

Épidémiologie évolutive des maladies infectieuses

F. DÉBARRE^(a) et S. GANDON^(a)

- 1. Introduction 00
- 2. Quelques exemples 00
- 3. Modélisation de l'épidémie 00
- 4. Modélisation de l'évolution du parasite 00
- 5. Modélisation de la coévolution hôte-parasite 00
- 6. Perspectives 00

^a Centre d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive, UMR 5175, Équipe ECOGEV, 1919 route de Mende, 34293 Montpellier cedex 5, France

1. Introduction

Chaque hiver, la grippe fait son apparition en France. La vaccination contre le virus est recommandée pour les personnes « sensibles », pour limiter le nombre de malades et réduire l'intensité des infections (cf. Chapitre 11). Chaque année cependant, le vaccin contre la grippe doit être réactualisé selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Le virus de la grippe évolue en effet, et le vaccin de l'année précédente peut ne plus être efficace. Ceci est dû à la **dérive antigénique** (*drift*, en anglais) du virus, provoquée par des petits changements génétiques, mineurs mais fréquents. Parfois, des modifications antigéniques plus importantes ont lieu, dues à des **réarrangements** (*shifts*, en anglais) entre différentes souches infectant un même hôte. Ces réarrangements sont à l'origine des grandes pandémies de grippe (Doherty et coll. 2006).

L'exemple de la grippe illustre particulièrement bien les risques et les craintes associés à la dynamique des maladies infectieuses. Il est important de distinguer deux composantes dans cette dynamique. La dynamique *épidémiologique* caractérise la démographie de la maladie (le nombre de cas, la durée de l'épidémie, etc.). La dynamique *évolutive* se concentre elle sur les changements de la maladie, suite à l'apparition de nouvelles souches qui ont des propriétés différentes (virulence, transmission, résistances aux médicaments ou aux vaccins, etc.). L'épidémiologie s'intéresse donc plutôt aux conséquences à court terme de l'épidémie, alors que l'évolution tente de comprendre et de prévoir les changements à plus long terme. Cette dichotomie est pourtant assez artificielle puisque ces deux processus interagissent l'un avec l'autre. L'exemple de la grippe illustre bien ce chevauchement entre dynamique écologique et dynamique évolutive. Pour comprendre l'épidémiologie, il est nécessaire de prendre en compte la dérive antigénique du virus et sa capacité à contourner les défenses immunitaires de l'hôte (cf. Chapitre 11 sur la phylodynamique de la grippe). Réciproquement, les recherches en écologie évolutive ont montré que les processus démographiques ont un impact majeur sur l'évolution (Roughgarden 1979). L'épidémiologie évolutive (ou l'écologie évolutive des maladies infectieuses) (cf. Encadré 1) tente de faire le lien entre ces deux disciplines et s'intéresse à la dynamique à court et long terme de la maladie.

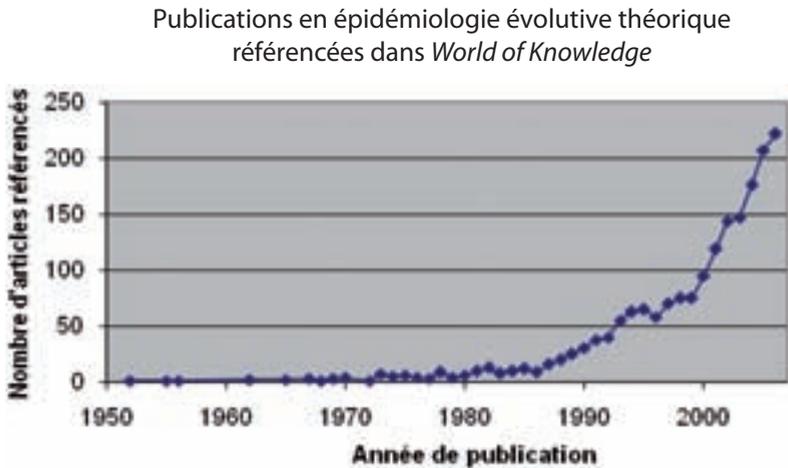
Ce Chapitre est une introduction à l'épidémiologie évolutive théorique. La théorie permet de formaliser les problèmes et les questions à l'aide de modèles mathématiques. Ces modèles ont deux intérêts principaux : (1) l'analyse mathématique permet de clarifier l'influence de multiples facteurs sur la dynamique de ces systèmes à l'aide de concepts rigoureusement définis ; (2) les modèles permettent de générer des prédictions quantitatives potentiellement utiles pour la gestion des épidémies (Kao 2002). La modélisation est parfois la seule approche possible

pour explorer différents scénarios. Par exemple, seuls les modèles permettent d'évaluer l'impact de différentes politiques de santé publique sur la propagation de la grippe aviaire (Ferguson et coll. 2005, Ferguson et coll. 2006).

Encadré 1 Émergence de l'épidémiologie évolutive

Bien que l'essentiel de la théorie en épidémiologie ait été développé au début du XX^e siècle, la notion d'évolution n'y a été introduite que tardivement. L'un des premiers modèles d'épidémie a été formulé dès 1908 par Ross – aussi connu pour avoir mis en évidence le rôle de vecteur des moustiques dans la transmission du paludisme. En 1927, Kermack et McKendrick publient ce qui va devenir un modèle de base en épidémiologie, le modèle *SIR* (cf. Chapitre 1). En revanche, ces modèles, et ceux qui les suivent, ont une approche médicale, ciblée vers les populations humaines et sur la dynamique démographique: l'évolution du parasite (et *a fortiori* de son hôte) n'est pas prise en compte. L'évolution a commencé à être prise en compte en épidémiologie théorique au début des années 1980. C'est le concept de sélection de groupe qui a en particulier amené Levin et Pimentel (1981) à s'intéresser à des modèles d'évolution de la virulence; les travaux d'Anderson et May (1982) ont permis de clarifier la notion de dépendance entre la virulence (comprise en termes de pathogénicité) du parasite et sa transmission. Par la suite, de nombreux auteurs issus de la biologie évolutive, de l'écologie et de l'épidémiologie se sont intéressés à la dynamique évolutive des maladies infectieuses (van Baalen & Sabelis 1995, Frank 1996, Dieckmann et coll. 1999). La Figure 10.1 illustre l'émergence récente mais spectaculaire de l'épidémiologie évolutive.

Figure 10.1. Nombre d'articles référencés dans la base de données *World of Knowledge* et contenant les mots clés «*epidemiology*» AND «*evolution*» AND (*model* OR theor**), en fonction de leur date de publication.



Après avoir présenté quelques exemples concrets d'évolution des parasites et de leurs hôtes, nous décrirons quelques modèles permettant de formaliser l'épidémiologie, l'évolution et la coévolution des interactions entre les parasites et leurs hôtes.

2. Quelques exemples

2.1 Évolution de la résistance aux traitements

Le XX^e siècle a vu une diminution importante du taux de mortalité dans le monde : l'utilisation massive d'antimicrobiens, et en particulier des antibiotiques, en est l'une des causes majeures. Cependant, l'émergence et la transmission de parasites résistants (*i.e.* des parasites pour lesquels le traitement n'est plus aussi efficace) est en train d'éroder les bénéfices associés à la plupart des traitements antimicrobiens (cf. Chapitre 9). En particulier, les résistances aux antibiotiques sont un problème de santé publique majeur. Il existe non seulement des bactéries multirésistantes – des bactéries résistant à plusieurs traitements à la fois – mais on découvre en parallèle de moins en moins rapidement de nouveaux antibiotiques (Heymann 2006). Le problème de l'évolution de pharmacorésistance se pose aussi dans le cas des virus, notamment pour le virus du Sida (Larder et Kemp 1989).

À quoi ceci est-il dû ? L'administration d'un traitement provoque un changement des pressions de sélection. Le traitement est efficace contre les parasites sauvages. Si des parasites mutants, résistants au traitement, sont présents dans l'hôte, ils ont un avantage sélectif par rapport aux sensibles quand le traitement est administré. Le traitement sélectionne donc les parasites résistants. Mais si la capacité à résister est coûteuse (*i.e.* en l'absence d'antibiotiques les parasites résistants se reproduisent moins vite que les sensibles), l'issue de la compétition entre souches résistantes et sensibles est moins claire. Les modèles mathématiques peuvent être utilisés pour montrer comment les coûts sur les taux de reproduction du parasite ou sur la durée de l'infection peuvent affecter le succès de souches résistantes (Nowak et May 2000, Andersson, 2006, Débarre 2007).

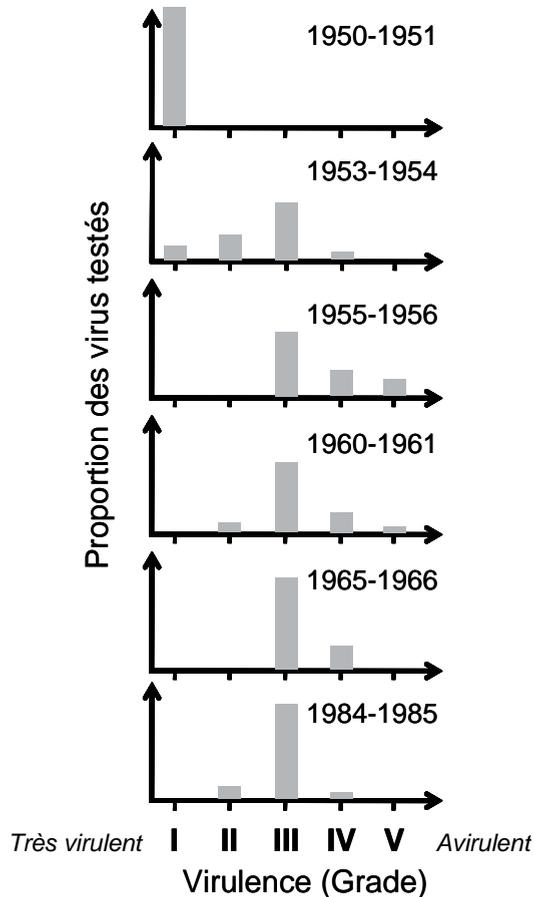
2.2 Évolution de la virulence

Un parasite, par définition, vit aux dépens de son hôte : il lui nuit mais a besoin de lui pour survivre. Plaçons-nous du point de vue du parasite : que vaut-il mieux faire ? Utiliser au maximum les ressources de l'hôte, devenir très virulent et le tuer rapidement, ou bien, au contraire, évoluer vers l'avirulence et maintenir son hôte plus longtemps en vie ? On comprend avec ce modèle verbal qu'un parasite qui tue trop vite tous ses hôtes est voué, à terme, à l'extinction. Suivant cette logique, tous les parasites devraient donc évoluer vers l'avirulence (Ewald 1994).

Dans un système hôte-parasite, l'hôte aussi peut évoluer et influencer en retour l'évolution du parasite. Un exemple récent de lutte biologique a permis d'observer

FIG. 10.2 | Évolution de la virulence des virus de la myxomatose en Australie, au cours du temps

Les différents histogrammes indiquent la proportion de virus différents grades à différentes saisons (le grade I est le plus virulent). Données de Fenner et Fantini (1999).



– à échelle de temps humaine – une coévolution entre hôte et parasite : il s’agit de l’introduction de la myxomatose en Australie, à partir des années 1950, pour lutter contre la prolifération des lapins. Les lapins avaient été introduits en Australie au milieu du XIX^e siècle ; ils se répandirent rapidement dans tout le pays et furent bientôt considérés comme des nuisibles. Différentes mesures de contrôle de la population (incluant la chasse, l’empoisonnement, la destruction des terriers ou l’érection de clôtures) ayant échoué, une forme très virulente du virus de la myxomatose fut introduite au début des années 1950. Des souches de référence de la population originale de lapins et du virus introduit à l’origine furent conser-

vées, ce qui permet l'évaluation de l'évolution de la résistance des lapins et la virulence du virus sur le terrain. Très rapidement, la mortalité des lapins diminua. Non seulement la virulence du virus déclinait (voir les trois premiers histogrammes de la figure 10.2), mais en parallèle, il fut montré que la résistance des lapins vis-à-vis du virus augmentait. L'argument verbal d'évolution du parasite vers l'avirulence était à ce moment vérifié. Mais la suite infirma cette hypothèse : au lieu de continuer leur évolution vers une diminution de virulence, les virus sur le terrain semblent s'être depuis stabilisés à un grade de virulence intermédiaire (le grade III; voir les quatre derniers histogrammes de la figure 10.2)¹. Comment expliquer le maintien de souches virulentes dans la population de parasites ? Pour tenter de répondre à cette question, il est nécessaire de dépasser le modèle verbal utilisé pour décrire l'évolution de la virulence. Ci-dessous nous proposons de formaliser et d'analyser cette question à l'aide de modèles épidémiologiques simples.

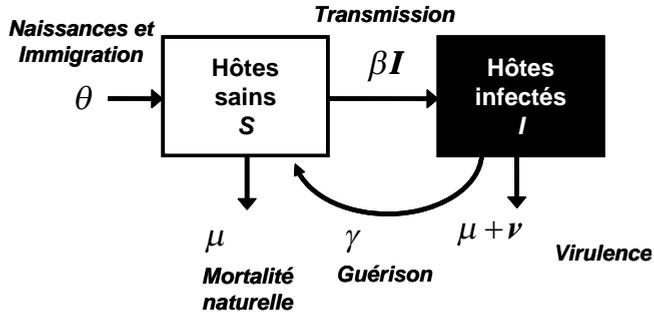
3. Modélisation de l'épidémie

Plaçons-nous dans le cas simple d'un parasite **transmis horizontalement** (*i.e.* par opposition à la **transmission verticale** qui a lieu entre parents et progéniture) et **directement** (*i.e.* par contact direct entre individus, sans intervention d'un vecteur). Pour décrire la dynamique de l'épidémie, on identifie dans la population des hôtes sains, potentiellement infectables, et des hôtes infectés, qui peuvent transmettre la maladie. L'infection a lieu si un individu infecté rencontre un individu sain et si le parasite est transmis lors de cette rencontre ; les individus infectés peuvent mourir du fait de l'infection, ou bien guérir et redevenir sains (et réinfectables). À cette dynamique épidémiologique s'ajoute une dynamique démographique : de nouveaux individus sains entrent dans le système par naissance ou migration en provenance d'autres populations ; les individus peuvent aussi disparaître naturellement. La formalisation mathématique correspondant à la description précédente est représentée de manière simplifiée sur la figure 10.3 et détaillée dans l'encadré 2.

¹ D'ailleurs, des mesures de virulence dans les années 1990 laissent penser que les souches présentes sur le terrain sont plus virulentes (grade I). Ceci serait lié à l'augmentation de la résistance à l'infection chez les lapins (voir la section 4.3.b pour l'étude des conséquences de l'immunité sur l'évolution de la virulence).

FIG. 10.3 | Diagramme correspondant au modèle épidémiologique SIS

Les boîtes représentent les différentes catégories d'individus, et les flèches les flux entre catégories. La formalisation mathématique correspondante est présentée dans l'encadré 2.



Encadré2 | Modèle épidémiologique SIS (cf. Chapitre 1)

Le modèle présenté ci-dessous est représenté graphiquement dans la figure 10.3. S désigne la densité d'hôtes sains (*i.e.* non infectés), et I la densité d'hôtes infectés.

Démographie des hôtes, naissances et mort naturelle

Une quantité fixe θ de nouveaux individus sains est introduite dans le système à chaque instant, et les individus meurent naturellement à taux μ .

Infections, guérison, mortalité due à la maladie

Les infections ont lieu par contact entre individus sains et infectés. On suppose que la population est répartie de manière homogène et que la transmission se fait selon une loi d'action de masse; le taux de transmission de la maladie à chaque contact étant β , ceci donne le terme βSI du système (1). Les individus infectés guérissent à taux γ et meurent du fait de l'infection à taux ν . Tous les paramètres sont récapitulés dans le tableau 10.1.

Formulé mathématiquement, ceci donne le système suivant, décrivant l'évolution au cours du temps des densités d'individus sains et infectés :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - (\mu + \beta I)S + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu + \nu) I \end{cases} \quad (1)$$

D'autres types de modèles épidémiologiques sont naturellement aussi envisageables (voir par exemple la présentation du modèle *SEIR* dans le Chapitre 1); le modèle *SIS* a été choisi ici pour sa simplicité. L'étude des équilibres du système est détaillée dans l'encadré 3. Elle permet d'introduire la notion de **taux reproductif de base** R_0 qui est un paramètre-clé en épidémiologie. Si le R_0 d'un parasite est supérieur à 1, il peut y avoir une épidémie, sinon le parasite ne peut pas se propager.

TAB 10.1 | Récapitulatif des notations utilisées dans les modèles

Paramètres et variables		Unité
β	Paramètre de transmission	(Individus.temps) ⁻¹
γ	Taux de guérison	Temps ⁻¹
ν	Taux de mortalité additionnelle due à l'infection: virulence	Temps ⁻¹
h	Force d'infection: taux de nouvelles infections	Temps ⁻¹
θ	Apport de nouveaux individus dans le système	Individus.temps ⁻¹
μ	Taux de mortalité	Temps ⁻¹
\tilde{X}	Équilibre des individus X quand les parasites sont absents	Individus
\hat{X}	Équilibre des individus X avec parasites	Individus

Encadré 3 | Équilibre épidémiologiques du système

À l'équilibre du système (1), les densités ne varient plus; on trouve donc les équilibres en résolvant la condition suivante en S et I :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = 0 \\ \frac{dI}{dt} = 0 \end{cases}$$

On trouve deux équilibres: un équilibre sans parasite $\left\{ \tilde{S} = \frac{\theta}{\mu}, \tilde{I} = 0 \right\}$, et un équilibre avec parasites $\left\{ \hat{S} = \frac{\mu + \nu + \gamma}{\beta}, \hat{I} = \frac{\theta}{\mu + \nu} - \frac{\mu}{\mu + \nu} \frac{\mu + \nu + \gamma}{\beta} \right\}$, appelé équilibre endémique.

Le premier équilibre existe toujours, alors que le second n'existe (et est différent du premier) que si les paramètres sont tels que $\hat{I} > 0$, c'est-à-dire que $R_0 = \frac{\theta\beta}{\mu(\mu + \nu + \gamma)} > 1$. Le R_0 , appelé taux (ou ratio ou nombre, selon les auteurs) reproductif de base du parasite, mesure le nombre moyen d'infections secondaires dues à la présence d'un individu infectieux dans une population d'hôtes sains. En effet, la durée de l'infection de cet individu est $\frac{1}{\mu + \nu + \gamma}$ et, au cours de l'infection, il peut rencontrer $\tilde{S} = \frac{\theta}{\mu}$ individus sains, et il infecte chacun à taux β . On voit ici qu'il y a une épidémie quand $R_0 > 1$, c'est-à-dire quand un individu infectieux provoque en moyenne plus d'une infection secondaire. Le R_0 est un paramètre synthétique (il dépend des paramètres des cycles de vie de l'hôte et du parasite) particulièrement important en épidémiologie, puisqu'il permet d'évaluer si un parasite va pouvoir déclencher une épidémie ou non. Nous allons voir par la suite sa généralisation en épidémiologie évolutive.

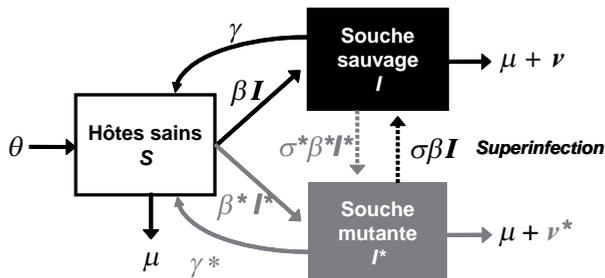
4. Modélisation de l'évolution du parasite

4.1 Un modèle simple

Le modèle précédent ne présente qu'un type d'hôte et qu'un type de parasite. Supposons alors qu'apparaît par mutation un autre type de parasite; peut-il envahir le système? Le modèle correspondant à ce scénario divise la population en hôtes sains (S), infectés par la souche résidente (I), et infectés par la souche mutante (I^*); on suppose que la souche mutante a des paramètres épidémiologiques différents de ceux de la souche résidente (écrits avec des étoiles «*»). Le modèle est représenté par le diagramme de la figure 10.4 (sans tenir compte des flèches en pointillés qui correspondent au modèle détaillé dans le paragraphe 4.2). La dérivation des conditions permettant de déterminer si le mutant peut envahir le système est détaillée dans l'encadré 4. Ces conditions permettent d'identifier s'il existe un équilibre évolutif au système. En effet, l'évolution peut être formalisée comme une suite d'invasions et de fixations de nouvelles mutations adaptatives. Cette dynamique peut se poursuivre indéfiniment, ou converger vers un point d'équilibre stable. En ce point, il n'existe pas de stratégies mutantes capables d'envahir la stratégie résidente. On parle alors de stratégie évolutivement stable (*evolutionarily stable strategy*, ou ESS). L'encadré 4 montre que, dans notre modèle simple, la stratégie de virulence évolutivement stable est la stratégie qui maximise la valeur reproductive R du parasite et, par conséquent, son R_0 . Pourtant, il est important de noter que l'évolution ne maximise pas toujours le R_0 (voir, en particulier, l'encadré 6).

FIG. 10.4 | Diagramme modélisant la compétition entre deux souches

Les paramètres avec une étoile (*) sont ceux de la souche mutante, et diffèrent de ceux de la souche résidente (sauvage). Le modèle est formalisé dans l'encadré 4 sans tenir compte des flèches en pointillés, et dans l'encadré 6 avec les flèches en pointillés.



Encadré 4 | Dynamique adaptative de la virulence

Fitness d'invasion

Pour étudier l'évolution du parasite, on considère un modèle épidémiologique à deux souches, une souche résidente et une souche mutante. La souche mutante a des paramètres de transmission et de virulence différents de ceux de la souche résidente, notés β^* et γ^* , respectivement. On écrit ensuite une extension à deux souches du modèle présenté dans l'encadré 2; cette extension est représentée dans la figure 10.4 (sans tenir compte des flèches en pointillés). Le système d'équations différentielles correspondant est le suivant:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - (\mu + \beta I + \beta^* I^*)S + \gamma I + \gamma^* I^* \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu + \nu)I \\ \frac{dI^*}{dt} = \beta^* S I^* - (\gamma^* + \mu + \nu^*)I^* \end{cases} \quad (2)$$

Pour savoir si le parasite mutant peut envahir, on adopte une approche de type dynamique adaptative: on se place à l'équilibre avec la souche résidente, on suppose que la souche mutante est présente en très faible quantité (*i.e.* négligeable par rapport à la souche résidente), et on cherche à savoir si la souche mutante augmente en effectif ou non. On a donc $\{S = \hat{S}; I = \hat{I}\}$ (la souche résidente est à l'équilibre endémique) et on cherche les conditions sur les paramètres, telles que $dI^*/dt > 0$. Cette condition revient à écrire que $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu] = \frac{\beta^*}{\mu + \nu^* + \gamma^*} \hat{S} > 1$. En notant $R = \frac{\beta}{\mu + \nu + \gamma}$, valeur reproductive du parasite, on a avec ce modèle $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu] = R^* \hat{S} = \frac{R^*}{R}$ (on a vu dans l'encadré 3 que $\hat{S} = \frac{\mu + \nu + \gamma}{\beta} = \frac{1}{R}$). Ainsi, $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu] > 1$ revient ici à écrire $R^* > R$.

Recherche de l'ESS

Une population de parasites adoptant la stratégie évolutivement stable (ESS) ne peut être envahie par aucun autre parasite, ce qui se traduit mathématiquement par les condition suivantes:

$$\left. \frac{d\mathfrak{R}_0}{d\nu^*} \right|_{\nu=\nu^*} = 0 \quad \text{et} \quad \left. \frac{d^2\mathfrak{R}_0}{d\nu^{*2}} \right|_{\nu=\nu^*} < 0$$

En d'autres termes, ces conditions signifient que: $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ est maximisée quand $[\nu = \nu^*]$.

Lien entre $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ (évolutif) et R_0 (épidémiologique)

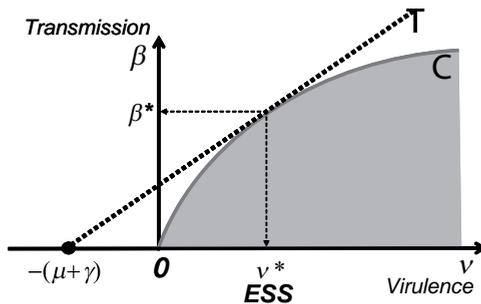
Alors que le R_0 correspond à l'invasion d'une souche dans une population non infectée à l'équilibre, $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ correspond à l'invasion d'une souche mutante dans une population déjà infectée par une souche résidente et à l'équilibre. Avec une extension de notation, on peut donc écrire que $R_0 = \mathfrak{R}_0[\nu, \emptyset]$.

Si l'on s'en tient là, on constate que la valeur reproductive R est maximisée quand le paramètre de transmission (β) est très grand et que les paramètres de guérison (γ) et

de virulence (ν) sont très petits (cf. Encadré 4 pour l'expression de R). Ceci correspond au raisonnement verbal de l'introduction de cette partie, à savoir que l'évolution tendrait à minimiser la virulence. En l'état, notre modèle n'explique pas les virulences observées dans la nature. Dans notre modèle, pour le moment, les différents traits d'histoire de vie du parasite sont découplés. On peut cependant considérer que la virulence affecte les autres paramètres du parasite (Bull 1994, Read 1994, Frank 1996, Mackinnon et Read 2004). L'un des bénéfices souvent associé à la virulence est l'augmentation de la transmission du parasite à travers la production d'un plus grand nombre de propagules infectieuses. La production de ces propagules nécessite des ressources et passe donc par l'exploitation de l'hôte. Cette exploitation est souvent directement liée à la virulence, dans la mesure où c'est la croissance du parasite dans les tissus de son hôte qui induit des effets délétères. Sous cette hypothèse, on s'attend donc à trouver que les souches les plus virulentes sont aussi celles qui se transmettent le mieux. Certaines données expérimentales confirment l'existence de ce type de contraintes (Mackinnon et Read 1999, 2003). Ces contraintes impliquent donc que certaines combinaisons de paramètres sont impossibles (par exemple, celles correspondant à un parasite avirulent se transmettant extrêmement bien) : il existe un compromis évolutif (*trade-off*, en anglais) entre transmission et virulence. La figure 10.5 montre comment trouver géométriquement l'ESS, en tenant compte à la fois du compromis évolutif et de la maximisation du R trouvée précédemment ; l'encadré 5 explique comment trouver analytiquement la virulence évolutivement stable (ES). On constate que la virulence ES est intermédiaire ; sa valeur exacte dépend cependant de la forme du compromis évolutif entre transmission et virulence, qui est ici choisie concave. Le détail de la dynamique intra-hôte permet de redériver des expressions du compromis évolutif entre transmission et virulence (Antia et coll. 1994, Gilchrist et Sasaki 2002, André et coll. 2003, Alizon et van Baalen 2005).

FIG. 10.5 | Détermination graphique de la virulence évolutivement stable

La construction est expliquée dans l'encadré 5. La courbe **C** représente le compromis évolutif entre la transmission et la virulence ; la zone grisée correspond aux combinaisons de paramètres possibles. La droite **T** est la tangente à **C** passant par le point de coordonnées $(-(\mu + \gamma), 0)$; **T** coupe **C** au point correspondant à l'ESS.



Encadré 5 | Détermination analytique de l'ESS

Construction géométrique

Comme expliqué dans l'encadré 4, à l'ESS, $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ est maximal quand $\nu = \nu^*$. En utilisant l'expression de $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ donnée dans l'encadré 4, on montre que :

$$\left. \frac{d\mathfrak{R}_0}{d\nu^*} \right|_{\nu=\nu^*} = 0 \Leftrightarrow \left. \frac{d\beta}{d\nu} \right|_{\nu=\nu^*} = \frac{\beta^*}{\mu + \nu^* + \gamma} \quad (4)$$

On note **C** la courbe du compromis évolutif entre transmission et virulence (correspondant à la transmission maximale possible pour un niveau de virulence donné), et **T** sa tangente au point de coordonnées (ν^*, β^*) , correspondant à l'ESS. La condition 4 implique que l'équation de **T** soit :

$$\mathbf{T}: \beta - \beta^* = \frac{\beta^*}{\mu + \nu^* + \gamma}(\nu - \nu^*)$$

On voit que **T** passe par le point de coordonnées $(-\mu + \gamma, 0)$. La construction pour trouver l'ESS est donc la suivante : disposant de la courbe **C** de *trade-off* entre virulence et transmission, on cherche la droite **T** passant par le point de coordonnées $(-\mu + \gamma, 0)$ et tangente à **C**. L'intersection entre **T** et **C** correspond à l'ESS.

Détermination analytique quand l'équation du compromis évolutif est connue

Le compromis évolutif entre virulence et transmission peut s'exprimer par exemple de la manière suivante :

$$\beta = \beta(\nu) = b\nu^c$$

On choisit une relation croissante et concave, donc $0 < c < 1$. En remplaçant β par son expression dans l'équation (4), on trouve $\nu_{ESS} = \frac{c(\mu + \gamma)}{1 - c}$. On voit bien que la valeur de virulence évolutivement stable dépend des paramètres μ et γ (ces paramètres changent la pente de **T**, cf. Figure 10.5), mais aussi de c , c'est-à-dire de la forme du compromis évolutif.

4.2 Quand plusieurs parasites peuvent infecter un même hôte

Le modèle analysé dans le paragraphe précédent représente les parasites de manière implicite, à travers la densité d'hôtes infectés. On ne suit pas la variation de densité des parasites au sein des hôtes infectés. De plus, dans ce modèle, un hôte ne peut être infecté que par un seul type de parasite. Or la prise en compte des infections multiples peut changer qualitativement les conclusions des modèles : par exemple, le raisonnement verbal d'évolution vers l'avirulence ne tient plus. Si les hôtes ne sont infectés que par un type de parasite à la fois, les parasites peu

virulents (et peu transmissibles) peuvent certes gagner la compétition avec des parasites virulents (et plus transmissibles), grâce à une plus grande durée d'infection. En revanche, si des parasites peu virulents et très virulents co-infectent un même hôte, ce dernier risque de mourir plus tôt à cause du parasite très virulent. Le parasite moins virulent perd alors son avantage, puisqu'il n'a pas le temps de se transmettre autant que le très virulent. Ce processus peut sélectionner des niveaux de virulence plus élevés que dans les cas précédents (van Baalen et Sabelis 1995, Frank 1996).

Mais les modèles d'infections multiples sont bien plus compliqués à analyser. En effet, les co-infections engendrent une hétérogénéité dans la population des hôtes (Gandon 2004): certains hôtes ne sont pas infectés, alors que d'autres sont déjà infectés par une ou plusieurs souches. Il est possible de prendre en compte cette hétérogénéité (cf. § 4.3), mais une alternative consiste à faire l'hypothèse que la dynamique intra-hôte est très rapide. Dans ce cas, la compétition entre différentes souches a bien lieu à l'intérieur de l'hôte, mais mène instantanément au succès d'une seule des souches de parasites. Dans ces modèles de superinfection, il n'est donc pas nécessaire de suivre la dynamique des hôtes infectés par plusieurs souches (Levin et Pimentel 1981, May et Nowak 1994, Gandon et coll. 2001, Day et Proulx 2004). La figure 10.4 (en tenant compte cette fois-ci des flèches en pointillés) et l'encadré 6 détaillent les modèles de superinfection.

Encadré 6 | Le modèle de superinfection

Lorsque l'on considère qu'un hôte infecté par une souche peut quand même se faire réinfecter par une autre souche, et que le remplacement des souches est instantané, on parle de superinfection. Le système (5) ci-dessous est la formalisation mathématique correspondant au diagramme de la figure 10.4.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - (\mu + \beta I + \beta^* I^*)S + \gamma I + \gamma I^* \\ \frac{dI}{dt} = \beta I(S + \sigma I^*) - (\gamma + \mu + \nu + \sigma \beta^* I^*)I \\ \frac{dI^*}{dt} = \beta^* I^*(S + \sigma I) - (\gamma + \mu + \nu^* + \sigma \beta I)I^* \end{cases} \quad (5)$$

où le terme σ est la probabilité de superinfection, c'est-à-dire la probabilité qu'une souche résidente (mutante) soit remplacée par une souche mutante (résidente).

Dans ce cas, la fitness d'invasion du mutant est $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu] = \frac{\beta^*}{\mu + \nu^* + \gamma^* + \sigma h} (\hat{S} + \sigma \hat{I})$,

où $h = \beta \hat{I}$ désigne la force d'infection (la vitesse à laquelle un hôte sain devient infecté).

Il est intéressant de noter la différence avec la fitness d'invasion en l'absence de superinfections (quand $\sigma = 0$, cf. Encadré 4). Notons, en particulier, que l'évolution ne tend pas à maximiser le R_0 quand il y a des superinfections. Ceci est dû au fait que la superinfection ajoute un niveau de sélection (la sélection intra-hôte).

Quand il y a superinfection, davantage d'hôtes sont disponibles pour être infectés ou réinfectés; ceci sélectionne les parasites à transmission plus élevée qui sont aussi, à cause du compromis évolutif entre transmission et virulence, les plus virulents. On pourrait aussi supposer qu'être plus virulent donne un avantage dans la compétition intra-hôte. En effet, un parasite plus virulent se caractérise parfois par un taux de réplication plus fort, ce qui pourrait être associé à une augmentation et de la compétitivité (de Roode et coll. 2005). Une extension du modèle de l'encadré 6 prenant en compte cette **pléiotropie** entre virulence et compétition intra-hôte montre que la virulence évolutivement stable est d'autant plus forte qu'il existe une corrélation entre virulence et compétitivité intra-hôte (Gandon et coll. 2001a, Day & Proulx 2004).

4.3 Quand la population des hôtes est hétérogène

a) Cadre général

Jusqu'ici, la population d'hôtes considérée est homogène, dans la mesure où tous les hôtes ont les mêmes caractéristiques démographiques et épidémiologiques. À moins de considérer une population de clones élevés dans les mêmes conditions environnementales, il s'agit d'une hypothèse simplificatrice: en milieu naturel, la population d'hôtes est hétérogène. Cette hétérogénéité peut être déterminée génétiquement (certains génotypes de l'hôte sont plus résistants aux parasites que d'autres). Elle peut aussi dériver de l'histoire des individus (certains peuvent avoir été infectés auparavant et n'ont pas le même statut immunologique), ou enfin résulter de mesures de santé publique (comme la vaccination). Pour illustrer la prise en compte formelle de cette hétérogénéité, on s'intéresse dans cette partie à l'évolution d'un parasite pouvant infecter deux types d'hôtes (cf. Chapitre 4 pour une illustration). Avec un modèle à deux hôtes, il faut considérer plusieurs types de transmission (cf. Figure 10.6): la transmission de la maladie entre hôtes de même type (un paramètre pour chaque type d'hôte), et entre hôtes de type différent (un paramètre pour chaque sens). On voit donc qu'en rajoutant un seul hôte, on passe d'un modèle avec un paramètre de transmission à un modèle avec quatre paramètres de transmission. Ce modèle général pour deux hôtes permet de décrire l'évolution de différents types de cycle de vie du parasite: une exploitation des deux hôtes *en parallèle*² (par exemple dans le cas d'un hôte principal et d'un hôte «réservoir», cf. Figure 10.7.A), mais aussi le cas d'une transmission vectorielle de la maladie (exploitation *en série*, cf. Figure 10.7.B), quand les paramètres de transmission homologue sont nuls.

² La terminologie fait référence à celle des circuits électriques (Combes, 1995).

FIG. 10.6 | Détail des différents types de transmission du parasite, quand celui-ci peut infecter deux types d'hôtes

On distingue les transmissions « homologues » où un hôte infecté de type k transmet la maladie à un hôte de même type (de paramètre β_{kk}), des transmissions « hétérologues » où la maladie est transmise à un hôte de type différent (avec un paramètre β_{kl} , $k \neq l$).

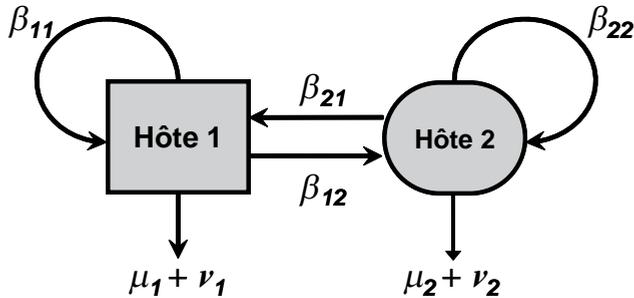
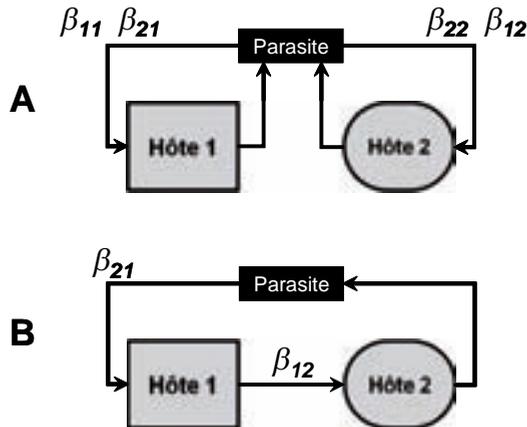


FIG. 10.7 | Les différents cycles de vie possibles quand un parasite peut infecter deux types d'hôtes

En (A), l'exploitation se fait en parallèle et tous les types de transmission sont possibles; en (B) l'exploitation est en série: le parasite doit passer séquentiellement par chacun des types d'hôtes pour compléter son cycle de vie; les paramètres de transmission homologue (β_{kk}) sont nuls.



L'encadré 7 montre comment la géométrie du cycle de vie affecte la valeur du taux de reproduction de base R_0 de la maladie. En reprenant l'approche de l'encadré 4 (recherche de conditions pour l'invasion de parasites mutants, détermination du R_0 évolutif), il est possible de montrer comment le cycle de vie affecte l'évolution du parasite (Gandon, 2004). Prenons l'exemple d'un parasite exploitant deux types d'hôtes *en parallèle* et n'ayant pas besoin de passer par les deux hôtes pour compléter son cycle de vie. Plusieurs types de parasites peuvent évo-

Encadré 7 | Modèle à deux hôtes et un parasite : détermination du R_0

Ce problème est traité en détail par Gandon (2004).

Identifions les deux types d'hôtes par des indices i (1 et 2). Le système correspondant aux figures 10.7 et 10.8 est le suivant, avec les mêmes paramètres que précédemment :

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = f_i\theta - \mu_i S_i - \sum_{j=1}^2 (\beta_{ij} I_j) S_i + \gamma_i I_i \\ \frac{dI_i}{dt} = \sum_{j=1}^2 (\beta_{ij} I_j) S_i - \gamma_i I_i - \mu_i I_i - \nu_i I_i \end{cases}, i = \{1, 2\}$$

où f_i est la proportion des individus entrant dans le système qui sont de type i (naturellement, $f_1 + f_2 = 1$). On note β_{ij} le paramètre de transmission de la maladie d'un hôte de type i à un hôte de type j .

Si l'on considère que les paramètres de transmission de la maladie sont le produit d'un paramètre décrivant la production de propagules par l'individu infectieux, et d'un paramètre de susceptibilité à la maladie de l'individu sain ($\beta_{ij} = \pi_i \phi_j$), on peut déterminer le taux reproductif de base (paramètre épidémiologique) du parasite (qui correspond à la figure 10.7.A) :

$$R_0 = \frac{\beta_{11}}{\mu_1 + \gamma_1 + \nu_1} \tilde{S}_1 + \frac{\beta_{22}}{\mu_2 + \gamma_2 + \nu_2} \tilde{S}_2$$

où, comme introduit dans l'encadré 3, \tilde{S}_i est la valeur d'équilibre de l'hôte i quand le parasite est absent. En notant $R_i = \frac{\beta_{ii}}{\mu_i + \gamma_i + \nu_i}$, valeur reproductrice de la souche i , on constate que le R_0 du parasite dans la population totale est la somme des R_i pondérés par les effectifs de chaque hôte quand le parasite est absent : $R_0 = R_1 \tilde{S}_1 + R_2 \tilde{S}_2$.

Si l'on considère une transmission vectorielle de la maladie, l'expression du R_0 change, et devient la moyenne géométrique pondérée des R_i (car les β_{ii} sont nuls, ce qui correspond à la figure 10.7.B) :

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_{12} \beta_{21}}{(\mu_1 + \gamma_1 + \nu_1)(\mu_2 + \gamma_2 + \nu_2)}} \tilde{S}_1 \tilde{S}_2 = \sqrt{R_1 \tilde{S}_1 R_2 \tilde{S}_2}$$

Ce changement de l'expression de R_0 en fonction de la géométrie du cycle de vie du parasite préfigure la différence d'évolution de la virulence en fonction du cycle.

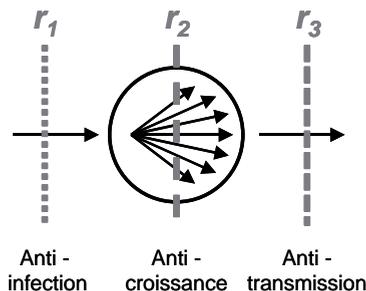
luer : des spécialistes, qui ne peuvent plus infecter qu'un seul des deux hôtes, et des généralistes, qui continuent à exploiter les deux hôtes. Si, au contraire, le parasite a besoin de passer séquentiellement par chacun des hôtes (cycle *en série*), on peut aussi voir évoluer des stratégies de manipulation du comportement de l'un des hôtes.

b) Évolution de la virulence et vaccins imparfaits

L'approche générale présentée ci-dessus peut être utilisée pour analyser les conséquences d'une hétérogénéité de la population hôte, induite par une mesure de santé publique, la vaccination. En effet, les couvertures de vaccination n'étant jamais de 100%, on distingue dans la population les individus vaccinés et ceux qui ne le sont pas (appelés « naïfs »). On suppose que la vaccination n'est pas totalement efficace : un individu vacciné peut être infecté et mourir du fait de la maladie, ou la transmettre, mais ceci arrive moins fréquemment que pour des individus naïfs. Le vaccin peut toucher différentes étapes du cycle du parasite (cf. Figure 10.8) : il peut limiter (1) la probabilité d'infection, ou (2) le taux de croissance intra-hôte (lié à la virulence, ce qui affecte indirectement aussi les taux de transmission et de guérison, puisqu'on suppose un compromis évolutif entre ces paramètres), ou encore (3) la transmission. Un quatrième type de vaccin (4) anti-toxines (non illustré sur la figure 10.9) réduit directement la mortalité due à la maladie, sans influencer les autres paramètres. Ces effets sont récapitulés dans le tableau 10.2. Les résultats du modèle diffèrent selon la couverture vaccinale envisagée, l'efficacité supposée du vaccin, ainsi que l'étape du cycle de vie du parasite ciblée par le vaccin. Gandon et coll. (2001b) ont montré qu'un vaccin imparfait limitant la croissance intra-hôte aboutit à la sélection de parasites plus virulents.

FIG. 10.8 | Illustration de trois des quatre effets possibles des vaccins

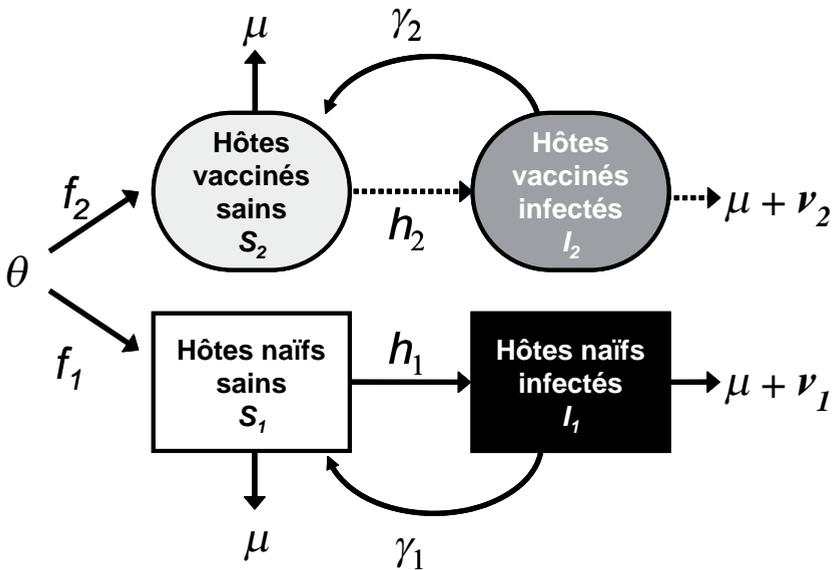
Le paramètre r_i quantifie chacun des effets; $r_i = 1$ correspond à un blocage total (vaccin parfait). Les conséquences directes et indirectes sur les valeurs des paramètres épidémiologiques pour les individus vaccinés sont détaillées dans le tableau 10.2.



Le vaccin anti-croissance diminue les risques de mortalité suite à l'infection. Des parasites plus virulents sont alors sélectionnés et les hôtes non vaccinés de la population subissent une mortalité accrue (les hôtes vaccinés souffrent moins). Ainsi, même si l'utilisation d'un vaccin anti-croissance peut limiter à court terme la mortalité induite par la maladie, à long terme (après évolution du parasite), la mortalité totale induite par le parasite augmente du fait de la vaccination.

FIG. 10.9 | Diagramme en boîtes et flux du modèle de couverture vaccinale partielle et vaccination incomplète

On distingue dans la population les hôtes naïfs (boîtes rectangulaires) des hôtes vaccinés (boîtes arrondies). Les flèches en pointillés correspondent aux flux modifiés par la vaccination. Le paramètre h_i est la force d'infection ressentie par l'hôte i , c'est-à-dire le taux de nouvelles infections.



TAB 10.2 | Récapitulatif des différents effets des vaccins dans le modèle de l'encadré 8

Vaccin	Effets	
	Directs	Indirects
(1) Anti-infection	↓ Force d'infection (h)	∅
(2) Anti-croissance	↓ Virulence (ν)	↓ Transmission (β)
(3) Anti-transmission	↓ Transmission (β)	↓ Force d'infection (h)
(4) Anti-toxines	↓ Virulence (ν)	∅

Encadré 8 Conséquences évolutives de vaccins imparfaits

Cet encadré fait appel aux acquis des encadrés précédents: l'encadré 4 pour la méthode de détermination de l'ESS par compétition entre souche mutante et souche résidente; l'encadré 6 pour la prise en compte de la superinfection; l'encadré 7 pour la détermination des valeurs reproductives R dans un modèle à deux hôtes.

Comme représenté sur la figure 10.9, on distingue dans la population les hôtes naïfs (indice 1) des hôtes vaccinés (indice 2): c'est donc un modèle avec exploitation en parallèle de deux hôtes. En notant r_i l'efficacité du vaccin d'effet i (quand $r_i = 1$, le vaccin est parfait; les différents effets décrits dans le texte principal sont récapitulés dans le tableau 10.2), les effets de la vaccination sur la virulence, la transmission et la force d'infection sont les suivants:

$$\begin{cases} \nu_2 = (1 - r_2)(1 - r_4) \nu_1 \\ \beta_2 = (1 - r_3) \beta_1 [(1 - r_2) \nu_1] \\ h_1 = \beta_2 I_2 + \beta_1 I_1 \\ h_2 = (1 - r_1) h_1 \end{cases}$$

On note $\beta = \beta[\nu]$ pour tenir compte du compromis évolutif entre virulence et transmission. La force d'infection h_i est le taux auquel les hôtes sains de type i acquièrent une nouvelle infection.

Pour trouver la virulence évolutivement stable, on étudie l'invasion d'une souche mutante dans le système à l'équilibre. On suppose que des hôtes infectés peuvent être réinfectés par une autre souche (modèle de superinfection de l'encadré 6). On en déduit alors le $\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu]$ d'invasion (Gandon et coll. 2001b):

$$\mathfrak{R}_0[\nu^*, \nu] = \frac{\beta_1^*(\hat{S}_1 + \sigma \hat{I}_1)}{\mu_1 + \nu_1^* + \gamma_1^* + \sigma \hat{h}_1} + \frac{\beta_2^*(1 - r_1)(\hat{S}_2 + \sigma \hat{I}_2)}{\mu_2 + \nu_2^* + \gamma_2^* + \sigma \hat{h}_2}$$

où les chapeaux ($\hat{\ }$) font référence à l'équilibre endémique de la souche résidente seule (cf. Encadré 3). La virulence évolutivement stable se trouve ensuite numériquement, en utilisant la relation 3 de l'encadré 4.

Dans cet exemple, l'hétérogénéité de la population hôte est la conséquence d'une mesure de santé publique: elle est imposée artificiellement. Mais cette hétérogénéité peut aussi être engendrée par d'autres processus. L'acquisition d'une mémoire immunitaire peut, par exemple, créer une hétérogénéité dans la population. Tous les hôtes n'ont pas souffert des mêmes parasites et n'ont donc pas le même répertoire de défenses immunitaires. Cette hétérogénéité immunitaire est elle-même une variable dynamique du système. Dans ce cas, il est donc nécessaire de coupler le modèle d'évolution du parasite à un modèle permettant de suivre les changements du statut immunitaire des hôtes (Boni et coll., 2006). Mais cette

hétérogénéité de la population hôte peut aussi être génétique. Dans ce cas, il est nécessaire de formaliser l'évolution des parasites et la coévolution de leurs hôtes.

5. Modélisation de la coévolution hôte-parasite

On distingue deux grands types de scénarios coévolutifs. Dans le premiers cas, il n'existe pas d'interactions spécifiques entre les hôtes et les parasites. Par exemple, la souche la plus virulente sur un hôte sensible est aussi la souche la plus virulente sur un hôte résistant. Dans le deuxième cas, les conséquences de l'infection dépendent fortement de l'interaction entre les génotypes de l'hôte et du parasite (on parle d'interaction génotype par génotype). Il n'y a alors pas de parasite intrinsèquement virulent: la virulence est mesurée relativement au type d'hôte infecté. L'absence ou la présence de spécificité a des implications importantes sur la dynamique de la coévolution, mais aussi sur la manière de modéliser cette coévolution.

Envisageons ici une situation en l'absence de spécificité. Considérons, par exemple, que l'efficacité du système immunitaire varie selon les hôtes (c'est donc le caractère sous sélection chez les hôtes) et que l'investissement dans un système immunitaire efficace a des conséquences négatives sur le taux de reproduction de l'hôte (il y a un compromis évolutif entre l'investissement dans la défense contre les parasites et la reproduction). Dans ce modèle, on suppose comme précédemment que la virulence des parasites (toujours comprise comme mortalité supplémentaire de l'hôte due à l'infection) peut évoluer et qu'il y a une relation positive entre transmission et virulence. Le modèle épidémiologique est le même que dans les paragraphes précédents, à savoir un modèle de type *SIS*.

L'analyse du modèle (van Baalen 1998) montre que lorsque les populations d'hôtes et de parasites coévoluent, elles peuvent atteindre différents équilibres, appelés stratégies coévolutivement stables ou CoESS (*CoEvolutionary Stable Strategy*). Une de ces CoESS correspond au cas idyllique où les hôtes n'investissent pas dans leur système immunitaire et où les parasites sont quasi-avirulents. Dans l'autre CoESS, les hôtes ont un système immunitaire efficace mais très coûteux et les parasites sont virulents. Il existe une gamme de paramètres et de conditions initiales où ces deux CoESS sont stables en même temps; une perturbation peut alors faire passer d'un équilibre à l'autre. Bien que le modèle soit trop simple pour faire des prédictions quantitatives, il est intéressant de noter que certaines politiques de santé publique pourraient provoquer une telle bi-stabilité et avoir d'importantes conséquences sur la virulence des parasites.

6. Perspectives

Le champ de l'épidémiologie évolutive est large. Nous avons choisi de présenter des modèles qui, bien que simples, permettent de comprendre des patrons d'évolution observés dans la nature et de corriger des prédictions verbales parfois erronées. Cependant, ces modèles comprennent nombre d'hypothèses simplificatrices et certains des aspects que nous allons évoquer pourraient remplir à eux seuls plus d'un livre.

6.1 Coévolution avec spécificité

Nous avons détaillé dans le paragraphe précédent un modèle de coévolution sans spécificité. Arrêtons-nous brièvement sur les interactions avec spécificité de type gène-pour-gène (GFG). L'analyse de tels modèles est bien différente de l'approche de dynamique adaptative présentée dans l'encadré 4. Prenons par exemple le cas simple de la compétition entre deux souches d'hôtes et deux souches de parasites. On étudie les fréquences de chaque type d'hôte et de chaque type de parasite dans la population. Dans le cadre du modèle GFG, on suppose que l'interaction entre génotypes est stricte : un parasite i ne peut infecter qu'un hôte de type i . On parle alors de sélection fréquence-dépendante négative : quand l'hôte 1 domine la population des hôtes, le parasite de type 1 est favorisé dans la population de parasites (puisqu'il peut infecter un plus grand nombre d'hôtes que le parasite 2) et augmente donc en fréquence. Par la suite, comme ce parasite 1 nuit à l'hôte 1, la fréquence de celui-ci décroît. À cause de la coévolution, un hôte fréquent est donc amené à diminuer en fréquence (d'où l'adjectif « négative » pour qualifier la dépendance à la fréquence de l'intensité de sélection). Ainsi, il n'existe pas dans ce système de stratégie évolutivement stable et les différentes souches d'hôtes et de parasites coexistent. Ceci complique l'analyse : il est difficile de tenir compte à la fois de l'évolution des fréquences de chaque génotype et de l'épidémiologie de la maladie qui fait varier les effectifs. Ainsi, la plupart des modèles de coévolution avec spécificité simplifient la dynamique épidémiologique, en supposant que les populations d'hôtes et de parasites sont de taille constante. Le développement de l'épidémiologie coévolutive (permettant de suivre les variations de fréquences des différents génotypes, mais aussi des densités totales des hôtes et des parasites) constitue une perspective intéressante.

6.2 Dynamique spatiale

Nous n'avons pas encore évoqué la structure spatiale de la population. Les modèles analysés ci-dessus supposent en effet que les populations considérées soient homogènes et « bien mélangées ». La structure spatiale de la population peut cependant influencer l'évolution du système. Des études d'évolution de la virulence sur des grilles (*lattice*, en anglais) ont montré l'importance de l'échelle spatiale de la transmission de la maladie. Dans ces modèles (Boots et Sasaki 1999), les hôtes sont répartis sur un espace discret (une grille) et la transmission de la maladie se fait soit localement, aux voisins, soit à distance. Les auteurs montrent que la virulence évolutivement stable du parasite augmente quand la proportion d'infections à distance augmente. En effet, si l'infection n'a lieu que localement (un individu infecté ne peut infecter que ses voisins les plus proches), un parasite très virulent, ayant tué ses voisins, va rapidement se retrouver isolé. Le parasite très virulent ne peut alors pas être transmis et les parasites moins virulents sont sélectionnés. Au contraire, si une partie de l'infection se fait à distance, le parasite peut se permettre d'être plus virulent, puisqu'il peut plus facilement se déplacer et échapper aux « trous » locaux causés par la mort d'individus infectés. La structure spatiale de la population a donc des effets majeurs sur l'évolution des parasites. Sans entrer dans les détails, notons aussi que la structuration spatiale peut affecter fortement la dynamique de la coévolution entre les parasites et leurs hôtes (Thompson 1994, Gandon et coll. 1996, Nuismer et coll. 2000).

6.3 Gestion de la virulence

Une application directe des modèles d'épidémiologie évolutive concerne la gestion de la virulence. On a vu avec l'exemple de la vaccination que des politiques de santé publique peuvent avoir d'importants effets sur l'évolution de la virulence des parasites. Le bien de l'individu (être soigné et guérir) peut entrer en conflit avec le bien de la population (éviter l'augmentation de la virulence des parasites). Les modèles théoriques, correctement paramétrés, peuvent permettre de générer des prédictions quantitatives et être un outil de santé publique. En pratique, la limite principale de cette approche réside dans l'accès aux informations permettant de paramétrer ces modèles. Si les données permettant de paramétrer les modèles épidémiologiques (*e.g.* estimation des taux de transmission et de guérison permettant de déterminer le R_0) sont abondantes, celles permettant de paramétrer les modèles évolutifs (*e.g.* compromis entre virulence et transmission permettant de déterminer le \mathcal{R}_0) sont bien plus difficiles à obtenir. En particulier, les expériences nécessaires à l'obtention de telles données sur les maladies infec-

ieuses humaines posent des problèmes éthiques souvent insurmontables. Enfin, la méthode de dynamique adaptative utilisée pour formaliser l'évolution ne s'intéresse qu'aux équilibres évolutifs, et donc aux conséquences à très long terme. Dans ce cadre théorique, dynamiques épidémiologique et évolutive sont découplées dans le temps. Pourtant, dans certains cas, la dynamique évolutive peut être très rapide et il devient nécessaire de suivre simultanément l'épidémiologie et l'évolution des parasites (cf. Chapitre 11). Ce formalisme se rapproche davantage de la génétique des populations plus classique et permet, en particulier, de prédire à quelle vitesse (et pas seulement dans quelle direction) un trait comme la virulence va évoluer (Day et Proulx 2004, Day et Gandon 2006). Ce formalisme est donc bien plus approprié pour évaluer les conséquences à court et long terme de différentes politiques de santé publique (Gandon et Day 2007).

À RETENIR

- La théorie permet de clarifier, et parfois de corriger, des arguments verbaux nécessairement limités.
- Elle permet aussi de générer des prédictions testables expérimentalement, à condition d'avoir suffisamment de données pour faire des modèles explicites.
- Le devenir évolutif d'un système hôtes-parasites dépend fortement de son épidémiologie: les résultats diffèrent par exemple si le parasite peut infecter plusieurs types d'hôtes (cf. § 4.3), s'il peut réinfecter un hôte déjà infecté par une autre souche (cf. § 4.2). D'où l'importance de bien décrire l'épidémiologie du système d'étude avant d'en étudier l'évolution.
- L'épidémiologie évolutive met en évidence des dilemmes: certaines mesures de santé publique peuvent être bénéfiques à court terme et défavorables à long terme.

QUESTIONS DE DISCUSSION

- Quelles différences y a-t-il entre le R_0 et le \mathcal{R}_0 ?
- Pourquoi, et dans quelles conditions, l'évolution ne maximise pas le R_0 ?
- Comment l'évolution peut influencer la dynamique évolutive, et réciproquement?
- Quelles sont les données qu'il est nécessaire d'obtenir pour déterminer le R_0 , et comment obtenir ces données?
- Quelles sont les données qu'il est nécessaire d'obtenir pour déterminer le \mathcal{R}_0 , et comment obtenir ces données?

LECTURES POUR ALLER PLUS LOIN

Livres sur l'épidémiologie

– **Anderson, R. M., et May, R. M. (1991).** *Infectious diseases of humans*. Oxford University Press.

Livre de référence en épidémiologie, il porte sur la dynamique épidémiologique de pathogènes humains. Il y a très peu de liens avec l'évolution des parasites et encore moins sur la coévolution.

– **Diekmann, O., et Heesterbeek, J. A. P. (2000).** *Mathematical Epidemiology of Infectious diseases: Model building, Analysis and Interpretation*. Wiley & Sons Ltd. Autre ouvrage de référence en épidémiologie (pas d'évolution).

Livres sur l'évolution des parasites

– **Stearns, S. C., et Koella, J.C. (2007).** *Evolution in Health and Disease*. 2nd édition. Oxford University Press.

Certains chapitres abordent la question de l'évolution du parasite, mais sans homogénéité entre les chapitres dans le formalisme. La coévolution avec spécificité n'est pas traitée.

– **Dieckmann, U., Metz, J. A. J., Sabelis, M. W., et Sigmund, K. (2002).** *Adaptive dynamics of Infectious Diseases*. Cambridge University Press.

C'est un ouvrage de référence en épidémiologie évolutive; certains chapitres abordent le thème de la coévolution.

– **Frank, S. A. (2002).** *Immunology and evolution of infectious disease*. Princeton University Press.

Ce livre traite de l'interaction entre les parasites et le système immunitaire, mais ne propose pas d'analyse formelle de ces interactions.

– **Nowak, M. A., et May, R. M. (2000).** *Virus Dynamics*. Oxford University Press.

Ce livre mêle une analyse de la dynamique démographique et évolutive des virus, et en particulier HIV, mais uniquement à l'intérieur de leur hôte.

Articles

– **van Baalen, M., et Sabelis, M. W. (1995).** The dynamics of multiple infection and the evolution of virulence. *American Naturalist* **146**: 881-910.

– **Frank, S. A. (1996).** Models of parasite virulence. *Quarterly Review of Biology* **71**: 37-78.

– **Ebert, D., et Mangin, K. L. (1997).** The influence of host demography on the evolution of virulence of a microsporidian gut parasite. *Evolution* **51**: 1828-1837.

– **Gandon, S., Mackinnon, M. J., Nee, S., et Read, A. F. (2001).** Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature* **414**: 751-756.

– **Gandon, S., Mackinnon, M. J., Nee, S., et Read, A. F. (2003).** Imperfect vaccination: some epidemiological and evolutionary consequences. *Proceedings of the Royal Society of London, Série B* **270**: 1129-1136.

– **Day, T., et Proulx, S. R. (2004).** A quantitative-genetic theory of virulence evolution. *American Naturalist* **163**: E40-E63.

Glossaire

Dérive antigénique (*drift*): ensemble de petits changements de séquence du virus induits par mutations; événements fréquents permettant au virus de contourner (au moins partiellement) les défenses immunitaires de l'hôte.

Réarrangement (*sbift*): changement majeur de la séquence du virus par recombinaison de différents segments du virus suite à une coinfection; événement rare qui provoque la formation d'un nouveau sous-type avec de nouvelles propriétés phénotypiques (antigénicité, virulence, transmission).

Transmission horizontale: se dit d'une transmission de parasite entre individus de même génération ou contemporains.

Transmission verticale: se dit d'une transmission de parasite des parents à leur progéniture.

Transmission directe: se dit d'une transmission de parasite ayant lieu par contact direct entre individus infectés.

Transmission indirecte: se dit d'une transmission de parasite se faisant indirectement, *via* des parasites libres, ou *via* un vecteur.

Taux reproductif de base R_0 : paramètre composite clé en épidémiologie (sans dimension): sa valeur indique un potentiel d'épidémie. L'épidémie sera d'autant plus probable et grande que R_0 est de valeur élevée. Dans un modèle déterministe, il ne peut pas y avoir d'épidémie quand $R_0 \leq 1$.

Pléiotropie: un gène est dit pléiotrope quand il influence plusieurs traits phénotypiques.

Références

- Alizon, S., et van Baalen, M. (2005). Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *American Naturalist* 165 : E155–E167.
- Anderson, R.M., et May, R.M. (1982). Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology* 85 : 411–426.
- Andersson, D.I. (2006). The biological cost of mutational antibiotic resistance : any practical conclusions? *Current Opinion in Microbiology* 9 : 461–465.
- André, J.-B., Ferdy, J.-B., et Godelle B. (2003). Within-host parasite dynamics, emerging trade-off, and evolution of virulence with immune system. *Evolution* 57 : 1489–1497.
- Antia, R., Levin, B. R., et May, R. M. (1994). Within-host population dynamics and the evolution and maintenance of microparasite viru-

- lence. *American Naturalist* 144: 457–472.
- Boni, M.F., Gog, J.R., Andreasen, V., et Feldman, M.W. (2006). Epidemic dynamics and antigenic evolution in a single season of influenza A. *Proceedings of the Royal Society of London, Série B* 273: 1307–1316.
- Boots, M., et Sasaki, A. (1999). «Small worlds» and the evolution of virulence: infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society of London, Série B* 266: 1933–1938.
- Combes, (1995). *Interactions durables: écologie et évolution du parasitisme*. Masson, Paris.
- Day T., et Proulx S.R. (2004). A general theory for the evolutionary dynamics of virulence. *American Naturalist* 163: E40–E63.
- Day, T., et Gandon, S. (2007). Applying population-genetic models in theoretical evolutionary epidemiology. *Ecology Letters* 10: 876–888.
- Débarre, F. (2007). *Epidémiologie et évolution des pharmacorésistances: un modèle spatial*. Mémoire de Master 2. Université Paris 6, Paris, France.
- Dieckmann, U., Metz, J.A.J., Sabelis, M.W., et Sigmund, K. (1999). *Adaptive dynamics of infectious diseases: in pursuit of virulence management*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K.
- Doherty, P.C., Turner, S.J., Webby, R.G., et Thomas, P.G. (2006). Influenza and the challenge for immunology. *Nature Immunology* 7: 449–455.
- Ewald, P. (1994). *Evolution of Infectious Disease*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Fenner, F., et Fantini, B. (1999). *Biological control of vertebrate pests: the history of myxomatosis; a experiment in evolution*. CABI Publishing. Wallingford UK.
- Ferguson, N., Cummings, D., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S., et Burke, D. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437: 209–214.
- Ferguson, N., Cummings, D., Fraser, C., Cajka, J. C., Cooley, P. C., et Burke, D. S. (2006). Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 442: 448–452.
- Frank, S.A. (1996). Models of parasite virulence. *Quarterly Review of Biology* 71: 37–78.
- Gandon, S. (2004). Evolution of multihost parasites. *Evolution* 58: 455–469.
- Gandon, S., et Day, T. (2007). The evolutionary epidemiology of vaccination. *Journal of the Royal Society Interface* 4: 803–817.
- Gandon, S., Jansen, V.A.A., et van Baalen, M. (2001a). Host life history and the evolution of parasite virulence. *Evolution* 55: 1056–1062.
- Gandon, S., Mackinnon, M.J., Nee, S., et Read, A.F. (2001b). Imperfect

- vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature* 414: 751-756.
- Gandon, S., Capowiez, Y., Dubois, Y., Michalakis, Y. et Olivieri, I. (1996). Local adaptation and gene-for-gene coevolution in a metapopulation model. *Proceedings of the Royal Society of London Biological Sciences* 263: 1003-1009. *Nature* 414: 751-756.
- Heymann, D.L. (2006). Resistance to anti-infective drugs and the threat to public health. *Cell* 124: 671-675.
- Kao, R.R. (2002). The role of mathematical modelling in the control of the 2001 FMD epidemic in the UK. *Trends in Microbiology* 10: 279-286.
- Kermack, W.O., et McKendrick, A.G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London, Série A* 115: 700-721.
- Larder, B.A., et Kemp, S.D. (1989). Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 246: 1155-1158
- Levin, S.A., et Pimentel, D. (1981). Selection of intermediate rates of increase in parasite-host systems. *American Naturalist* 117: 308-315
- Mackinnon, M.J., et Read, A.F. (2003). The effects of host immunity on virulence-transmissibility relationships in the rodent malaria *Plasmodium chabaudi*. *Parasitology* 126: 103-112.
- Mackinnon, M.J., et Read, A.F. (2004). Virulence in malaria: an evolutionary viewpoint. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Biological Sciences* 359: 965-986.
- May, R.M., et Nowak, M.A. (1994). Superinfection and the Evolution of Parasite Virulence. *Proceedings of the Royal Society of London, Série B* 255: 81-89
- Nuismer, S.L., Thompson, J.N., et Gomulkiewicz, R. (2000). Coevolutionary clines across selection mosaics. *Evolution* 54: 1102-15.
- Ross, R. (1908). *Report on the prevention of malaria in Mauritius*. London.
- Roughgarden, J. (1979). *Theory of Population Genetics and Evolutionary Ecology: An introduction*. MacMillan Ltd., New-York.
- Thompson, J.N. (1994). *The Coevolutionary Process*. University of Chicago Press, Chicago.
- van Baalen M., et Sabelis, M.W. (1995). The dynamics of multiple infection and the evolution of virulence. *American Naturalist* 146: 881-910.
- van Baalen, M. (1998). Coevolution of recovery ability and virulence. *Proceedings of the Royal Society of London, Série B* 265: 317-325.