Proposition de sujet

Optimisation d'un protocole de lâchers de moustiques pour contrôler la transmission de la dengue

Encadré par

Luis Almeida[1], Yannick Privat[2], Martin Strugarek[3], Nicolas Vauchelet[4], Jorge P. Zubelli[5]

Mots clefs : équation de réaction diffusion, contrôle optimal, optimisation numérique.

Motivations et contexte biologique

On s'intéresse au problème de la transmission de la dengue, un arbovirus (*arthropod-borne virus*, c'est-à-dire virus porté par des arthropodes) transmis aux humains par certaines espèces de moustiques. Dans ce contexte, ces espèces sont qualifiées de *vectrices*. Parmi les stratégies de lutte à l'étude dirigées contre ces vecteurs, une méthode biologique (sans usage d'insecticide) est très prometteuse. Il a été observé en effet que lorsqu'on infecte une population de moustiques du genre *Aedes* (principaux vecteurs de la dengue) par la bactérie *Wolbachia*, ceux-ci perdent leur capacité à transmettre le pathogène. De plus, cette bactérie est intra-cellulaire, elle est donc transmise très efficacement de la femelle à sa descendance (*transmission verticale*). Elle se caractérise aussi par une *incompatibilité cytoplasmique* : les croisements entre mâles infectés et femelles saines ne sont pas viables. En revanche, les moustiques infectés par *Wolbachia* ont en général une durée de vie et une fécondité réduites.

Mathématiquement, la propagation spatiale des individus infectés par la bactérie dans la population saine peut se modéliser en première approche à l'aide d'un système de réaction-diffusion ([7]) : en notant Ω le domaine spatial (inclus dans $\mathbb{R}^2$ *a priori*) dans lequel les moustiques évoluent, n_1 la densité de moustiques non-infectés et n_2 la densité de moustiques infectés, le couple $\mathbf{n} = (n_1, n_2)^T$ résout le système :

$$\begin{cases} \partial_t \mathbf{n} - \Delta \mathbf{n} = \mathbf{F}(\mathbf{n}) + \begin{pmatrix} 0 \\ u(t,x) \end{pmatrix} & \text{in } (0,T)\times\Omega, \\ \mathbf{n}(0,\cdot) = \mathbf{n}_0(\cdot) & \text{in } \Omega, \\ \frac{\partial \mathbf{n}(t,\cdot)}{\partial \nu} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \text{on } (0,T)\times\partial\Omega, \end{cases} \tag{1}$$

où $\mathbf{F} = (F_1, F_2)^T$ est défini par

$$\begin{aligned} F_1(n_1,n_2) &= B_1 \tfrac{n_1}{n_1+n_2}((1-s_h)n_2 + n_1)\big(1 - \tfrac{n_1+n_2}{K_1}\big) - d_1 n_1, \\ F_2(n_1,n_2) &= B_2 n_2 \big(1 - \tfrac{n_1+n_2}{K_2}\big) - d_2 n_2. \end{aligned} \tag{2}$$

Ces termes de réactions comprennent des taux de mortalité d_1, d_2, des taux de fécondité B_1, B_2, une incompatibilité cytoplasmique quantifiée par s_h et une capacité de charge de l'environnement K_1, K_2

[1]CNRS, Université Pierre et Marie Curie (Univ. Paris 6), UMR 7598, Laboratoire Jacques-Louis Lions, F-75005, Paris, France (`luis.almeida@upmc.fr`)

[2]CNRS, Université Pierre et Marie Curie (Univ. Paris 6), UMR 7598, Laboratoire Jacques-Louis Lions, F-75005, Paris, France (`yannick.privat@upmc.fr`)

[3]Université Pierre et Marie Curie (Univ. Paris 6), UMR 7598, Laboratoire Jacques-Louis Lions, F-75005, Paris, France (`martin.strugarek@upmc.fr`)

[4]Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 7539, Laboratoire Analyse Géométrie et Applications, 93430 Villetaneuse, France (`vauchelet@math.univ-paris13.fr`)

[5]IMPA, Estrada Dona Castorina, 110, 22460-320 Rio de Janeiro, RJ - Brazil (`zubelli@impa.br`)

pour chaque type de moustique. En raison de l'incompatibilité cytoplasmique et de la transmission verticale, ce système est typiquement bistable : les deux situations où soit tous les moustiques sont infectés, soit aucun moustique ne l'est, sont toutes deux stables. La population de moustiques porteurs de *Wolbachia* est augmentée artificiellement par des lâchers de moustiques infectés, en temps et en espace, traduits par le terme $u(t,x) \geqslant 0$. Ce terme (qui peut être vu comme un terme de contrôle dans la mesure où ce sont des opérateurs humains qui décident des lâchers) apparait donc uniquement dans l'équation régissant la population infectée. L'étude de tels systèmes d'interaction entre population infectée et non infectée fait l'objet de nombreux travaux mathématiques, voir par exemple [4, 5] pour l'étude des états stationnaires, [2, 3, 8] pour l'étude de l'invasion spatiale.

Il s'agit d'un projet entrant dans le cadre du programme Emergence de la ville de Paris : *Analyse et simulation de formes optimales*, et qui s'inscrit dans l'étude plus générale du remplacement d'une population par une autre.

Stratégie de contrôle et objectif du projet

En pratique, des expériences à moyenne échelle sont en cours dans différents pays du monde en zone tropicale, où des moustiques infectés par *Wolbachia* sont relâchés (en particulier, de telles expériences sont menées dans des quartiers de Rio de Janeiro au Brésil). L'objectif est qu'au bout de plusieurs générations (dans ce contexte, quelques mois peuvent suffire) la population d'individus infectés remplace la population résidente, bloquant ainsi la transmission de la maladie. D'un point de vue mathématique, cela revient à dire que la proportion d'individus infectés tend vers 1 dans tout le domaine spatial : on vise donc à passer d'un état stable à un autre état stable du système.

L'utilisation sûre et efficace de cette stratégie, et son optimisation, peuvent grandement bénéficier d'une étude mathématique précise. Parmi les questions pratiques qui se posent, nous souhaitons aborder :

- comment effectuer ces lâchers pour garantir l'invasion ?
- comment optimiser le domaine et la forme des lâchers ?

Les difficultés principales pour l'étude de ce système sont la non-linéarité et la dimension. En effet, il est très difficile de déterminer un critère nécessaire et suffisant d'invasion d'une population par une autre, et cela ne se traduit pas aisément en termes de valeurs propres principales, comme cela était par exemple le cas dans [6].

Nous proposons de reformuler les questions mentionnées ci-dessus à l'aide d'un problème d'optimisation de forme : on se contente de minimiser une fonctionnelle de type “énergie”, qui garantit l'invasion dès lors que son niveau est assez bas. En amont de ces questions qualitatives, se pose la question préliminaire de l'existence d'une forme optimale, non encore étudiée pour ce type de modèle.

Une modélisation possible de la notion de "lâcher optimal" de moustiques infectés est de considérer le critère de moindres carrés au temps final

$$J : u \mapsto \frac{1}{2}\int_\Omega (\max\{n_I^* - n_2(T,x), 0\}^2 + n_1(T,x)^2)\, dx, \tag{3}$$

où n_I^* est la quantité à l'équilibre de la population infectée, que l'on minimise dans une classe de mesures de Radon bien choisies (contenant en particulier les mesures de Dirac en temps pour prendre en compte des relâchés impulsionnels) par rapport à la variable de contrôle u, où T est un horizon de temps fixé.

Dans le cas impulsionnel, le contrôle $u(t,x) = \sum_i u_i(x)\delta_{t=t_i}$ sera soumis (par exemple) aux contraintes suivantes :

- le nombre total de moustiques pouvant être relâchés en un temps t_i donné est borné :

$$\exists U_0 > 0, \quad \int_\Omega u_i(x)dx \leqslant U_0, \quad i = 1, \ldots, N. \tag{4}$$

- la concentration des moustiques relâchés est bornée :

$$u_i \geqslant 0 \quad \text{et} \quad u_i \leqslant M, \qquad \text{p.p. dans } \Omega. \tag{5}$$

L'objectif de ce projet est de mettre en œuvre une méthode d'optimisation afin de résoudre le problème :

Minimiser le critère J défini par (3) *par rapport à u, sous les contraintes* (4) *et* (5).

A cause de la difficulté d'étudier théoriquement ce problème, il est envisagé dans un premier temps d'effectuer des simulations et une résolution numériques. Par ailleurs, afin de réduire la dimensionalité du problème, il a été montré dans [7] que dans une asymptotique de grande fécondité, le système à deux populations est convenablement approché par un système ne portant que sur la proportion d'individus infectés. Cette asymptotique peut servir à valider des résultats, tant théoriques que numériques. Des travaux en cours de finalisation s'intéressent à l'optimisation temporelle (en négligeant la variable d'espace) pour un tel système [1] et pourront servir de base à ce projet.

References

[1] L. Almeida, Y. Privat, M. Strugarek, and N. Vauchelet. Population replacement by means of Wolbachia releases: study of an optimal control problem. *en cours*, 2018.

[2] N. H. Barton and M. Turelli. Spatial waves of advance with bistable dynamics: cytoplasmic and genetic analogues of Allee effects. *The American Naturalist*, 178(3):E48–E75, 2011.

[3] M. H. T. Chan and P. S. Kim. Modeling a *Wolbachia* Invasion Using a Slow-Fast Dispersal Reaction-Diffusion Approach. *Bull Math Biol*, 75:1501–1523, 2013.

[4] M. Huang, M. Tang, and J. Yu. Wolbachia infection dynamics by reaction-diffusion equations. *Science China Mathematics*, 58(1):77–96, 2015.

[5] M. Huang, J. Yu, L. Hu, and B. Zheng. Qualitative analysis for a Wolbachia infection model with diffusion. *Science China Mathematics*, 59(7):1249–1266, 2016.

[6] J. Lamboley, A. Laurain, G. Nadin, and Y. Privat. Properties of optimizers of the principal eigenvalue with indefinite weight and Robin conditions. *Calc. Var. Partial Differential Equations*, 55(6):55:144, 2016.

[7] M. Strugarek and N. Vauchelet. Reduction to a Single Closed Equation for 2-by-2 Reaction-Diffusion Systems of Lotka–Volterra Type. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 76(5):2060–2080, 2016.

[8] M. Strugarek, N. Vauchelet, and J. P. Zubelli. Quantifying the survival uncertainty of Wolbachia-infected mosquitoes in a spatial model. *submitted*, 2018.