistent en un profile fixe glissant à vitesse constante le long de l'axe des abscisses. Plus précisément, nous introduisons une *vitesse inconnue*  $c$  et un changement de variable pour suivre un référentiel mobile :

$$(i_w, i_m)(t, x) = (w, m)(x - ct)$$

Ainsi, une solution de l'*équation des fronts*

$$\begin{cases} -cw_x - \sigma w_{xx} = r_w w \left(1 - \frac{w+m}{K_w}\right) + \mu(m - w) \\ -cm_x - \sigma m_{xx} = r_m m \left(1 - \frac{w+m}{K_m}\right) + \mu(w - m) \end{cases}$$

est une *solution particulière* du problème parabolique, qui voyage à vitesse  $c$ .

## Résultats principaux

$$\begin{cases} -cw_x - \sigma w_{xx} = r_w w \left(1 - \left(\frac{w+m}{K_w}\right)\right) + \mu(m-w), \\ -cm_x - \sigma m_{xx} = r_m m \left(1 - \left(\frac{w+m}{K_m}\right)\right) + \mu(w-m). \end{cases} \quad (1)$$

### Théorème (Q.G., G. Raoul : Existence et vitesse des fronts)

Supposons  $r_m > r_w$ ,  $K_m < K_w$ . Il existe un front progressif solution de (1), qui voyage à vitesse

$$\begin{aligned} c = c^* &:= \sqrt{2\sigma \left( r_m + r_w - 2\mu + \sqrt{(r_m - r_w)^2 + 4\mu^2} \right)} \\ &= 2\sqrt{\sigma r_m} + o_{\mu \rightarrow 0}(1). \end{aligned}$$

De plus,  $c^*$  est la **vitesse minimale** des fronts : il n'existe pas de profil non-trivial voyageant à vitesse  $0 \leq c < c^*$ .

## Résultats principaux

$$\begin{cases} -cw_x - \sigma w_{xx} = r_w w \left(1 - \left(\frac{w+m}{K_w}\right)\right) + \mu(m-w), \\ -cm_x - \sigma m_{xx} = r_m m \left(1 - \left(\frac{w+m}{K_m}\right)\right) + \mu(w-m). \end{cases} \quad (1)$$

### Théorème (Q.G. and G. Raoul : convergence vers KPP)

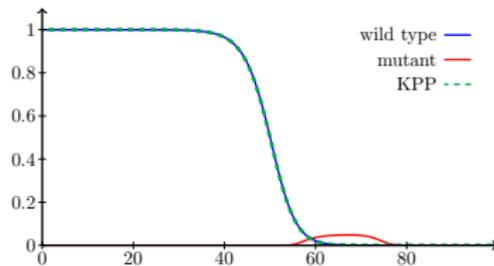
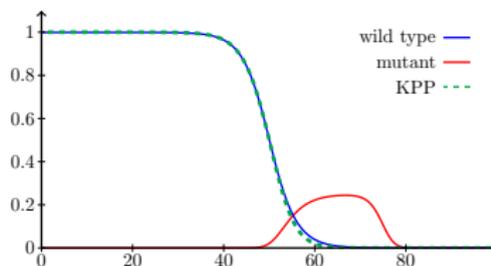
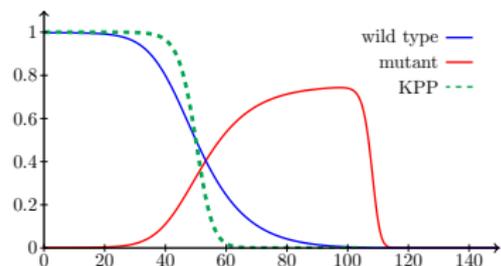
Soit  $(c^*, w, m)$  un front progressif pour (1).

Lorsque  $0 < \mu < K_m \rightarrow 0$ ,  $w$  converge vers  $u$  au sens  $L^\infty(\mathbb{R})$ , où  $u$  est une solution *sur-critique* de l'équation de Fisher-KPP :

$$\begin{cases} -cu' - \sigma u'' = r_w u \left(1 - \frac{u}{K_w}\right), \\ u(x) \rightarrow_{x \rightarrow -\infty} 1, \quad u(x) \rightarrow_{x \rightarrow +\infty} 0, \end{cases} \quad (2)$$

qui voyage à vitesse  $c = 2\sqrt{\sigma r_m} > 2\sqrt{\sigma r_w} = c_w^*$ .

# Convergence vers KPP



# Résultats principaux

## Théorème (Q.G. and G. Raoul : Propriétés qualitatives)

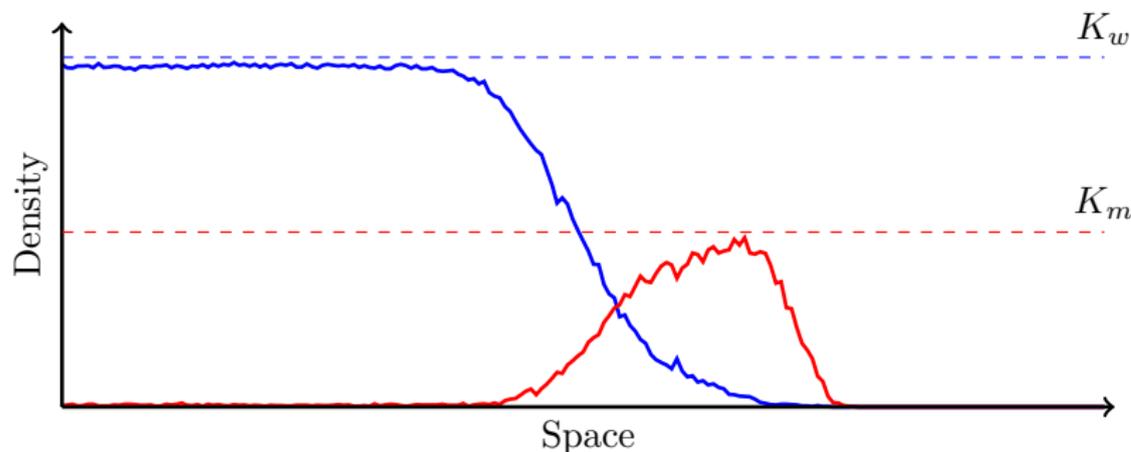
Le front construit  $(c_*, w, m)$  satisfait l'une des propriétés suivantes :

- (a)  $w$  est *décroissant* sur  $\mathbb{R}$  et  $m$  est *croissant* sur  $(-\infty, \bar{x}]$  puis *décroissant* sur  $[\bar{x}, \infty)$ ,
- (b)  $w$  est *croissant*  $(-\infty, \bar{x}]$  puis *décroissant* sur  $[\bar{x}, \infty)$ , et  $m$  est *décroissant* sur  $\mathbb{R}$ ,
- (c)  $w$  et  $m$  sont tous deux *décroissants* sur  $\mathbb{R}$ .

Enfin, il existe  $\mu_0 > 0$  tel que si  $\mu < \mu_0$ , la seule possibilité est le cas (a).

## Influence de la stochasticité

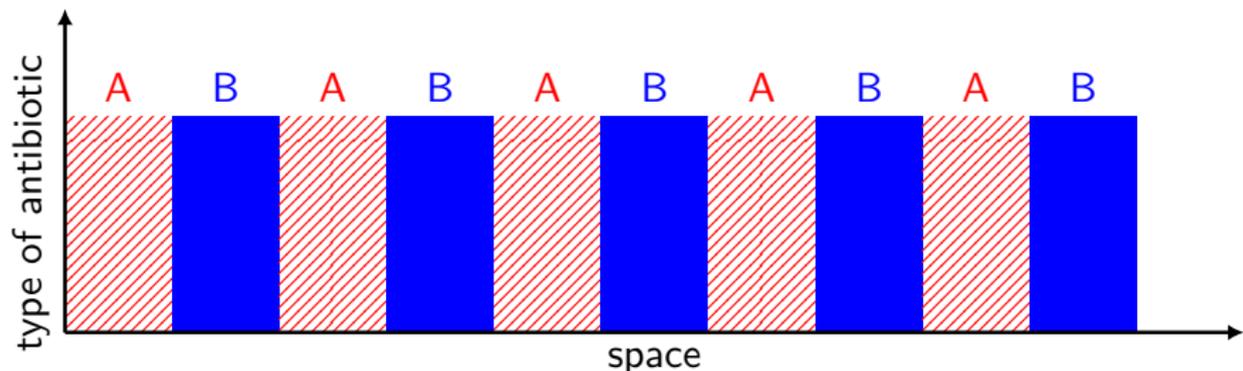
Les résultats précédents ont été analysés plus en détail du point de vue de l'épidémiologie dans un travail en collaboration avec G. Raoul et S. Gandon, *Evolution* 2015.



En particulier, pour étudier l'influence de la stochasticité, nous avons développé un algorithme de simulation basé sur l'algorithme de Gillespie (1976) (IBM). Cet algorithme s'écrit également en 2D.

## Vers une prise en compte d'un environnement variable<sup>2</sup>

Nous considérons un espace périodique, par exemple traité avec deux types d'antibiotiques A et B



l'une des souches est **spécialiste** (résistante) pour A, l'autre pour B.

2. En collaboration avec M. Alfaro (Nonlinear Analysis RWA 2018)

## Vers une prise en compte d'un environnement variable

Nous introduisons une **dépendance spatiale** dans les coefficients du système :

$$\begin{cases} \frac{\partial w}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + w (r_w(x) - \gamma_w(x)(w + m)) + \mu(m - w) \\ \frac{\partial m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + m (r_m(x) - \gamma_m(x)(w + m)) + \mu(w - m) \end{cases}$$

où :

- $r_w(x), r_m(x)$  sont les taux de reproduction
- $\gamma_w(x), \gamma_m(x)$  représentent la force de la compétition
- $\mu$  est un taux de mutation

Nous supposons  $\gamma_w(x), \gamma_m(x), \mu$  strictement positifs mais autorisons un **signe arbitraire** pour  $r_w(x)$  et  $r_m(x)$ .

## États stationnaires

Nous recherchons dans un premier temps un **critère de survie** pour la population. Pour cela nous nous intéressons aux états stationnaires :

$$\begin{cases} -p_{xx} = p(r_w(x) - \gamma_w(x)(p + q)) + \mu(q - p) \\ -q_{xx} = q(r_m(x) - \gamma_m(x)(p + q)) + \mu(p - q) \end{cases} \quad (3)$$

**Théorème (M. Alfaro et Q.G. : Existence d'états stationnaires)**

Soit  $\lambda_1$  la valeur propre principale associée à (3).

- ① Si  $\lambda_1 > 0$ , il n'existe aucune solution positive non triviale pour (3)
- ② Si  $\lambda_1 < 0$ , il existe une solution positive non triviale pour (3)

Le point 1 est une conséquence du principe de comparaison (pour une sur-solution exponentielle). Nous montrons le point 2 par un argument de **bifurcation globale**.

## Schéma de preuve d'existence : bifurcation globale

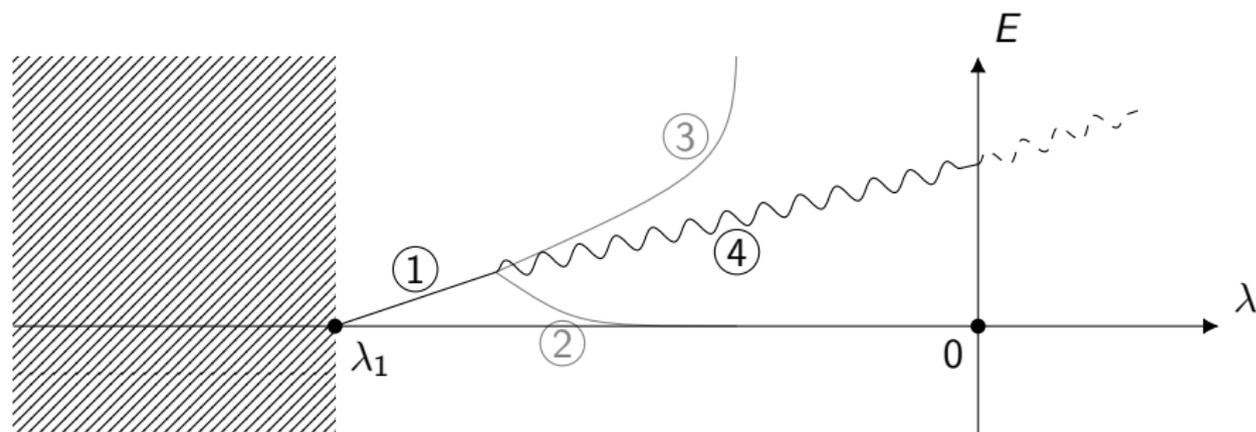
On s'intéresse aux solutions positives de :

$$\begin{cases} -p_{xx} = p(r_w(x) + \lambda - \gamma_w(x)(p + q)) + \mu(q - p) \\ -q_{xx} = q(r_m(x) + \lambda - \gamma_m(x)(p + q)) + \mu(p - q) \end{cases}$$

dans  $E = C_{per}^0 \times C_{per}^0$ . Nous supposons  $\lambda_1 < 0$ .

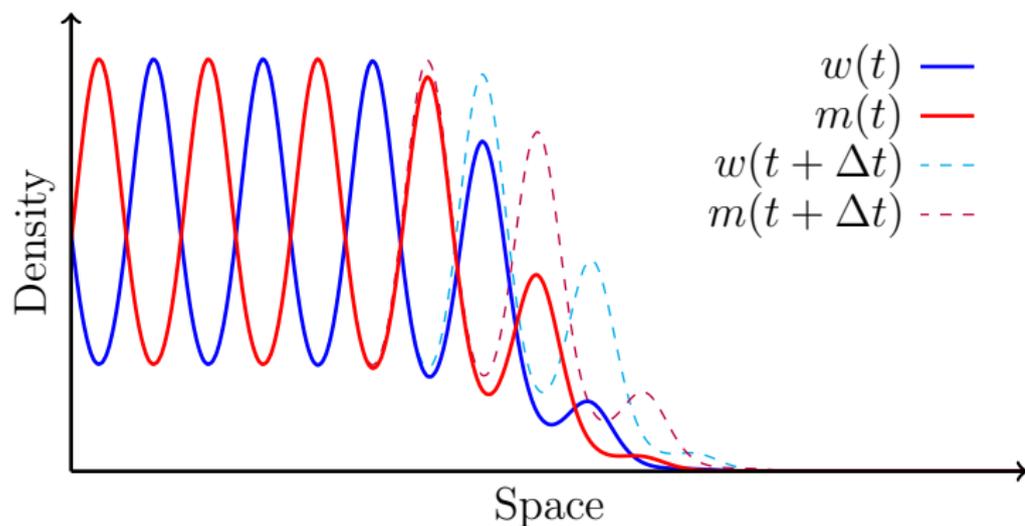
- ① Grâce à la théorie de **Crandall et Rabinowitz, 1971** il existe une branche de solutions positives  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  partant de  $\lambda = \lambda_1$ .
- ② Grâce au **théorème de Krein-Rutman** et au **PM fort**, la branche  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  « ne touche pas »  $(0, 0)$
- ③  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  est localement bornée en  $\lambda$  : elle **n'explose pas**
- ④ On peut donc suivre la branche jusqu'à  $\lambda = 0$  : il existe une solution positive !

## Schéma de preuve d'existence : bifurcation globale



- ① Grâce à la théorie de **Crandall et Rabinowitz, 1971** il existe une branche de solutions positives  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  partant de  $\lambda = \lambda_1$ .
- ② Grâce au **théorème de Krein-Rutman** et au **PM fort**, la branche  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  « ne touche pas »  $(0, 0)$
- ③  $(p(\lambda, x), q(\lambda, x))$  est localement bornée en  $\lambda$  : elle **n'explose pas**
- ④ On peut donc suivre la branche jusqu'à  $\lambda = 0$  : il existe une solution positive !

# Propagation du système parabolique



## Fronts pulsatoires

Nous nous intéressons aux **fronts pulsatoires** [Xin, 2000] associés.

### Définition

Un front pulsatoire est la donnée d'une **vitesse**  $c$  et d'une **solution de l'équation parabolique**  $(w, m)$  vérifiant pour tous  $t > 0, x \in \mathbb{R}$  :

$$\begin{pmatrix} w \\ m \end{pmatrix} \left( t + \frac{L}{c}, x \right) = \begin{pmatrix} w \\ m \end{pmatrix} (t, x - L),$$

avec des conditions de bord en  $\pm\infty$ .

On peut également écrire une équation dans le référentiel mobile, mais qui garde une dépendance en  $x$  : par le changement de variable  $s = x - ct$ , nous obtenons (avec conditions de périodicité en  $x$ )

$$\begin{cases} -w_{xx} - 2w_{xs} - w_{ss} - cw_s = w(r_w(x) - \gamma_w(x)(w + m)) + \mu(x)(m - w) \\ -m_{xx} - 2m_{xs} - m_{ss} - cm_s = m(r_m(x) - \gamma_m(x)(w + m)) + \mu(x)(w - m) \end{cases}$$

# Fronts pulsatoires

## Théorème (M. Alfaro and Q.G.)

- *Si  $\lambda_1 > 0$ , il n'existe aucun front pulsatoire non trivial.*
- *Si  $\lambda_1 < 0$ , il existe un fronts pulsatoire voyageant à vitesse positive.*

# Une équation nonlocale en trait<sup>3</sup>

Dans ce travail je propose un modèle qui tient compte d'une **structure phénotypique** dans la population. Plus précisément, le comportement des individus dépend d'un certain nombre  $d > 0$  de **traits quantitatifs**.

$$u_t = u_{xx} + \mu(M \star u - u) + u(a(y) - K \star u)$$

- $x \in \mathbb{R}, y \in \Omega \subset \mathbb{R}^d$
- $a(y)$  est la fonction de reproduction
- $M \star u = (M \star u)(t, x, y) := \int_{z \in \Omega} M(y, z)u(t, x, z)dz$ , où  $M := M(y, z)$  est un **noyau de mutation**. Nous supposons les mutations **pléiotropiques**, c'est-à-dire agissant sur tous les traits simultanément.
- $K := K(y, z)$  est un noyau de compétition.

## Fronts progressifs

Lorsque  $K(y, z) = k(z)$ , un argument de **séparation des variables** permet de construire des fronts progressifs.

Plus précisément, rappelons l'équation des fronts :

$$-cu_x - u_{xx} = \mu(M \star u - u) + u(a(y) - K \star u)$$

Soit  $\varphi$  la fonction propre principale associée :

$$\mu(M \star \varphi - \varphi) + \varphi(a(y) + \lambda_1) = 0$$

avec  $\int k(z)\varphi(z)dz = 1$ . Par l'ansatz  **$u(x, y) = \rho(x)\varphi(y)$** , nous obtenons

$$(-c\rho_x - \rho_{xx})\varphi = \rho(M \star \varphi - \varphi) + \rho\varphi \left( a(y) - \int_{\Omega} k(z)\varphi(z)\rho(x)dz \right)$$

$$-c\rho_x - \rho_{xx} = \rho(-\lambda_1 - \rho)$$

## Fronts singuliers

Ainsi, nous avons construit un front  $u = \rho\varphi$  où

$$-c\rho_x - \rho_{xx} = \rho(-\lambda_1 - \rho),$$

et  $(\lambda_1, \varphi)$  est le couple valeur propre-fonction propre principal. Cette construction est possible dès que  $\lambda_1 < 0$ , on peut alors construire des fronts pour  $c \geq c^* := 2\sqrt{-\lambda_1}$ .

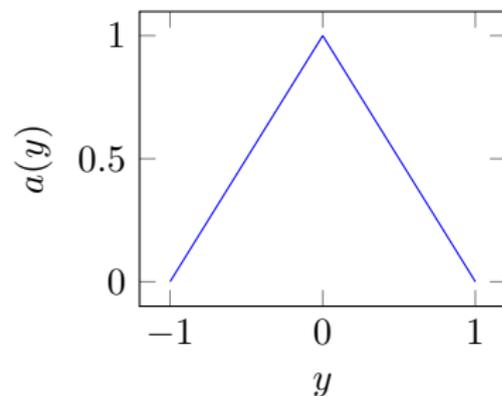
En revanche, si  $a$  est suffisamment raide au voisinage de son maximum, la fonction propre principale  $\varphi$  peut présenter une partie « mesure singulière » [Coville, 2013]. Le front construit  $u = \rho\varphi$  peut donc avoir une singularité « dans la variable  $y$  ».

# Exemples de fonction de reproduction

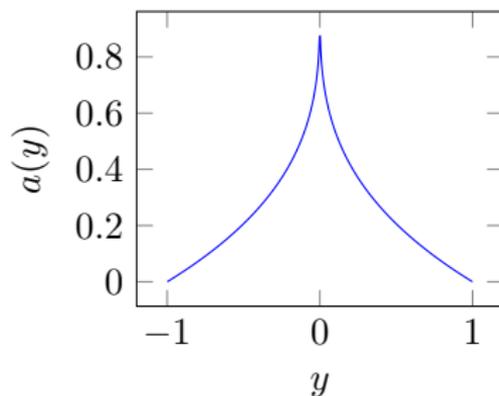
Condition pour la concentration :  $\frac{1}{\sup a - a(y)} \in L^1_{loc}$ .

En dimension 1 :

Concentration **X**



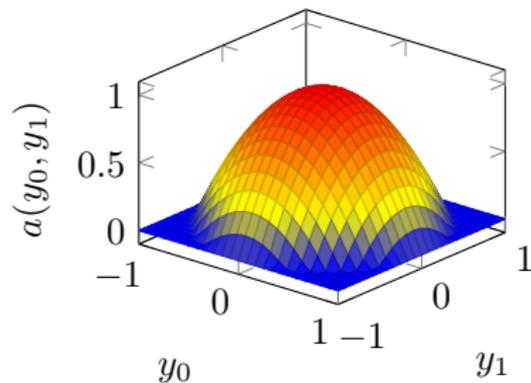
Concentration **✓**



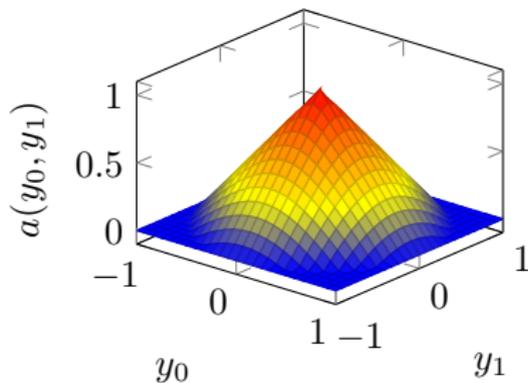
# Exemples de fonction de reproduction

En dimension 2 :

Concentration  $\times$



Concentration  $\checkmark$



## Existence de fronts progressifs, cas général

Il est néanmoins possible de construire des fronts progressifs dans le cas où le noyau de compétition dépend de la variable  $y$  :

### Théorème (Q.G.)

*Il existe un front progressif voyageant à la vitesse  $c^* = 2\sqrt{-\lambda_1}$ .*

La preuve nécessite de dépasser plusieurs difficultés, dont **absence d'effet régularisant en  $y$** . En particulier, la notion de fronts utilisée est suffisamment faible pour admettre des **solutions à valeur mesure**.

Merci de votre attention !