



Florence DÉBARRE

Épidémiologie et évolution des pharmacorésistances

Un modèle spatial

Rapport de Stage de M2 du Master SDUEE, spécialité EBE

Effectué à l'UMR CNRS-IRD 2724 de l'IRD de Montpellier

Sous la direction de Dr. Sylvain Gandon

Co-encadré par Dr. Thomas Lenormand

Soutenu le 18 juin 2007

*C'est en tout cas seulement dans cette frange étroite de quelques mètres de largeur qu'il sera éventuellement possible de recueillir en mai-juin 1981, à l'état de chenilles ou de chrysalides, de nouveaux spécimens de C_N , et de résoudre ainsi définitivement l'énigme de la double hybridation chez *Coscinoscera*.*

GEORGES PÉREC, Distribution spatio-temporelle de *Coscinoscera Vistoria*, *Coscinoscera tigrata carpenteri*, *Coscinoscera punctata Barton* et *Coscinoscera nigrostriata* d'Iputupi, in *Cantatrix sopranica* L.

La grippe, ça dure huit jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien.

RAYMOND DEVOS

Remerciements

Je remercie les membres de l'unité "Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses" (GEMI), dirigée par François Renaud, de m'avoir accueillie, et en particulier ceux de l'équipe "Évolution Théorique et Expérimentale" de Yannis Michalakis.

Merci aussi aux membres des "Dog Cancer Club" et "Club Biologie Théorique" pour leurs discussions utiles.

Je remercie aussi Thomas Lenormand et Mark Kirkpatrick d'avoir pris le temps de se pencher sur mon travail, et pour leurs conseils, et enfin *last but not least*, merci à Sylvain Gandon, mon maître de stage et futur directeur de thèse, pour son attention et sa patience.

Table des matières

1	Introduction	1
2	Modèles et méthodes	4
2.1	Le modèle épidémiologique : SIS	4
2.2	La composante spatiale du modèle	6
2.2.1	Le modèle discret	6
2.2.2	Approximation de diffusion et modèle continu	7
2.3	Le modèle complet	9
2.4	Implémentation informatique	11
3	Résultats	11
3.1	Résultats analytiques	11
3.1.1	Distribution spatiale de chaque souche seule	11
3.1.2	Distribution spatiale des deux souches en milieu infini	14
3.1.3	Invasion réciproque en milieu semi-infini	14
3.1.4	Invasion réciproque en milieu fini	18
3.1.5	Bilan : qui gagne?	20
3.2	Résultats des simulations en espace discret	22
4	Discussion et Conclusion	24
4.1	Bilan	24
4.2	Quelques limites du modèle...	26
4.2.1	l'environnement	26
4.2.2	le modèle épidémiologique	27
4.2.3	le modèle de migration	28
4.3	... qui nous donnent des perspectives	30
	Références	31

1 Introduction

L'émergence et la propagation de germes résistant aux traitements antimicrobiens est une question préoccupante (WHO, 2002). Presque tous les microbes pour lesquels il existe un traitement ont développé des formes de résistance (Heymann, 2006).

Même si l'on peut comme certains auteurs comparer l'utilisation d'antibiotiques au cours du XX^e siècle, et l'émergence de parasites résistants qui a suivi, à une expérience évolutive grandeur nature (Andersson and Levin, 1999), la question est de savoir si cette tendance peut être renversée. Les conséquences de la propagation de résistance aux traitements, tant en termes de santé publique que d'économie et de développement, sont en effet loin d'être négligeables (WHO, 2001).

Le lien de causalité entre utilisation de traitements et l'émergence de parasites résistants est admis. En revanche, les études manquent pour estimer le risque d'émergence de résistance en fonction des pratiques de santé publique (Guillemot, 1999). Les patrons d'utilisation des traitements semblent jouer un rôle particulier (Goossens *et al.*, 2005). Beaucoup d'auteurs ont étudié l'effet de variations temporelles de traitements (voir par exemple Bonhoeffer, 2002). Mais on peut aussi se demander si la variation spatiale d'application du traitement peut limiter l'apparition et la propagation de parasites résistants. La propagation de parasites résistants dans un milieu traité de manière hétérogène a déjà été testée expérimentalement. Par exemple, dans une étude (citée par Smith *et al.* (2006)) menée en Tanzanie sur la malaria, Clyde and Shute (1957) ont pu observer la propagation de *Plasmodium falciparum* résistant au traitement à des villages non traités, situés à proximité de villages traités.

La modélisation mathématique a déjà fait ses preuves dans d'autres contextes épidémiologiques (voir Kao (2002) pour le rôle des modèles mathématiques dans le contrôle de l'épidémie de fièvre aphteuse en 2001 au Royaume-Uni ; ou encore la revue de Smith (2003) pour le rôle des modèles dans la surveillance de la grippe). Nous utilisons ainsi une approche théorique pour modéliser l'émergence de parasites résistants, dans un contexte spatialement explicite.

Nous pouvons nous appuyer sur une littérature riche et abondante : l'étude des phénomènes dynamiques et évolutifs dans un contexte spatial intéresse en effet depuis longtemps les théoriciens. Dès 1937, Fisher (1937) propose un modèle de propagation de

gènes avantageux dans une population. Fisher fait appel au formalisme de la Physique, et utilise l'équation de diffusion, qu'il couple à un modèle simple de sélection. L'article consiste ensuite en la résolution de l'équation aux dérivées partielles (EDP) obtenue, et en la détermination d'une vitesse critique. Parmi les nombreux développements théoriques que cette étude a inspirés, deux grandes catégories nous intéressent.

La première, en génétique des populations, concerne les clines de fréquences d'allèles (Slatkin, 1973; Endler, 1973; Nagylaki, 1975; Mallet and Barton, 1989; Gavrilets, 1997). Il s'agit d'étudier la maintenance d'un polymorphisme, sous un équilibre entre diffusion et sélection. Le cline est provoqué soit par une variation de la pression de sélection, soit par la rencontre de populations autrefois isolées. Dans le premier cas, la variation peut être discontinue, en marche d'escalier (Slatkin, 1973; Nagylaki, 1975), graduelle (Endler, 1973) ou mixte (May *et al.*, 1975) (voir la figure 1). Dans le second cas, la sélection est

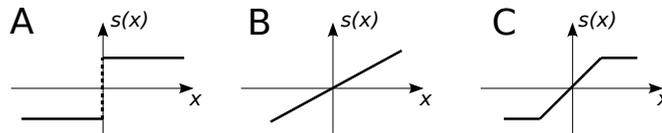


Fig. 1: Différentes approches pour modéliser l'hétérogénéité de l'environnement, en termes de variation de l'intensité de la sélection selon la position : **A** : Slatkin (1973); Nagylaki (1975), **B** : Endler (1973), **C** : (May *et al.*, 1975)

constante, mais la fixation de chacun des allèles est un équilibre stable. Le cline est dû à l'interaction entre deux populations, situées chacune à une extrémité de l'environnement, et ayant fixé des allèles différents.

Quelque soit l'origine du cline, ces modèles présentent nombre d'hypothèses simplificatrices. La sélection y est faible (pour avoir des formules linéaires) et l'effectif total de la population est considéré constant. Seules les variations de fréquences sont étudiées.

Il existe cependant des modèles de propagation spatiale remettant en cause l'hypothèse d'effectif constant (Pease *et al.*, 1989; Kirkpatrick and Barton, 1997; Garcia-Ramos and Kirkpatrick, 1997). En particulier, Pease *et al.* (1989) étudient l'adaptation d'une population à un environnement changeant, et Kirkpatrick and Barton (1997) s'intéressent à l'aire de répartition d'une espèce le long d'un gradient environnemental. Ces modèles d'adaptation sur des traits continus considèrent des modèles démographiques particu-

liers.

Une autre grande catégorie de modèles spatialement explicites dérive du modèle de Fisher (1937) et de ceux de Skellam (1951) : ce sont les modèles démographiques, en dynamique des populations. Parmi eux, les études s'intéressant aux vagues d'épidémies (*epidemic waves*) (Diekmann and Heesterbeek, 2000; Murray, 2001; Medlock and Kot, 2003; Bacaër and Sokhna, 2005; Ruan, 2006), et qui cherchent principalement à déterminer la vitesse du front d'onde.

Les modèles dans la lignée de celui de Fisher considèrent un environnement spatialement continu. Mais ils ne sont pas représentatifs de la diversité des modèles spatiaux. On peut en effet aussi considérer que l'espace est discret, et étudier des modèles en stepping stone, ou bien des modèles avec dispersion à distance (*long-range dispersion*) (Hastings, 1995; Hastings and Gavrillets, 1999); mais aussi des modèles en métapopulation (Sattenspiel and Dietz, 1995; Hess, 1996; Hufnagel *et al.*, 2004) voire même en réseau (Dezso and Barabasi, 2002), ou, plus anecdotiquement, en métapopulation de populations continues (Bluyss, 2005). La figure 2 illustre ces différentes conceptions de l'espace. Dans ce

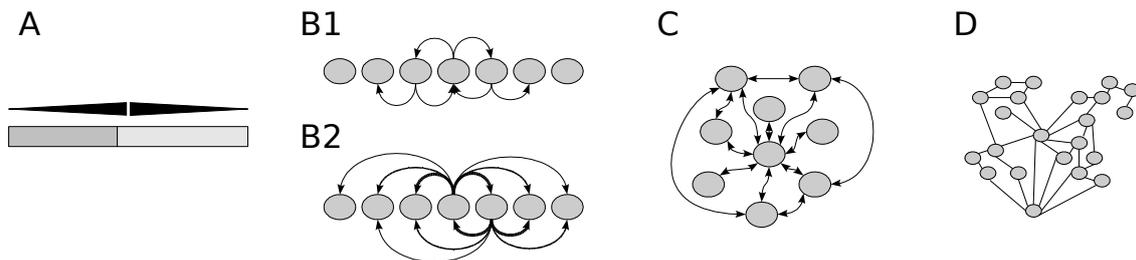


Fig. 2: Différentes visions de l'espace. **A** : espace continu, diffusion. **B,C,D** : espace discret. **B** : environnement spatialement explicite, **B1** : stepping stone, **B2** : migration à distance; **C** : métapopulation; **D** : réseau.

rapport, on s'intéresse à des modèles spatialement explicites, continus et discrets, avec dispersion à distance (figure 2 A et B).

Nous pensons que notre approche est nouvelle : nous nous inspirons des modèles de diffusion en génétique des populations, mais y ajoutons une composante démographique ; cette démographie est particulière, puisqu'il s'agit d'une croissance due à une épidémie. Nous considérons le devenir évolutif – plus que l'aspect dynamique – de la compétition

entre deux souches de parasites, dans un environnement hétérogène.

En plus d'être à l'interface entre épidémiologie évolutive et génétique des populations, nous pensons que notre travail peut avoir des implications en termes de santé publique, pour une meilleure utilisation des traitements dans le cadre de la lutte contre les pharmacorésistances.

2 Modèles et méthodes

Le modèle contient une composante épidémiologique et une composante spatiale, que nous allons étudier séparément.

2.1 Le modèle épidémiologique : SIS

Pour que l'analyse mathématique du modèle soit possible, nous avons choisi un modèle simple et classique, le modèle SIS. L'épidémie est modélisée du point de vue du statut infectieux des hôtes. Les parasites n'apparaissent pas en tant que tels. Les hôtes peuvent être "sains" (S), c'est-à-dire potentiellement infectables, ou bien "infectés" (I_i) et infectieux. Deux souches de parasites (1 et 2) circulent dans la population, et chaque hôte ne peut être infecté que par une souche. L'indice i de I_i indique donc quelle souche est responsable de l'infection. L'infection se fait selon une loi d'action de masse, avec un taux de transmission β_i . Les hôtes qui guérissent – à taux γ_i – redeviennent immédiatement sains (il n'y a pas d'immunité). Voir la figure 3 pour une illustration du modèle.

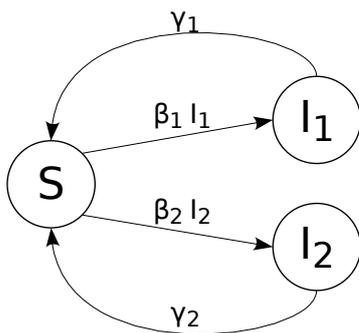


Fig. 3: Le modèle épidémiologique : un modèle à compartiments. Les N hôtes sont soit infectés (I_1 et I_2), soit non infectés et sains (S). La "population" qui nous intéresse par la suite est l'ensemble des infectés ($I = I_1 + I_2$), dont l'effectif varie, et on étudiera parmi eux la proportion d'hôtes infectés par la souche résistante ($p = I_2/(I_1 + I_2)$).

La souche 1 est sensible au traitement, et la souche 2 résistante. Le traitement affecte donc les paramètres épidémiologiques de la souche 1, mais pas ceux de la souche 2.

Nous supposons par ailleurs que la résistance a un coût : en l'absence de traitement, les paramètres de la souche 2 diffèrent de ceux de la souche 1 (voir la table 1 et la figure 5).

	Traité	Non traité
Souche 1	$\alpha_\beta \beta_1$	β_1
	$\alpha_\gamma \gamma_1$	γ_1
Souche 2	β_2	β_2
	γ_2	γ_2

Tab. 1: Paramètres épidémiologiques de chaque souche selon l'environnement. Le traitement n'affecte que la souche sensible.

Notons qu'il n'y a pas de mécanisme générant *de novo* de la résistance : celle-ci ne peut être que transmise. On considère uniquement la compétition entre les deux souches de parasites. Cette situation correspond à l'absence de mutation dans les modèles de génétique des populations.

On considère de plus que l'effectif total des hôtes est constant : $N = S + I_1 + I_2 = \text{cst.}$ Ainsi l'effectif des hôtes sains se déduit de ceux des infectés : $S = N - I_1 - I_2$. La figure 3 se traduit alors en le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial I_1}{\partial t} = \beta_1 I_1 (N - I_1 - I_2) - \gamma_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} = \beta_2 I_2 (N - I_1 - I_2) - \gamma_2 I_2 \end{cases} \quad (1)$$

La "population" qui nous intéressera par la suite est celle des hôtes infectés, $I = I_1 + I_2$, dont l'effectif varie au cours du temps et dans l'espace.

En notant $R_0^i = N\beta_i/\gamma_i$, le nombre reproductif de base de la souche i , on peut rapidement étudier les équilibres du système 1. Ces différents équilibres et leur stabilité sont regroupés table 2.

\mathbf{l}_1	\mathbf{l}_2	stable si . . .
0	0	$R_0^1 < 1$ et $R_0^2 < 1$
$N(1 - 1/R_0^1)$	0	$R_0^1 > 1$ et $R_0^2 < R_0^1$
0	$N(1 - 1/R_0^2)$	$R_0^2 > 1$ et $R_0^1 < R_0^2$

Tab. 2: Les équilibres du modèle SIS à deux souches et leur condition de stabilité

2.2 La composante spatiale du modèle

On considère un environnement en une dimension (par exemple un habitat linéaire). Les hôtes peuvent migrer le long de cet environnement. Comme illustré figure 4, la partie gauche de l'environnement ($x < 0$), de largeur A , est traitée, tandis que la partie droite ($x > 0$), de largeur B , n'est pas traitée. On s'intéressera à des versions infinies ($A = B = +\infty$) ou bornées (A et/ou B fini) de l'environnement. Seules des variations discontinues de l'environnement, en marche d'escalier (*step changes*) seront étudiées.

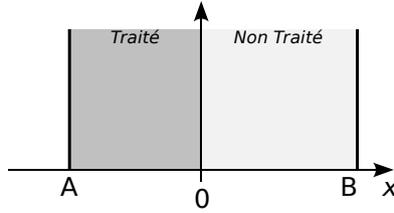


Fig. 4: L'environnement et les zones de traitement. Ici comme dans toutes les figures, la zone de traitement est à gauche (*i.e.* pour $x < 0$) et représentée en gris foncé. L'effet du traitement sur les paramètres épidémiologiques est récapitulé dans la table 1. Quand A et B sont finis, cette configuration correspond aussi à un environnement périodique, avec des zones de largeur $2A$ et $2B$ (Roughgarden, 1979).

2.2.1 Le modèle discret

L'espace est divisé en n sous-populations alignées sur un segment, et reliées par migration. On note $X(i, t)$ la densité en hôtes au statut X ($X = S, I_1, I_2$) dans la population i au temps t , et $m(i, j)$ la probabilité de migrer de la population i à la population j par unité de temps – indépendante du statut épidémiologique de l'hôte. On a alors

$$X(i, t + \Delta t) = X(i, t) + \sum_{j=1}^n X(j, t) m(j, i) \Delta t - \sum_{j=1}^n X(i, t) m(i, j) \Delta t$$

le second terme correspondant aux immigrations, et le troisième aux émigrations. Comme m est une distribution de probabilités, on a

$$\forall (i, j) \in \{1, \dots, n\}, \quad 0 \leq m(i, j) \leq 1 \quad \text{et} \quad \sum_{i=1}^n m(i, j) = \sum_{j=1}^n m(i, j) = 1$$

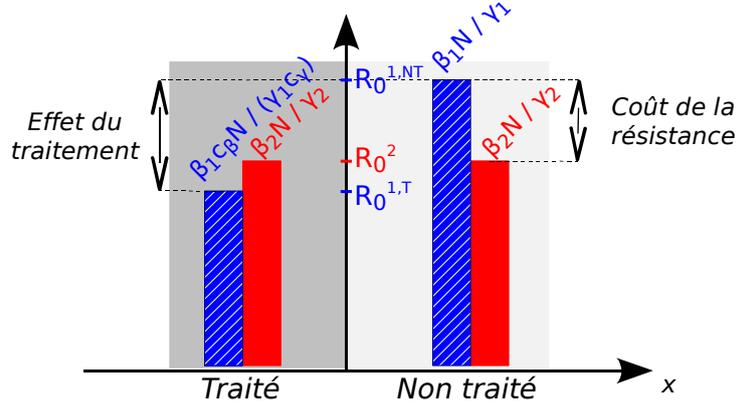


Fig. 5: Effet de l’environnement sur les paramètres épidémiologiques. La souche sensible (1) est représentée en bleu rayé, la souche résistance (2) en rouge. On suppose que $R_0^{1,NT} > R_0^2 > 1$ et que $R_0^2 > R_0^{1,T}$. L’acquisition de la résistance au traitement pour la souche résistante, ainsi que le traitement de la souche sensible, diminuent leur nombre reproductif de base par rapport à la souche sensible non traitée. En milieu traité, sans migration, la souche résistante remplace la souche sensible. L’effet du traitement, et le coût de la résistance, touchent à la fois le taux de transmission et le taux de guérison ; ici seul le quotient des deux est présenté, mais on verra plus tard (figure 14) que leur valeur joue aussi un rôle.

et on appellera m le “kernel de migration”.

Lorsque Δt tend vers 0,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{X(i, t + \Delta t) - X(i, t)}{\Delta t} = \frac{\partial X(i, t)}{\partial t} = \sum_{j=1}^n X(j, t) m(i, j) - X(i, t) \quad (2)$$

On suppose de plus que la migration est symétrique, et uniquement fonction de la distance, ce qui se traduit ainsi (avec un léger abus de notation) :

$$m(i, j) = m(j, i) \quad m(i, j) = m(i - j)$$

2.2.2 Approximation de diffusion et modèle continu

Le modèle discret spatialement présenté précédemment est utile pour les simulations, mais n’est pas aisément analysable. L’approximation de diffusion permet d’en dériver une version continue spatialement (Turchin, 1998; Murray, 2001).

On note $X(x, t)$ la densité d’hôtes X au temps t et à la position x . Le modèle discret 2

devient alors

$$\frac{\partial X(x, t)}{\partial t} = \int_{\Omega} X(x - \varepsilon, t) m(\varepsilon) d\varepsilon - X(x, t) \quad (3)$$

En notant $\Gamma(\varepsilon, x, t) = X(x, t) m(\varepsilon)$, et en effectuant un développement de Taylor à l'ordre 2, on a

$$\Gamma(\varepsilon, x - \varepsilon, t) \simeq \Gamma(\varepsilon, x, t) - \varepsilon \frac{\partial \Gamma}{\partial x}(\varepsilon, x, t) + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 \Gamma}{\partial x^2}(\varepsilon, x, t)$$

et alors

$$\frac{\partial X}{\partial t} \simeq \int_{\Omega} \left(X(x, t) m(\varepsilon) - \varepsilon \frac{\partial X}{\partial x}(x, t) m(\varepsilon) + \frac{\varepsilon^2}{2} \frac{\partial^2 X}{\partial x^2}(x, t) m(\varepsilon) \right) d\varepsilon - X(x, t)$$

Comme on a par ailleurs

$$\int_{\Omega} m(\varepsilon) d\varepsilon = 1 \quad ; \quad \int_{\Omega} \varepsilon m(\varepsilon) d\varepsilon = 0 \quad ; \quad \int_{\Omega} \varepsilon^2 m(\varepsilon) d\varepsilon = \sigma^2$$

(le kernel est sans biais, et de variance σ^2), on obtient l'équation suivante pour décrire l'effet de la migration :

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 X}{\partial x^2} \quad (4)$$

qui est l'équation classique de diffusion.

Notons cependant que l'équation n'est rigoureusement exacte que pour une distribution telle que le seul moment non nul est le moment d'ordre 2 (une telle distribution fait intervenir des Deltas de Dirac, (Medlock and Kot, 2003)). Autrement, la forme de la distribution n'est pas prise en compte, seule sa variance compte. Certes, tous les moments impairs d'une distribution paire sont nuls, mais l'approximation de diffusion fait négliger les moments pairs supérieurs à 2. Certains auteurs ont étudié des équations de diffusion avec des dérivées partielles en x supérieures à 2 (Cohen and Murray, 1981), mais les mathématiques sous-jacentes sont plus complexes.

2.3 Le modèle complet

Si on regroupe les équations 1 et 4, on obtient le modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial I_1}{\partial t} = \beta_1 c_\beta(x) I_1 (N - I_1 - I_2) - \gamma_1 c_\gamma(x) I_1 + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I_1}{\partial x^2} \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} = \beta_2 I_2 (N - I_1 - I_2) - \gamma_2 I_2 + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I_2}{\partial x^2} \end{cases} \quad (5)$$

Pour simplifier les écritures, on note I_1 et I_2 au lieu de $I_1(x, t)$ et $I_2(x, t)$. L'équation pour les hôtes sains, S , se déduit des deux autres, puisque N est une constante. Notons que les hôtes sains migrent eux aussi, avec le même coefficient de migration que les hôtes infectés. c_β et c_γ , fonctions de x , représentent l'effet du traitement sur les paramètres épidémiologiques de la souche 1, et modélisent aussi la répartition du traitement dans l'espace :

$$c_\beta(x) = \begin{cases} \alpha_\beta & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x > 0 \end{cases} \quad ; \quad c_\gamma(x) = \begin{cases} \alpha_\gamma & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x > 0 \end{cases}$$

Si l'on pose, par analogie avec les taux de croissance et capacités biotiques,

$$\begin{aligned} r_i &= \beta_i N - \gamma_i & K_i &= N - \gamma_i / \beta_i \\ \alpha_r &= \frac{\beta_1 c_\beta N - \gamma_1 c_\gamma}{r_1} & \alpha_K &= \frac{N - \gamma_1 c_\gamma / (\beta_1 c_\beta)}{K_1} \end{aligned}$$

on peut réécrire le système 5 en

$$\begin{cases} \frac{\partial I_1}{\partial t} = r_1 g_r(x) I_1 \left(1 - \frac{I_1 + I_2}{K_1 g_K(x)} \right) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I_1}{\partial x^2} \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} = r_2 I_2 \left(1 - \frac{I_1 + I_2}{K_2} \right) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I_2}{\partial x^2} \end{cases} \quad (6)$$

où

$$g_r(x) = \begin{cases} \alpha_r & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x > 0 \end{cases} \quad ; \quad g_K(x) = \begin{cases} \alpha_K & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x > 0 \end{cases}$$

Enfin, pour renforcer l'analogie avec les modèles de clines déjà publiés (comme par exemple Nagylaki, 1975; May *et al.*, 1975; Pease *et al.*, 1989; Kirkpatrick and Barton, 1997), si l'on pose

$$p = \frac{I_2}{I_1 + I_2} \quad \text{et} \quad I = I_1 + I_2$$

on identifie les effets dûs à la densité de population des hôtes infectés (notre population de référence désormais), I , et ceux dûs à la proportion d'hôtes infectés par la souche résistante, p .

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial I}{\partial t} = I(1-p)r_1 g_r(x) \left(1 - \frac{I}{K_1 g_K(x)}\right) + I p r_2 \left(1 - \frac{I}{K_2}\right) \\ \quad + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} \\ \\ \frac{\partial p}{\partial t} = p(1-p) \overbrace{\left[r_2 \left(1 - \frac{I}{K_2}\right) - r_1 g_r(x) \left(1 - \frac{I}{K_1 g_K(x)}\right) \right]}^{s(x, I)} \\ \quad + \sigma^2 \frac{\partial p}{\partial x} \frac{\partial \ln I}{\partial x} + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \end{array} \right. \quad (7)$$

Pour la population totale infectée, I , on distingue, localement d'abord, les contributions de chaque souche à la croissance totale (premier et second termes), puis un terme de diffusion classique.

La proportion de résistance, p , est limitée non seulement par la valeur de p mais aussi par la valeur de I (premier et second termes dans l'équation de p). L'effet de la dispersion sur p est plus complexe. On distingue l'effet de la diffusion de p seul (dernier terme), et l'interaction entre changements spatiaux de densité et de fréquence (troisième terme).

Cette nouvelle formulation est intéressante, puisque l'effet de la variation d'effectif (I) est clairement identifié. Nous pouvons comparer notre modèle à ceux à effectif constant (comme en particulier le modèle de Nagylaki, 1975), qui s'écrivent :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = s g(x) p(1-p) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \quad (8)$$

où g modélise l'effet de l'environnement sur l'intensité de sélection s . On voit que dans notre modèle, l'équivalent de $s g(x)$ est le terme entre crochets dans l'expression de p de

l'équation 7. Ce terme dépend de x , mais aussi de l'effectif, I : la sélection est densité dépendante.

Par ailleurs, la formulation de l'effet de la migration sur p et I est similaire à celle obtenue par Pease *et al.* (1989) et Kirkpatrick and Barton (1997) dans leurs modèles de génétique quantitative à effectifs variables. En revanche, notre modèle diffère du leur pour l'effet de la sélection.

2.4 Implémentation informatique

Le modèle continu est résolu en utilisant l'algorithme `pdepe` de Matlab, permettant de résoudre numériquement des équations aux dérivées partielles (EDP).

Le modèle discret est simulé en résolvant numériquement des équations différentielles ordinaires (deux équations pour une sous-population). L'étape cruciale est le codage de la dispersion, la convolution n'étant pas implémentée dans Matlab. Notre fonction de convolution s'inspire de l'algorithme `conv` codé en R (R Development Core Team, 2005), et utilise le fait que

$$\mathcal{L}(f * g) = \mathcal{L}(f) \cdot \mathcal{L}(g)$$

où $\mathcal{L}(f)$ est la transformée de Laplace de f , et $*$ le produit de convolution.

3 Résultats

3.1 Résultats analytiques

3.1.1 Étude de la distribution spatiale de chaque souche seule

I_1 **seul** On intègre séparément les équations hors et dans la zone de traitement. On se place dans un environnement infini.

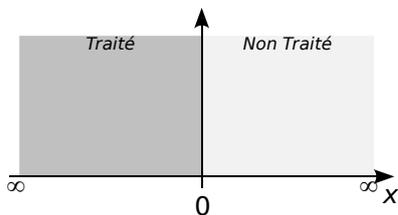


Fig. 6: Environnement infini. Il y aura forcément un cline de fréquence, car chaque extrémité fixe la souche adaptée (résistante dans la zone traitée, sensible dans la zone non traitée)

Dans la zone de traitement Pour $x > 0$,

$$\frac{\partial I_1}{\partial t} = r_1 I_1 \left(1 - \frac{I_1}{K_1}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 I_1}{\partial x^2}$$

On effectue les changements de variables suivants :

$$i = \frac{I_1}{K_1} \quad X = \frac{\sqrt{2r_1}}{\sigma} x$$

Pour déterminer l'équilibre de I_1 ($\partial I_1 / \partial t = 0$), on doit résoudre sur \mathbf{R}_+ l'équation différentielle du second ordre suivante :

$$\frac{\partial^2 i}{\partial x^2} = -i(1-i) \quad (9)$$

avec les conditions aux bords suivantes :

$$\begin{cases} \lim_{x \rightarrow +\infty} i = 1 & i(0) = i_0 \\ \lim_{x \rightarrow +\infty} \partial_x i = 0 & \partial_x i(x=0) = 0 \end{cases} \quad (10)$$

Pour résoudre l'équation 9, il faut poser (Nagylaki, 1975)

$$u = \frac{\partial i}{\partial x} \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial^2 i}{\partial x^2} = \frac{1}{2} \frac{\partial u^2}{\partial i}$$

Deux intégrations successives, dont une impliquant une intégrale elliptique, puis le remplacement par les variables d'origine, donnent le résultat suivant :

$$\forall x \geq 0 \quad \tilde{I}_1(x) = \frac{K_1}{2} \left[3 \tanh^2 \left(\frac{\sqrt{2r_1}}{\sigma} \frac{x}{2} + \operatorname{arctanh} \sqrt{\frac{1 + 2I_0/K_1}{3}} \right) - 1 \right] \quad (11)$$

Dans la zone non traitée Pour $x < 0$ la résolution est similaire et on obtient :

$$\forall x \leq 0 \quad \tilde{I}_1(x) = \frac{\alpha_K K_1}{2} \left[3 \tanh^2 \left(\frac{\sqrt{2\alpha_r r_1}}{\sigma} \frac{(-x)}{2} + \operatorname{arctanh} \sqrt{\frac{1 + 2I_0/(\alpha_K K_1)}{3}} \right) - 1 \right] \quad (12)$$

Continuité de la solution On voit directement que dans les deux équations $I_1(0) = I_0$; et on peut déterminer I_0 par continuité de I_1' en 0. Ainsi, I_0 est racine de

$$(1 - \alpha_K^2 \alpha_r) - 3(1 - \alpha_r) \left(\frac{I_1}{K_1} \right)^2 + 2 \left(1 - \frac{\alpha_r}{\alpha_K} \right) \left(\frac{I_1}{K_1} \right)^3 = 0 \quad (13)$$

On voit notamment qu'en général, $I_0 \neq \frac{K_1 + \alpha_K K_1}{2}$. La figure 7 donne la répartition de la prévalence du parasite sensible (1) à l'équilibre, quand il infecte seul une population traitée de manière hétérogène. C'est le tracé des solutions 11, 12, la valeur à l'origine étant obtenue grâce à 13. On remarque que la courbe n'est pas symétrique par rapport au point $(0, I_0)$: la variation de la pente est plus forte dans la zone non traitée. La zone de variation de prévalence est donc moins large dans cette zone par rapport à la zone non traitée. Les effets de la migration dûs la concavité de la courbe (terms en $\partial^2/\partial x$, les seuls à intervenir quand on considère une seule souche) ne sont donc pas symétriques entre les deux zones.

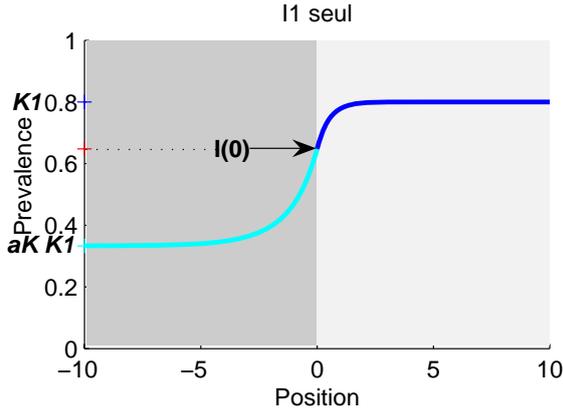


Fig. 7: Prévalence à l'équilibre de la souche 1, en fonction de la position dans l'espace, en milieu infini.

Paramètres : $\beta_1 = 0.05, \gamma_1 = 1, c_\beta = 0.3, c_\gamma = 1, N = 100, k = 1$.

Les expressions 11 et 12 ne sont valables que dans un environnement infini. Dès que l'univers a une borne, on ne peut plus déterminer explicitement les conditions aux bords, ce qui rajoute une inconnue ($I_1(A)$ et/ou $I_1(B)$) au moins dans le système.

I_2 seul Ce cas est trivial : pour I_2 , l'environnement est homogène (le traitement n'a aucune influence). Si $R_0^2 > 1$,

$$\forall x \in \Omega \quad I_2(x) = K_2 = N - \gamma_2/\beta_2$$

3.1.2 Distribution spatiale des deux souches en milieu infini

Quand les deux souches sont présentes, on ne peut pas déterminer analytiquement l'équilibre, tout du moins pas de manière explicite. L'environnement étant infini, il y a toujours un cline de fréquences. Voir la figure 8 pour une répartition des deux souches à l'équilibre (obtenue par résolution numérique du système d'EDPs).

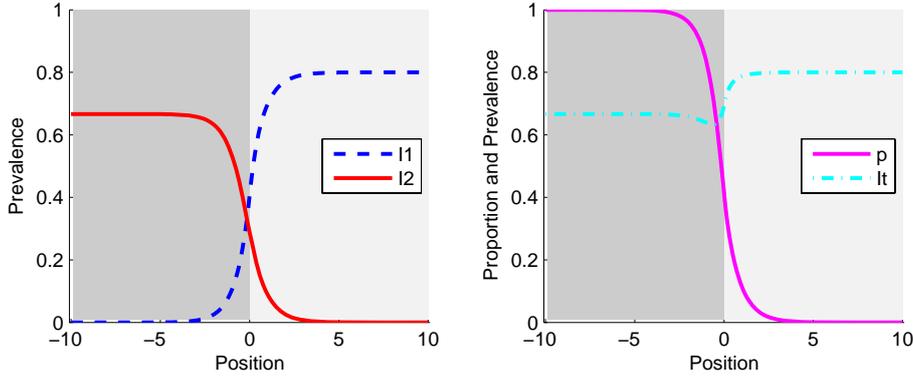


Fig. 8: Répartition spatiale à l'équilibre, en milieu infini, quand deux souches sont en compétition.

Figure de gauche : prévalences de la souche 1 en bleu tireté, de la souche 2 en rouge continu.

Figure de droite : proportion de souches résistantes en magenta, trait continu ; prévalence total en cyan, tirets-points. *Paramètres :* $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.03, c_\beta = 0.3, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\gamma = 1, k = 1$

3.1.3 Détermination de conditions d'invasion réciproque en milieu semi-infini

Invasion de I_1 Supposons que l'on a traité de manière uniforme une population, et que le parasite résistant a totalement remplacé le parasite sensible au traitement. Il est alors à l'équilibre :

$$\Sigma_2 = \{\forall x \in \Omega \quad I_1(x) = 0 ; I_2(x) = K_2\}$$

Pour lutter contre la résistance, on décide d'arrêter de traiter une partie de l'environnement. Quelle est alors la largeur minimale de la zone non traitée, telle que le parasite sensible, en quantité initiale faible, puisse envahir et se maintenir en remplaçant localement le parasite résistant ? (voir la figure 9 pour la structure de l'environnement).

Pour déterminer cette taille critique, nous avons utilisé la méthode analytique décrite dans l'Appendix 2 de l'article de Nuismer *et al.* (2000).

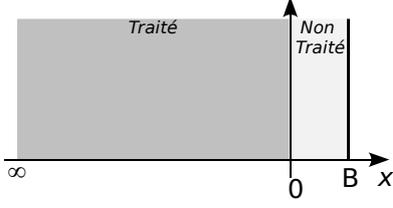


Fig. 9: Environnement semi-infini, à zone non traitée bornée

On linéarise le système 6 au voisinage de Σ_2 , équilibre du résistant seul :

$$\begin{cases} \partial_t I_1 = r_1 g_r(x) I_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1 g_K(x)}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_1 \\ \partial_t I_2 = -r_2 I_1 - r_2 (I_2 - K_2) + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_2 \end{cases}$$

en notant $\partial_t X = \frac{\partial X}{\partial t}$ et $\partial_{xx} X = \frac{\partial^2 X}{\partial x^2}$. Si on s'intéresse à la stabilité de I_1 uniquement (on voit que si $\{I_1 = 0\}$ est stable, alors $\{I_2 = K_2\}$ l'est aussi), on obtient en explicitant g_r et g_K :

$$\begin{cases} \forall x < 0 \quad \partial_t I_1 = r_1 \alpha_r I_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1 \alpha_K}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_1 \\ \forall x > 0 \quad \partial_t I_1 = r_1 I_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_1 \end{cases} \quad (14)$$

On utilise la méthode de séparation des variables, en supposant qu'il existe F , G , K , et L telles que :

$$\begin{cases} \forall x < 0 \quad I_1(x, t) = F(x) G(t) \\ \forall x > 0 \quad I_1(x, t) = K(x) L(t) \end{cases}$$

Ce qui donne :

$$\begin{cases} \exists \lambda_-, \quad \forall x < 0 \quad \frac{G'(t)}{G(t)} = \lambda_- = \left(\alpha_r r_1 - \frac{K_2}{\alpha_K K_1}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{F''(x)}{F(x)} \\ \exists \lambda_+, \quad \forall x > 0 \quad \frac{L'(t)}{L(t)} = \lambda_+ = \left(r_1 - \frac{K_2}{K_1}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{K''(x)}{K(x)} \end{cases} \quad (15)$$

L'intégration de G et L , quand les conditions initiales sont de petites perturbations $\varepsilon_-(x)$

et $\varepsilon_+(x)$, donne les solutions exponentielles suivantes :

$$G = \varepsilon_-(x) e^{\lambda_- t} \quad ; \quad L = \varepsilon_+(x) e^{\lambda_+ t}$$

La valeur critique des λ telle que les perturbations initiales ε ne croissent ni ne diminuent est $\lambda_- = \lambda_+ = 0$. Dans ce cas, les équations du système 15 deviennent :

$$\begin{cases} \forall x < 0 & F''(x) = -\frac{2}{\sigma^2} \alpha_r r_1 \left(1 - \frac{K_2}{\alpha_K K_1}\right) F(x) \\ \forall x > 0 & K''(x) = -\frac{2}{\sigma^2} r_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1}\right) K(x) \end{cases} \quad (16)$$

avec les conditions aux bords suivantes :

$$F'(-A) = 0 \quad K'(B) = 0 \quad (17)$$

et les conditions de continuité

$$F(0) = K(0) \quad F'(0) = K'(0) \quad (18)$$

L'intégration des équations différentielles du système 16 est évidente. Sachant que A (largeur de la zone de traitement) tend vers l'infini, la résolution du système correspondant aux conditions aux bords (17) et de continuité (18) amène à la condition suivante :

$$B_{critic} = \frac{\sigma}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{r_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1}\right)}} \arctan \left(\sqrt{\alpha_r} \sqrt{-\frac{1 - K_2/(\alpha_K K_1)}{1 - K_2/K_1}} \right) \quad (19)$$

En dessous de ce seuil critique pour la largeur de la zone non traitée, on a beau ne plus traiter, les parasites sensibles ne peuvent pas envahir la zone. On voit en particulier que B_{critic} est une fonction affine croissante de σ : la largeur critique est donc directement proportionnelle à l'écart-type du kernel de migration. Plus les hôtes migrent, plus la souche sensible a de chances de perdre la compétition contre la souche résistante dans la zone non traitée. Voir le panneau supérieur de la figure 11 pour une illustration de cette notion de largeur critique.

Invasion de I_2 Envisageons un autre scénario. Pour limiter l'apparition de résistance, on n'a traité qu'une partie de l'environnement. Le parasite sensible y est à l'équilibre. Apparaît par mutation un parasite résistant. Quelle est la largeur limite de la zone traitée, qui empêche la propagation de la résistance (voir la figure 10 pour la structure de l'environnement) ?

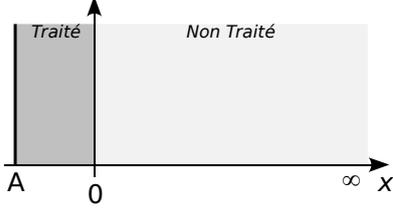


Fig. 10: Environnement semi-infini, à zone traitée bornée

Contrairement au cas précédent, nous n'avons pas d'expression explicite pour la répartition de I_1 à l'équilibre dans un milieu semi-infini. L'expression des équations 11, 12 et 13 n'est en effet valable que pour un univers infini. On va alors linéariser le système 6 autour de

$$\Sigma_1 = \{I_1(x) = g_K(x) K_1 \quad ; \quad \forall x, I_2(x) = 0\}$$

qui n'est pas un équilibre, puisque la solution pour I_1 est discontinue en 0, mais qui annule les dérivées temporelles du système 6. La linéarisation de 6 au voisinage de Σ_1 donne le système suivant :

$$\begin{cases} \partial_t I_1 &= -r_1(I_1 - g_K(x) K_1) - r_1 I_2 + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_1 \\ \partial_t I_2 &= r_2 I_2 \left(1 - \frac{g_K(x) K_1}{K_2}\right) + \frac{\sigma^2}{2} \partial_{xx} I_2 \end{cases}$$

On utilise la même méthode que précédemment (séparation des variables, intégration par rapport au temps, identification de constantes d'intégration critiques, intégration par rapport à l'espace), mais les conditions de continuité diffèrent légèrement (Nagylaki, 1976, 1978) :

$$F(0) = \alpha_K K(0) \quad F'(0) = \frac{1}{\alpha_K} K'(0) \quad (20)$$

En résolvant le système des conditions aux bords et des conditions de continuité, on obtient la largeur critique de zone de traitement suivante (avec B tendant vers l'infini) :

$$A_{critic} = \frac{\sigma}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{r_2 \left(1 - \frac{\alpha_K K_1}{K_2}\right)}} \arctan \left(\frac{1}{\alpha_K^2} \sqrt{-\frac{1 - K_1/K_2}{1 - (\alpha_K K_1)/K_2}} \right) \quad (21)$$

Dans le cas semi-infini, dans la zone de traitement, on aura plutôt $I_1(A) > \alpha_K K_1$, à cause de la migration en provenance de la zone non traitée, de largeur infinie. Il est alors en fait plus difficile pour la souche 2 d’envahir. Notre A_{critic} est donc une sous-évaluation du véritable A critique (voir le panneau inférieur de la figure 11).

Néanmoins, si la largeur de la zone de traitement est inférieure à A_{critic} , le parasite résistant ne peut envahir. La résistance ne peut se propager, elle est “balayée” par la migration de sensibles en provenance de la zone non traitée.

Comme pour B_{critic} , on constate que A_{critic} est proportionnel à l’écart-type du kernel de migration. Plus les hôtes migrent, plus ils limitent la propagation de résistance.

3.1.4 Détermination de conditions d’invasion réciproque en milieu fini

Si on se place en milieu borné des deux côtés, A et B finis, on peut encore déterminer des largeurs critiques pour l’invasion de l’une ou l’autre souche (voir la figure 4 pour la structure de l’environnement).

Invasion de I_1 On détermine une nouvelle largeur critique de la zone non traitée (B), qui dépend désormais aussi de la largeur de la zone traitée (A) :

$$B_c = \frac{\sigma}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{r_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1}\right)}} \arctan \left[\sqrt{\alpha_r} \sqrt{-\frac{1 - \frac{K_2}{\alpha_K K_1}}{1 - \frac{K_2}{K_1}}} \tanh \left(A \frac{\sqrt{2}}{\sigma} \sqrt{-\alpha_r r_1 \left(1 - \frac{K_2}{\alpha_K K_1}\right)} \right) \right] \quad (22)$$

On voit sur la figure 12 que la courbe bleue, annotée “ B_c ” est en accord avec les simulations.

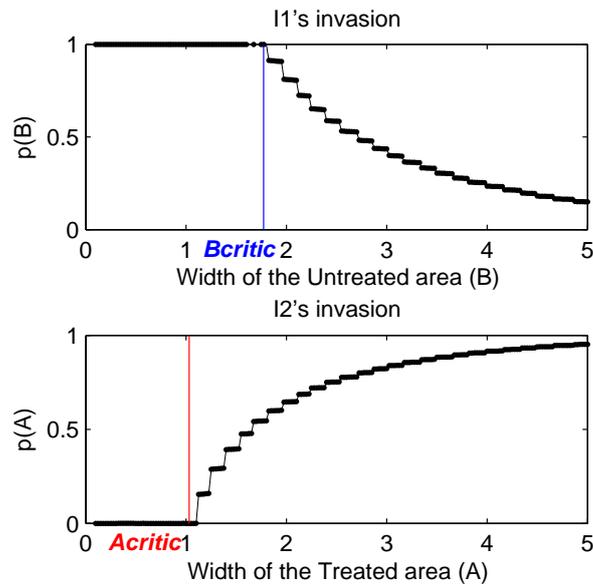


Fig. 11: Largeurs minimales permettant l'invasion d'une souche rare initialement, en milieu semi-infini. **Figure du haut :** proportion à l'équilibre des hôtes infectés par la souche résistante (p), en B , en fonction de la largeur de cette zone non traitée. I_1 envahit quand $p(B) < 1$. La ligne verticale représente la valeur critique déterminée analytiquement. L'accord avec les simulations est très bon. **Figure du bas :** proportion des hôtes infectés par une souche résistante (p), en A , en fonction de la largeur de cette zone. La ligne verticale représente la valeur critique analytique, et, comme attendu, cette valeur est une sous-estimation de la valeur réelle. *Paramètres :* $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.04, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\beta = 0.5, c_\gamma = 1, k = 1$. L'aspect en marches d'escalier est inexplicé, mais est très probablement dû à l'algorithme de résolution numérique des EDPs.

Invasion de I_2 Cette taille critique est approximative, puisque la linéarisation est faite au voisinage d'un pseudo équilibre.

$$A_c = \frac{\sigma}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{r_2 \left(1 - \frac{\alpha_K K_1}{K_2}\right)}} \arctan \left[\frac{1}{\alpha_K^2} \sqrt{-\frac{1 - \frac{K_1}{K_2}}{1 - \frac{\alpha_K K_1}{K_2}}} \tanh \left(B \frac{\sqrt{2}}{\sigma} \sqrt{-r_2 \left(1 - \frac{K_1}{K_2}\right)} \right) \right] \quad (23)$$

Cette condition est tracée sur la figure 12 (courbe rouge annotée “ A_c ”).

3.1.5 Bilan : qui gagne ?

Si on superpose les conditions d'invasion réciproques, on obtient les conditions de coexistence (figure 12).

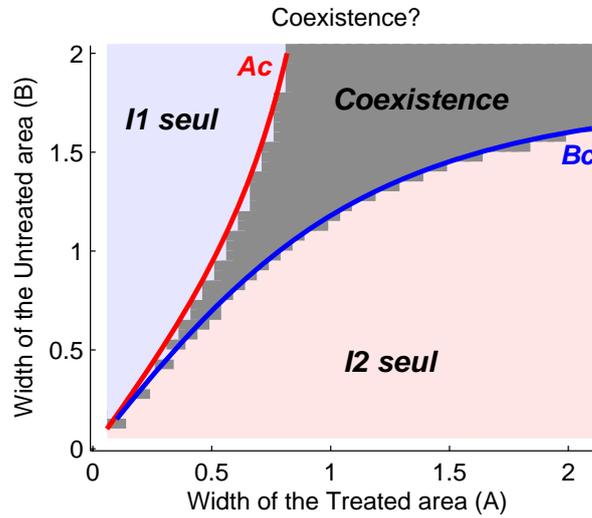


Fig. 12: Conditions de coexistence en milieu fini. Cette figure est obtenue en superposant les conditions d'invasion réciproque. Les lignes épaisses sont les conditions d'invasion déterminées analytiquement. En-dessous de la courbe bleue annotée “ B critique”, on a $B < B_c$, et la souche 1 ne peut pas envahir une population à l'équilibre de la souche 2. À gauche de la courbe rouge, annotée “ A critique”, on a $A < A_c$, et la souche 2 ne peut pas envahir une population à l'équilibre de la souche 1. La zone grise correspond à la zone de coexistence (*i.e.* d'invasion réciproque). Comme précédemment, on remarque que la condition sur B est exacte, alors que celle sur A est une sous-estimation du véritable A critique. Paramètres : $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.04, c_\beta = 0.3, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\gamma = 1, k = 1$

Avec le jeu de paramètres utilisé pour la figure 12, on constate qu'il n'y a pas pas

de zone de monomorphismes protégés, ce qui donnerait lieu à des équilibres stables alternatifs ou bistabilités. En notant f et g fonctions telles que $A_c = g^{-1}(B)$ et $B_c = f(A)$, on voit graphiquement qu'une condition pour obtenir des bistabilités est $f'(0) > g'(0)$. Cette condition s'écrit aussi

$$\alpha_r > \alpha_K^3$$

S'il existe des cas où, biologiquement, cette condition peut être remplie, alors on peut observer des équilibres stables alternatifs. Les conditions initiales déterminent quel équilibre est atteint, comme on peut le voir sur la figure 13.

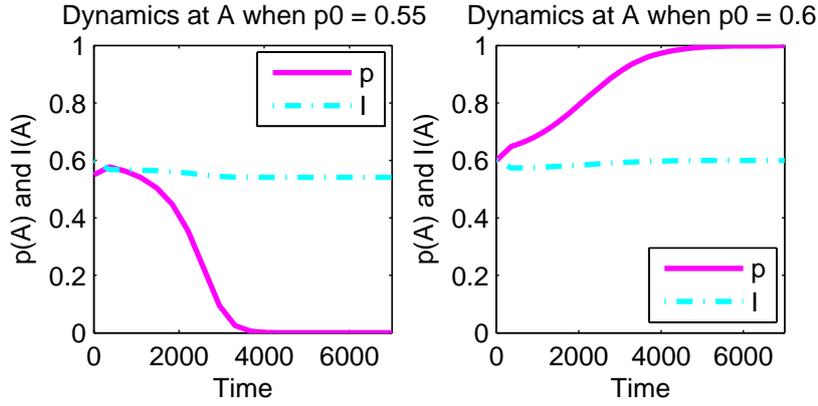


Fig. 13: Évolution de p et I en A (extrémité de la zone de traitement) au cours du temps : exemple de bistabilités. Les paramètres épidémiologiques sont les mêmes sur les deux figures. À gauche, $p(t = 0) = 0.55$, à droite $p(t = 0) = 0.6$ (et $I(t = 0) = K_2$ sur les deux figures). On voit qu'avec cette combinaison de paramètres, la condition initiale a une influence sur le devenir évolutif du système. Paramètres : $\beta_1 = 0.001$, $\beta_2 = 0.0033$, $c_\beta = 9.5$, $\gamma_1 = 0.001$, $\gamma_2 = 0.13$, $c_\gamma = 856$, $k = 1$

Surtout, on voit avec les expressions 22 et 23 que le résultat de la compétition n'est pas déterminé par les nombres reproductifs de base (R_0s) uniquement. Par exemple, la répartition des coûts de la résistance ou de l'effet du traitement, sur le taux de transmission ou bien sur le taux de guérison, jouent un rôle important. On voit sur la figure 14, où les R_0 sont constants, que la répartition des coûts est capitale et peut totalement changer le résultat.

En revanche, on constate aussi sur cette figure que notre condition pour l'invasion de I_2 (A_c) n'est plus valable. Étant en environnement semi-infini, on s'attendrait à ce que la frontière entre les zones " I_1 seul" et "Coexistence" soit horizontale. c_β n'intervient en

effet dans l'expression de A_c que via α_K , qui est un paramètre constant sur toute la figure 14. Cependant, les simulations montrent que quand c_β et A sont petits, l'équilibre de I_1 seul en A est supérieur à $\alpha_K K_1$. On est donc loin de notre "équilibre", et il est alors plus difficile pour I_2 d'envahir. Ceci explique le coin supérieur gauche de la figure, où c_β est petit, et β_2 suffisamment grand pour que $A > A_c$, mais où pourtant I_2 n'envahit pas.

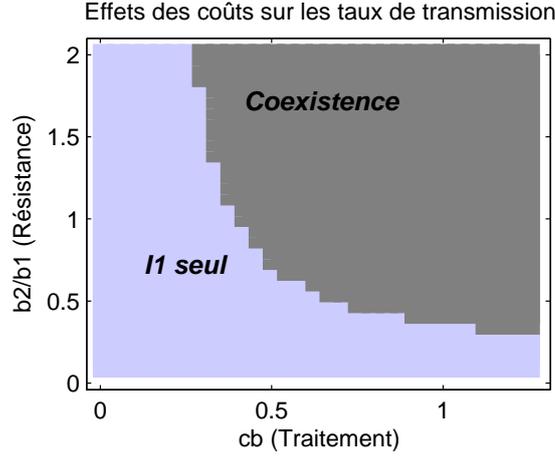


Fig. 14: Effets des coûts de la résistance et des effets du traitement sur le résultat de la compétition, en milieu semi-infini. Ici, les nombres reproductifs de base (R_0) sont *constants* sur toute la figure. En x , on fait varier le rapport entre taux de transmission dans la zone de traitement et taux de transmission hors de cette zone (c'est-à-dire c_β , effet du traitement sur β). En y , on fait varier le taux de transmission de la souche résistante (β_2), celui de la souche sensible (β_1) étant constant (β_2/β_1 est coût de la résistance pour β). Les taux de guérison (γ) sont calculés pour que les R_0 soient constants. *Paramètres* : $\beta_1 = 0.006$, $\gamma_1 = 0.2$, $N = 100$, $k = 1$, $A = 5$, $B = 30$, $R_0^{1,NT} = 3$, $R_0^2 = 2$, $R_0^{1,T} = 1.5$

3.2 Résultats des simulations en espace discret

L'approximation de diffusion a l'avantage non négligeable de permettre l'analyse mathématique du modèle. La résolution numérique du système d'équations aux dérivées partielles est de plus plutôt rapide. Il s'agit cependant d'une approximation ; en particulier, comme souligné dans la section Méthodes, on ne garde du kernel de dispersion que sa variance, la forme de la la distribution est négligée.

De plus, on peut critiquer le fait d'assimiler l'environnement à un espace continu. On

peut préférer considérer une chaîne linéaire de sous-populations ou dèmes reliés par de la migration.

Les résultats obtenus diffèrent des résolutions avec un espace continu, et diffèrent entre eux suivant le kernel et le type de migration considérés. Une des premières constatations est la remise en cause de la notion de continuité de la solution. Dans le modèle en espace continu, la continuité de la solution est une condition utilisée pour trouver les valeurs critiques de largeur d'habitat ou même simplement résoudre le système. En espace discret, la solution n'est plus forcément continue, comme on peut le voir figure 15.

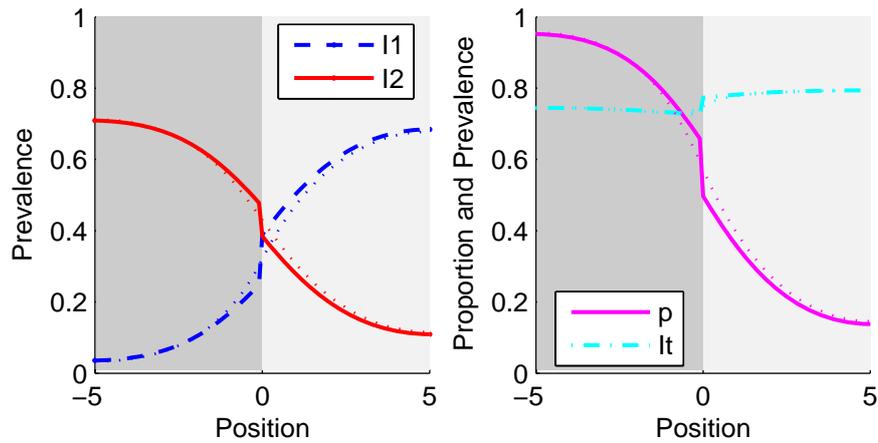


Fig. 15: Répartition spatiale à l'équilibre, en milieu fini, quand deux souches sont en compétition, modèle discret. **Figure de gauche :** prévalences de la souche 1 en bleu tireté, de la souche 2 en rouge continu. **Figure de droite :** proportion de souches résistantes en magenta, trait continu ; prévalence total en cyan, tirets-points. Dans les deux figures, les pointillés correspondent aux simulations continues. *Paramètres :* $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.04, c_\beta = 0.3, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\gamma = 1, k = 1$, et on a subdivisé l'espace en 100 sous-populations. Le kernel de migration est binomial.

4 Discussion et Conclusion

4.1 Bilan

Notre étude sur l'émergence et la propagation de parasites résistant au traitement, dans un environnement hétérogène, se situe à l'interface entre la génétique des populations et l'épidémiologie évolutive.

Par rapport aux études classiques en génétique des populations, notre étude nous a permis de considérer des taux de croissance découlant d'un modèle *SIS* (*i.e.* des croissances "épidémiques"), et surtout, nous a contraints à ne plus admettre l'hypothèse habituelle de population totale constante. Mais la riche littérature sur les clines de fréquences nous a aussi permis d'enrichir ce qui aurait pu être une simple étude de compétition entre souches parasitaires.

Utilisant des concepts venant des deux disciplines, nous avons pu identifier des conditions d'existence de clines de fréquences, c'est-à-dire de zones de polymorphisme où les fréquences relatives varient graduellement avec l'espace. D'un point de vue plus méthodologique, nous avons aussi pu étudier les conséquences du fait de considérer l'espace comme discret ou comme continu, et l'impact de différents patrons de migration. Enfin, nous pouvons adapter le concept de *gene swamping* (Lenormand, 2002) à l'épidémiologie spatiale. Ici, la "reproduction" d'une souche correspond à la transmission de la maladie; l'intensité de la sélection est liée aux paramètres épidémiologiques. Il est d'ailleurs possible, comme le montre le système 6, d'identifier des analogues de taux de reproduction et capacité de charge. Le *gene swamping* a lieu quand la migration – mesurée via l'écart-type du kernel de migration – est tellement forte que la majorité des infections ayant lieu dans une zone ne sont pas le fait du parasite adapté localement, mais d'un parasite adapté à l'habitat voisin, et migrant en masse dans la zone considérée. C'est ce qui arrive quand les paramètres sont tels qu'une souche ne peut pas envahir lorsque que l'autre est à l'équilibre (ce qui correspond aux zones claires – bleu clair et rouge clair – de la figure 12).

De même, notre notion de largeur critique d'une zone pour l'invasion d'une souche est comparable au concept de "zone stable" (*stable zone*) dans la lutte contre la résistance chez les moustiques (Lenormand and Raymond, 1998).

La différence principale avec notre article de référence (Nagylaki, 1975) est la prise en compte de la variation d'effectif de la population. On voit avec l'équation 8 que chez Nagylaki (1975), l'effet de la migration sur p ne se fait qu'à travers le terme en $\partial_{xx}p$, c'est-à-dire que seule la concavité de la trajectoire importe (voir l'équation 8). Dans notre étude, comme dans celles qui contiennent de la démographie (Pease *et al.*, 1989; Kirkpatrick and Barton, 1997), l'effet de la migration sur p se fait certes aussi via la dérivée seconde, mais aussi via un terme en $\partial_x(\ln I) \partial_x p$. Les pentes du logarithme de l'effectif et celle de p importent donc aussi, et peuvent avoir des effets opposés à ceux de la concavité de la courbe. La figure 16 illustre cette remarque.

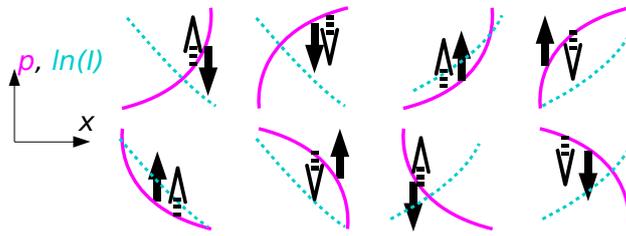


Fig. 16: Effets de la migration sur le sens de variation de p au cours du temps. La courbe magenta en traits pleins représente $p(x)$ à un instant t , et la courbe cyan en tiretés représente $I(x)$, la population totale. La flèche pointillée représente l'effet de la concavité de la courbe de p sur son évolution : c'est l'effet unique dans les modèles à populations constante. La flèche pleine représente l'effet de l'interaction entre p et la population totale I : cet effet s'ajoute au précédent dans les modèles à population variable. Remarquons que les deux effets sont parfois contradictoires.

Par ailleurs, notre critère d'invasion (équations 22 et 23) est malgré tout similaire à celui obtenu par Nagylaki (1975). En milieu semi-infini, Nagylaki trouve le critère d'invasion suivant :

$$\frac{\sqrt{2s} a}{\sigma} > \arctan(\alpha)$$

où a est la largeur de la zone favorable, et $-\alpha^2$ le rapport d'intensité de sélection entre les deux habitats. On voit que cette formule est très proche de la nôtre, et on peut même identifier des analogues de coefficients de sélection. Avec B_{critic} (équation 19), on

retrouve la même expression en posant :

$$s = r_1 \left(1 - \frac{K_2}{K_1} \right) \quad ; \quad \alpha = \sqrt{-\alpha_r \frac{1 - \frac{K_2}{\alpha_K K_1}}{1 - \frac{K_2}{K_1}}} \quad ; \quad a = B \quad (24)$$

où s est l'évaluation de notre $s(x, I)$ du système 7, pour $x > 0$ et $I = K_2$ (la souche 2 seule).

Dans un article sur des clines avec migration asymétrique (Nagylaki, 1978), Nagylaki dérive une condition d'invasion lorsque l'effectif de la population est différent entre deux habitats de part et d'autre de $x = 0$:

$$\frac{\sqrt{2s} a}{\sigma} > \arctan(\tau^2 \alpha)$$

où τ est le rapport des effectifs entre la zone défavorable et la zone favorable. Cette situation correspond pour nous à l'invasion de I_2 (puisque nous avons choisi une situation où I_1 seul est constant par morceaux). Ainsi, avec A_{critic} (équation 21), on retrouve la même expression en posant :

$$s = r_2 \left(1 - \frac{\alpha_K K_1}{K_2} \right) \quad ; \quad \alpha = \sqrt{-\frac{1 - \frac{K_1}{K_2}}{1 - \frac{\alpha_K K_1}{K_2}}} \quad ; \quad a = A \quad ; \quad \tau = \frac{1}{\alpha_K} \quad (25)$$

où, comme précédemment, s est l'évaluation de notre $s(x, I)$ du système 7, pour $x < 0$ et $I(x) = K_1 g_K(x)$ (la souche 1 seule).

4.2 Quelques limites du modèle...

4.2.1 l'environnement

Nous avons considéré un changement brutal de l'environnement, en marche d'escalier. Des développements ultérieurs de ce projet pourraient inclure l'étude de variations plus graduelles. Endler (1973) considère par exemple un environnement où la sélection varie graduellement (fonction affine de l'espace). Il étudie une migration en *stepping stone*, et trouve que l'effet du flux de gènes (mesuré par l'intensité de migration, à savoir la proportion d'une population qui migre à chaque génération) sur la forme du cline est

peu important. Dans notre modèle avec variation de la sélection en marche d'escalier, l'écart-type de la migration σ (ou bien $k = \sqrt{2}/\sigma$) a un effet sur la forme du cline (figure 17) et sur la condition d'invasion (voir par exemple les équations 19, 21).

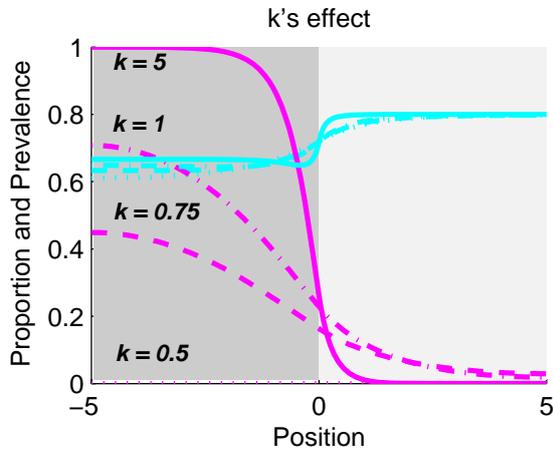


Fig. 17: Effet de $k = \sqrt{2}/\sigma$ sur la forme du cline à l'équilibre : il y a bien un effet du flux de gènes sur la forme du cline quand la sélection est en marche d'escalier et la migration diffusive.

Paramètres : $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.04, c_\beta = 0.3, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\gamma = 1$, simulation en espace continu.

Nous nous sommes restreints à un environnement linéaire, en une dimension, et ce pour des raisons évidentes de simplification. Le passage à deux dimensions rendrait l'analyse mathématique plus compliquée, et les simulations d'autant plus longues. Nagylaki (1975) a par ailleurs constaté que le passage de la ligne au plan ne changeait pas qualitativement ses résultats...

4.2.2 le modèle épidémiologique

Comme notre travail se fonde sur les études de clines, qui correspondent pour la plupart des études à des équilibres entre migration et sélection (Gavrilets, 1997), nous n'avons pas considéré de mécanisme régénérant de la résistance – ce qui serait un analogue de mutation. On pourrait cependant imaginer un modèle où le taux d'apparition *de novo* de souches résistantes – dépendant à la fois de la probabilité de mutation (constante dans l'espace), et de la probabilité de remplacer intra-hôte la souche résidente (plus grande si l'hôte est traité) – dépendrait de l'environnement, et serait plus élevé dans la zone de traitement.

Notre modèle épidémiologique est indépendant du temps et sans retard. En particulier, nous n'avons pas considéré de période d'incubation.

On peut critiquer la manière dont nous avons modélisé le traitement. Dès qu'un individu entre dans la zone de traitement, s'il est infecté par une souche sensible, ses

paramètres épidémiologiques sont modifiés. De même, la sortie de la zone de traitement provoque la modification immédiate des paramètres. Notons cependant qu'il en est de même avec les modèles de clines : la modification des coefficients de sélection est instantanée. Malgré tout, on pourrait traiter ce problème de manière plus réaliste, sans pour autant inclure une dépendance au temps, mais en ajoutant une classe (double) d'individus traités. On aurait donc I_1 et I_2 non traités, I_1^{tr} et I_2^{tr} traités ; les taux de traitement et de perte d'effet du traitement dépendraient de la position. On passerait cependant de deux à quatre classes infectées, ce qui compliquerait d'autant l'analyse du modèle.

4.2.3 le modèle de migration

Deux écoles existent pour modéliser la migration dans un modèle épidémiologique. Par souci de ressemblance avec les études de génétique des populations, nous avons choisi une approche de métapopulation, où seuls les hôtes migrent (Hess, 1996; Hufnagel *et al.*, 2004). Cette approche est celle des modèles de réaction-diffusion, où l'épidémiologie (*i.e.* la réaction) et la migration (*i.e.* la diffusion) sont découplées.

Une autre approche consiste à faire migrer la force d'infection (Dushoff and Levin, 1995; Sattenspiel and Dietz, 1995). Migration et épidémiologie sont alors couplées dans une équation intégro-différentielle :

$$\frac{\partial I_i}{\partial t} = \int_{\Omega} \beta_i(y) I_i(y) S(x) dy - \gamma_i I_i(x) \quad ; i = 1, 2$$

La résolution numérique de ce type d'équation est plus compliquée que pour une équation de réaction diffusion (qui est une EDP "classique"). Les simulations (*non présentées ici*) montrent qu'il est plus difficile d'obtenir la coexistence des deux souches lorsque la force d'infection migre. Ce résultat est confirmé par l'étude d'un modèle simple île-continent (*non présenté ici*).

On sait déjà que différents types de migrations donnent différentes vitesses de propagation d'épidémies (Medlock and Kot, 2003), et que différents kernels de migrations donnent aussi dans ce cas des résultats différents (Kot *et al.*, 1996). Qu'en est-il pour nos tailles critiques ?

On voit sur la figure 18 que la forme du kernel n'a pas d'effet sur les tailles critiques,

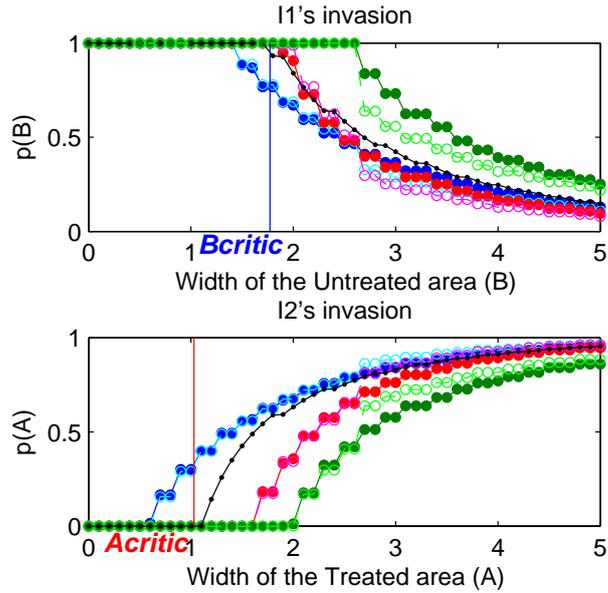


Fig. 18: Tailles critiques de l'habitat, comparaison entre différents types de migration. En bleu : seuls les hôtes migrent, en rouge, c'est la force d'infection, et en vert, un mélange des deux. Les traits continus avec points remplis et couleurs sombres représentent les résultats avec un kernel binomial, tandis que les tirets avec points vides et couleurs claires sont pour un kernel uniforme sur un intervalle. La courbe noire est un rappel des résultats en espace continu. *Paramètres* : $\beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.04, \gamma_1 = 1, \gamma_2 = 1, c_\beta = 0.5, c_\gamma = 1, k = 1$, et l'espace a été divisé en 60 sous-populations, et les variances des kernels de dispersion sont égales.

mais que le choix du type de migration influence grandement les résultats. Lorsque la force d'infection migre, les tailles critiques sont supérieures à celles obtenues lorsque seuls les hôtes migrent, et à celles avec un modèle continu. Par ailleurs, la taille critique est la plus grande quand la migration comprend une migration des hôtes et une migration de la force d'infection. Ceci s'explique par le fait que dans ce cas, le "flux de gènes" est plus intense, puisqu'il a lieu sous deux formes simultanément, et le *gene swamping* a donc lieu plus facilement.

Le choix du type de migration doit être fait en fonction du type de transmission du parasite. Si la transmission est directe, par contact entre hôtes infectés – comme dans notre modèle –, la migration des hôtes est réaliste. Si par contre la transmission se fait via un vecteur (un moustique par exemple), alors, si on ne souhaite pas modéliser le compartiment des vecteurs, le modèle de migration de la force d'infection semble être une bonne alternative.

4.3 ... qui nous donnent des perspectives

Cette étude peut avoir de nombreux prolongements. Parmi eux, nous envisageons d'inclure de l'hétéogénéité parmi les hôtes (en modélisant explicitement des classes d'hôtes traités et d'hôtes non traités, ou bien avec des hôtes ayant des sensibilités différentes à chaque souche) et d'étudier la coévolution entre hôtes et leurs parasites. Ce prolongement se raccorderait aux études de comparaison entre spécialistes (comme la souche sensible qui ne peut infecter que les hôtes non traités) et généralistes (comme la souche résistante).

Nous souhaitons aussi inclure des interactions entre les souches parasitaires, en modélisation de la superinfection (un hôte infecté par une souche peut être infecté par l'autre souche, qui remplace immédiatement la première). Par ailleurs, en considérant au moins deux locus sous sélection, on pourrait aussi s'intéresser à l'effet de la recombinaison chez le parasite (Mani, 1985).

On pourra aussi étudier la robustesse des conclusions à différents patrons de sélection, en particulier en s'intéressant à des gradients environnementaux – et comparer plus spécifiquement nos résultats à ceux de Endler (1973), ou bien encore à ceux de Kirkpatrick and Barton (1997) si nous choisissons d'étudier un trait continu (plutôt que la compétition entre deux stratégies seulement).

Nous avons ici étendu les études classiques sur les clines, en considérant un effectif total variable – alors que la plupart de ces études suppose que la population totale est de taille constante. Nous pourrions aussi utiliser les acquis de notre travail pour nous intéresser à d'autres types de croissance (*i.e.* autres que découlant d'un modèle épidémiologique), en génétique des populations, en ne considérant qu'un organisme.

Enfin, les résistances aux antibiotiques étant un problème de santé publique majeur actuellement, nous pensons que notre modèle peut aider à proposer des solutions. La population humaine étant cependant répartie en unités spatiales définies (comme des foyers, écoles, hôpitaux) (Grenfell and Harwood, 1997), nous envisageons de développer aussi une version en métapopulation de notre modèle. On varierait la dose de traitement entre patches, et étudierait l'impact de l'hétérogénéité de l'environnement sur le devenir évolutif des souches résistantes, en fonction des paramètres épidémiologiques, de la structure de la population, et de la migration entre patches.

Références

- Andersson, D. I., Levin, B. R., 1999. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2 (5), 489–93.
- Bacaër, N., Sokhna, C., 2005. A reaction-diffusion system modelling the spread of resistance to an antimalarial drug. *Math Biosci Eng* 2 (2), 227–238.
- Bluyss, K. B., 2005. On a model of spatial spread of epidemics with long-distance travel. *Physics Letters A* 345, 129–136.
- Bonhoeffer, S., 2002. Adaptive Dynamics of Infectious Diseases : In Pursuit of Virulence Management. Cambridge University Press, Ch. 23 : Managing Antibiotic Resistance : What Models Tell Us?, pp. 326–338.
- Clyde, D. F., Shute, G. T., 1957. Resistance of Plasmodium falciparum in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 51 (6), 505–13.
- Cohen, D. S., Murray, J. D., 1981. A Generalized Diffusion Model for Growth and Dispersal in a population. *J Math Biology* 12, 237–249.
- Dezso, Z., Barabasi, A. L., 2002. Halting viruses in scale-free networks. *Phys. Rev. E* 65 (5), 055103.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., 2000. Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation. Wiley, Ch. 8 : Spatial Spread, pp. 125–135.
- Dushoff, J., Levin, S., 1995. The effects of population heterogeneity on disease invasion. *Math. Biosci.* 128 (1-2), 25–40.
- Endler, J. A., 1973. Gene flow and population differentiation. *Science* 179 (70), 243–50.
- Fisher, R. A., 1937. The wave of advance of advantageous genes. *Ann Eugenics* 7, 355–369.
- Garcia-Ramos, G., Kirkpatrick, M., 1997. Genetic models of adaptation and gene flow in peripheral populations. *Evolution* 51 (1), 21–28.
- Gavrilets, S., 1997. Single Locus Clines. *Evolution* 51 (3), 979–983.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. *Lancet* 365 (9459), 579–87.
- Grenfell, B., Harwood, J., 1997. (Meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends Ecol. Evol.* 12 (10), 395 – 399.
- Guillemot, D., 1999. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 2 (5), 494–8.
- Hastings, A., 1995. A metapopulation model with population jumps of varying sizes. *Math Biosci* 128, 285–298.
- Hastings, A., Gavrilets, S., 1999. Global dispersal reduces local diversity. *Proc Biol Sci* 266 (1433), 2067–70.
- Hess, G., 1996. Disease in metapopulation models : implications for conservation. *Ecology* 77 (5), 1617 – 1632.
- Heymann, D. L., 2006. Resistance to anti-infective drugs and the threat to public health. *Cell* 124, 671–675.
- Hufnagel, L., Brockmann, D., Geisel, T., 2004. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (42), 15124 – 15129.

- Kao, R. R., 2002. The role of mathematical modelling in the control of the 2001 FMD epidemic in the UK. *Trends Microbiol.* 10 (6), 279 – 286.
- Kirkpatrick, M., Barton, N. H., 1997. Evolution of a species' range. *Am Nat* 150 (1), 1–23.
- Kot, M., Lewis, M. A., van den Driessche, P., 1996. Dispersal data and the spread of invading organisms. *Ecology* 77 (7), 2027–2042.
- Lenormand, T., 2002. Gene flow and the limits to natural selection. *Trends Ecol Evolut* 17 (4), 183–189.
- Lenormand, T., Raymond, M., 1998. Resistance management : the stable zone strategy. *Proc R Soc Lond B* 265, 1985–1990.
- Mallet, J., Barton, N., 1989. Inference from clines stabilized by frequency-dependent selection. *Genetics* 122 (4), 967–76.
- Mani, G. S., 1985. Evolution of resistance in the presence of two insecticides. *Genetics* 109, 761–783.
- May, R. M., Endler, J. A., McMurtrie, R. E., 1975. Gene frequency clines in the presence of selection opposed by gene flow. *Am Nat* 109 (970), 659–676.
- Medlock, J., Kot, M., 2003. Spreading disease : integro-differential equations old and new. *Math Biosci* 184 (2), 201–22.
- Murray, J. D., 2001. *Mathematical Biology*, 3rd Edition. Vol. I : An Introduction. Springer, Ch. 11 : Reaction Diffusion, Chemotaxis, and Nonlocal Mechanisms, pp. 395–417.
- Nagylaki, T., 1975. Conditions for the existence of clines. *Genetics* (3), 595–615.
- Nagylaki, T., 1976. Clines with variable migration. *Genetics* 83 (4), 867–86.
- Nagylaki, T., 1978. Clines with Asymmetric Migration. *Genetics* 88 (4), 813–827.
- Nuismer, S. L., Thompson, J. N., Gomulkiwicz, R., 2000. Coevolutionary clines across selection mosaics. *Evolution Int J Org Evolution* 54 (4), 1102–15.
- Pease, C. M., Lande, R., Bull, J. J., 1989. A model of population growth, dispersal and evolution in changing environment. *Ecology* 70 (6), 1657–1664.
- R Development Core Team, 2005. *R : a language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0. URL <http://www.R-project.org>
- Roughgarden, J., 1979. *Theory of Population Genetics and Evolutionary Ecology : An introduction*. Macmillan, Ch. 12 : Evolution in Spatially Varying Environments, pp. 218–258.
- Ruan, S., 2006. *Mathematics for Life Science and Medicine*. Springer-Verlag, Ch. Spatial-temporal dynamics in nonlocal epidemiological models, pp. 97–122.
- Sattenspiel, L., Dietz, K., 1995. A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions. *Math. Biosci.* 128 (1-2), 71–91.
- Skellam, J. G., 1951. Random dispersal in theoretical populations. *Biometrika* 38 (1-2), 196–218.
- Slatkin, M., 1973. Gene flow and selection in a cline. *Genetics* 75 (4), 733–56.
- Smith, D., Boni, M., Laxminarayan, R., 2006. *Disease Evolution : Models, Concepts, and Data Analyses*. Vol. 71 of DIMACS. American Mathematical Society, Ch. Dynamics and control of antibiotic resistance in structured metapopulations, pp. 213–237.

- Smith, D. J., 2003. Applications of bioinformatics and computational biology to influenza surveillance and vaccine strain selection. *Vaccine* 21 (16), 1758–61.
- Turchin, P., 1998. Quantitative Analysis of Movement. Sinauer, Ch. Appendix A : Diffusion for Ecologists, pp. 303–348.
- WHO, 2001. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. URL <http://www.who.int/drugresistance/guidance/en/index.html>
- WHO, 2002. Résistance aux antimicrobiens. Aide-mémoire (184). URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/>

Résumé

La lutte contre la propagation de microbes résistant aux traitements est l'un des enjeux majeurs du xxi^{e} siècle. Pour mieux comprendre les dynamiques évolutives de la pharmacorésistance, nous avons analysé un modèle spatial, dans lequel la transmission est locale, mais où les hôtes (infectés ou non), peuvent se disperser. Seule une partie de l'environnement est traitée. Ce modèle transpose des études antérieures de génétique de populations sur les clines de fréquences à un cadre épidémiologique. Nous trouvons qu'il existe une taille critique de la zone à traiter, en-dessous de laquelle la migration en provenance des zones non traitées empêche le parasite résistant d'envahir. Réciproquement, nous trouvons qu'il existe une taille critique de la zone non traitée, en-dessous de laquelle le parasite résistant occupe la totalité de l'environnement. Ces tailles critiques dépendent de la quantité de migration, de l'intensité de la sélection pour la résistance par rapport à la sélection pour les souches sensibles au traitement, mais aussi des différents types de coûts de la résistance et des effets du traitement. Notre étude a des implications importantes pour les politiques de contrôle des pharmacorésistances, et fournit un nouveau cadre de travail, à l'interface entre la génétique des populations et l'épidémiologie spatiale.

Abstract

The spread of drug-resistance in infectious diseases is an ever increasing source of concern. To better understand the evolutionary dynamics of drug resistance, we analysed a spatial model in which transmission occurs locally, but where the hosts (infected or not) can move among sites. Only a fraction of the environment is treated. This model extends previous population genetics studies on clines to an epidemiological setting. We find that there is a critical size of the treated area below which migration from untreated zones prevents resistant strains from persisting. Reciprocally, there is a critical size of the untreated area, below which the resistant strain invades the whole environment. We show that this critical size depends on the amount of dispersion, on the intensity of selection for resistant strains, compared to selection for drug-sensitive strains, but also on the resistance costs and on the effects of treatment. Our study has important implications for the management of drug-resistance, and provides a new framework at the interface between population genetics and spatial epidemiology.