

Effet de la dispersion infection-dépendante sur l'évolution de la virulence parasitaire dans des modèles épidémiologiques en métapopulation

Grégoire Azé
20/06/2023

Centre d'infection et d'immunité de Lille (CIIL), équipe CGIM
Encadrants : François Massol et Julien Lombard



Introduction

Relation hôtes-parasites

- Virulence = Mortalité des hôtes induite par le parasite
- Théorie classique : Virulence et transmission optimise le R_0 (Anderson et May, 1982)
- Évolution affectée par différents facteurs démographiques et épidémiologiques (Kamo et Boots, 2006)

Dispersion des hôtes

- Capacité des individus à se déplacer dans l'espace
- Événement répandu avec conséquences importantes (génétique, populations, adaptations)
(Sasaki et al., 2002)
- Infection parasitaire modifie la dispersion de l'hôte



Parus major

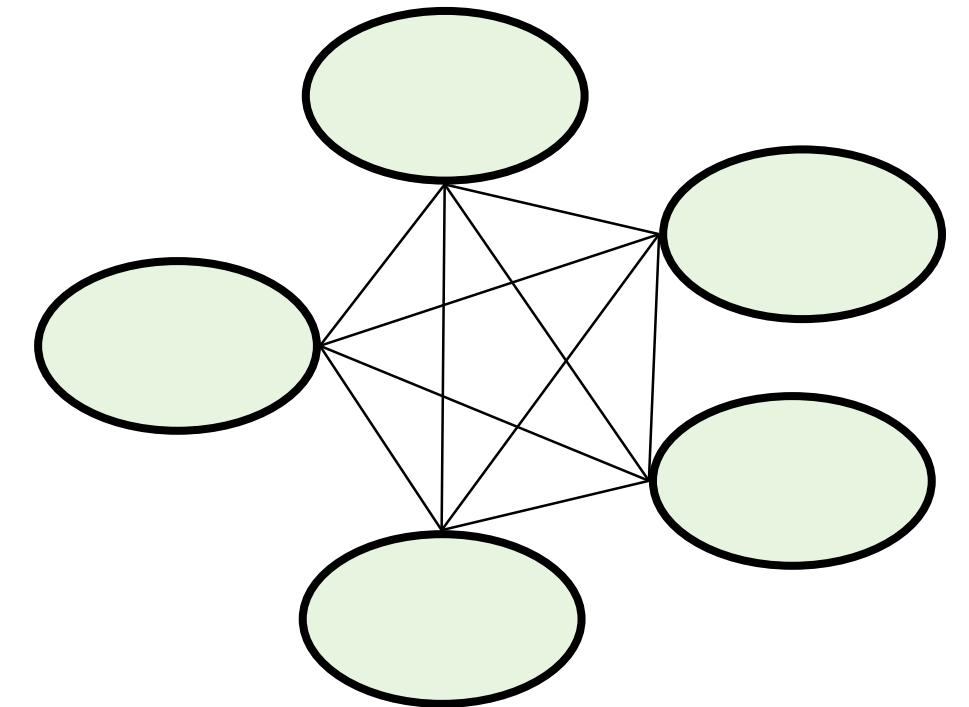
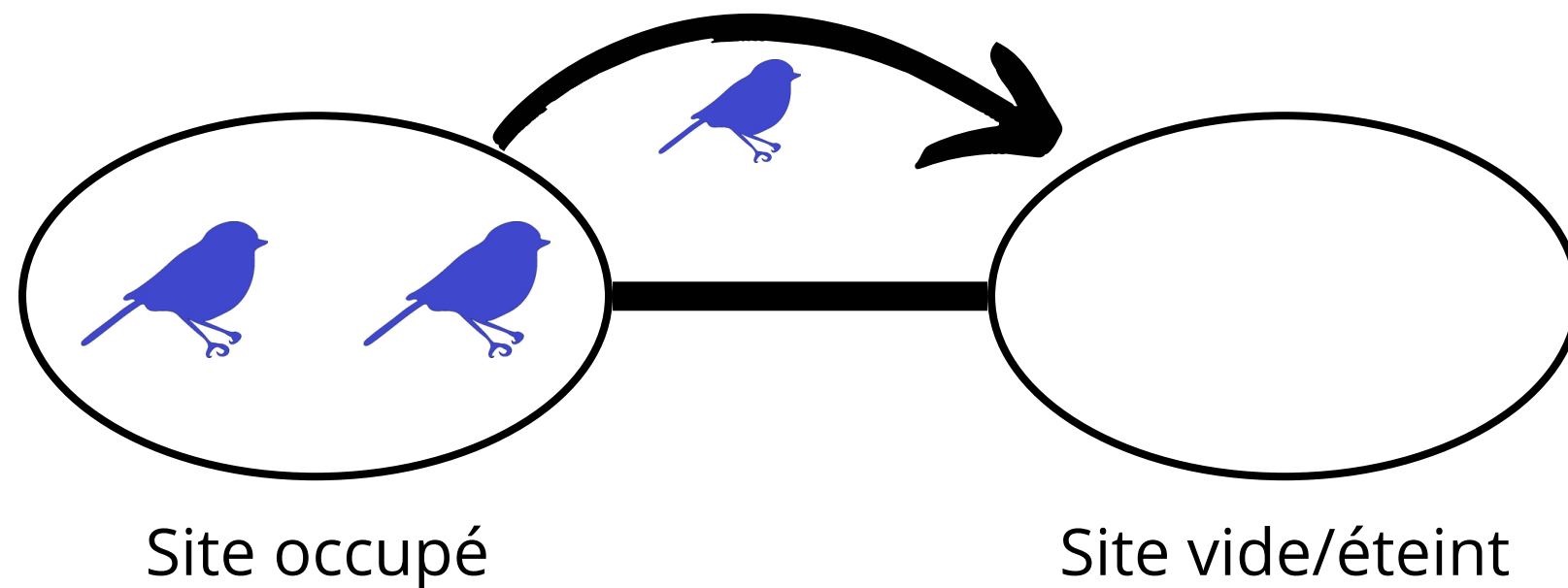


Marmota flaviventris

Introduction

Métapopulations (Levins, 1969)

- Mouvement entre localisations distinctes
- Ensemble de populations régi par des événements de colonisation et d'extinction



- Sites tous voisins
- Extension du modèle pour intégrer les dynamiques démographiques et épidémiologiques locales (Jansen et Vitalis, 2007)

Introduction

Objectifs de l'étude

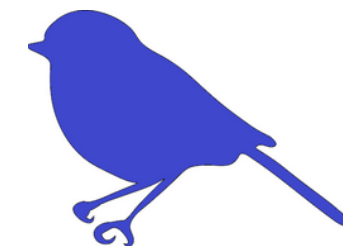
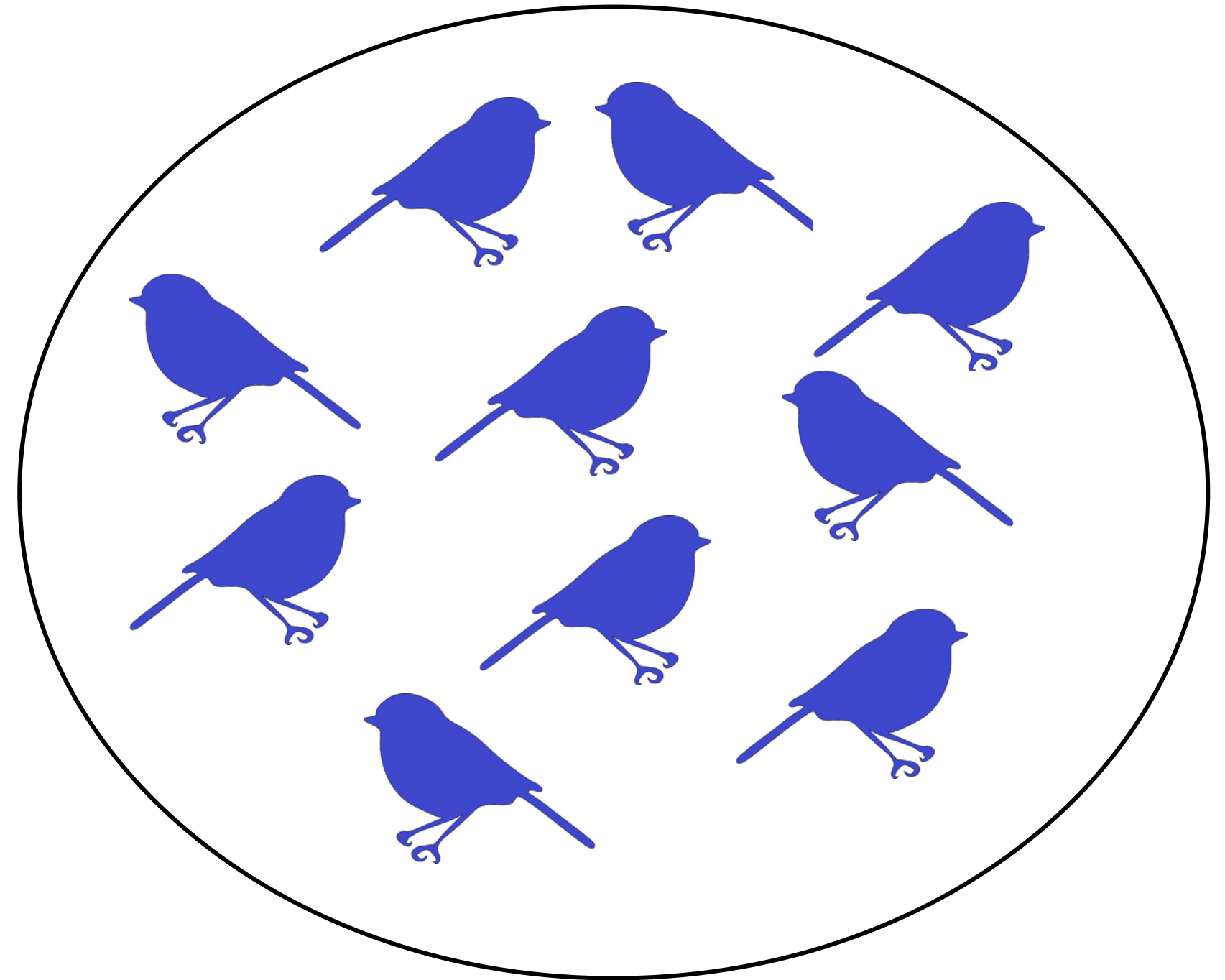
- Modèle hôtes-parasites + modèle de dynamique adaptative
- Extension du modèle avec les dispersions différentes pour les hôtes
- Parasite, rôle de "ralentisseur" ou "d'accélérateur"
- Étude des changements démographique et évolutif
 - Évolution de la virulence
 - Coévolution entre virulence et dispersion des hôtes infectés

Modèle

Dynamique locale d'un site

Une espèce d'hôte

- Naissance de nouveaux individus (b)
- Mortalité naturelle (μ)
- Capacité du milieu (k)
- Émigration des individus (m)



= Hôtes susceptibles (S)

Modèle

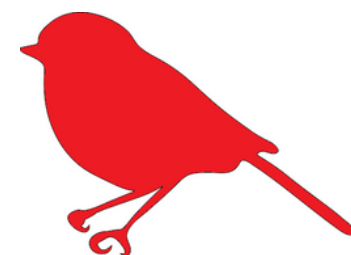
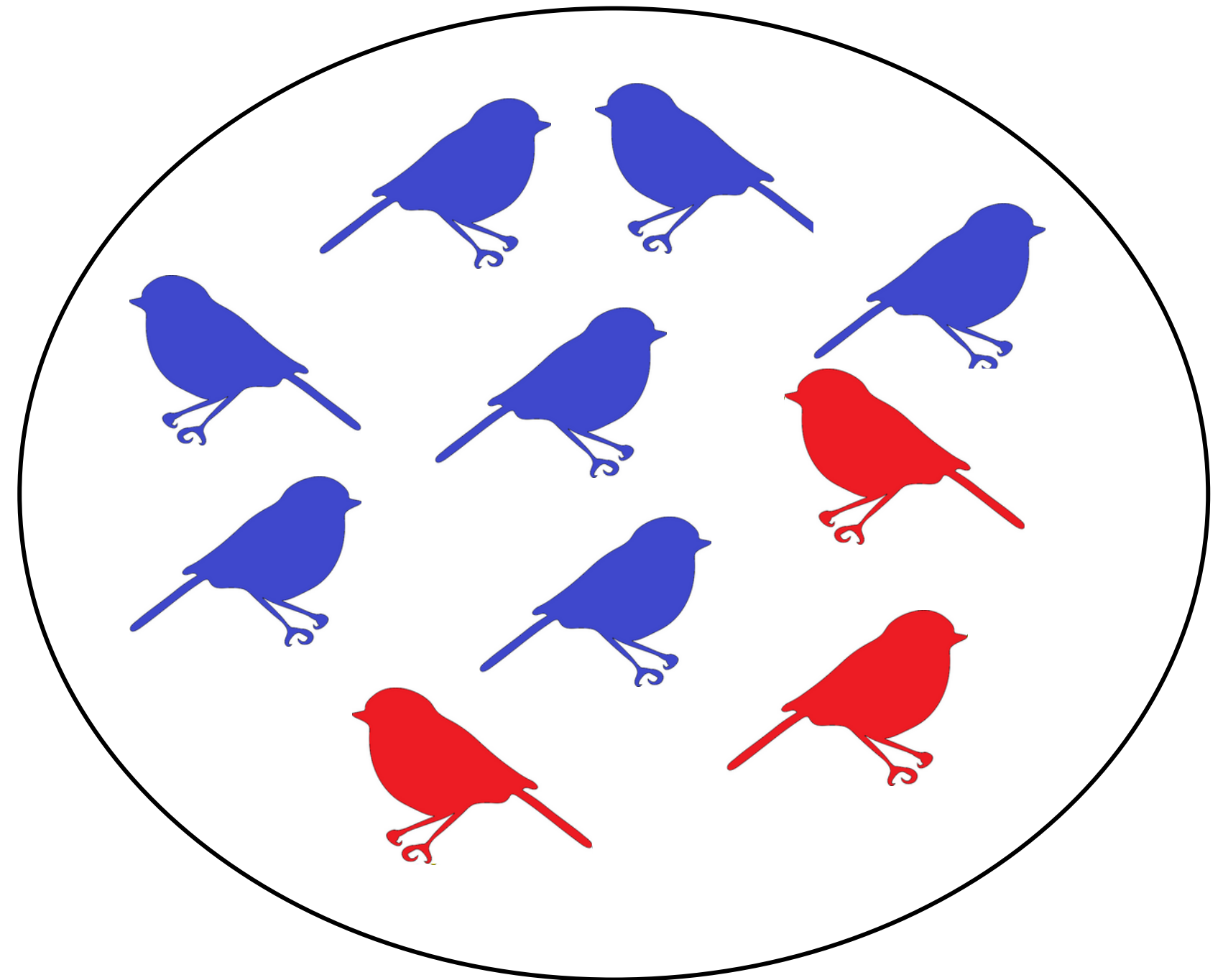
Dynamique locale d'un site

Une espèce d'hôte

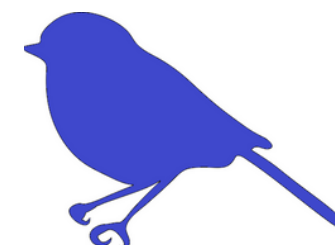
- Naissance de nouveaux individus (b)
- Mortalité naturelle (μ)
- Capacité du milieu (k)
- Émigration des individus (m)

Une espèce de parasites

- Taux de transmission (β)
- Taux de rémission (γ)
- Virulence du parasite (α)



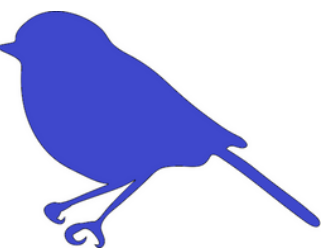
= Hôtes infectés (I)

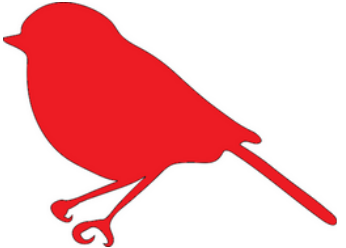


= Hôtes susceptibles (S)

Modèle

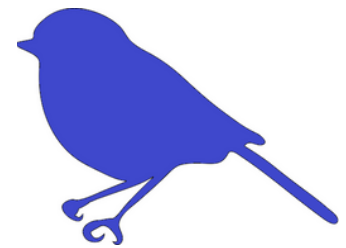
Dynamique locale d'un site


$$\frac{dS}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S$$

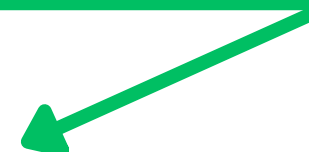

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I$$

Modèle

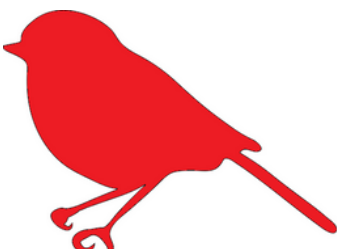
Dynamique locale d'un site



$$\frac{dS}{dt} = \underbrace{[b(1 - (S + I)/k) - \mu]}_{\text{green underline}} S - \beta SI + \gamma I - m_S S$$



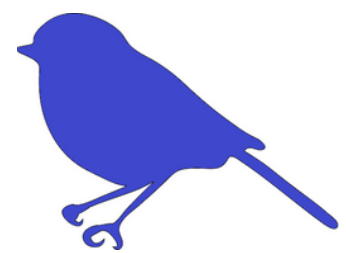
- Pas de reproduction pour les infectés
- Effet densité-dépendant de k



$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \underline{\mu I} - m_I I$$

Modèle

Dynamique locale d'un site

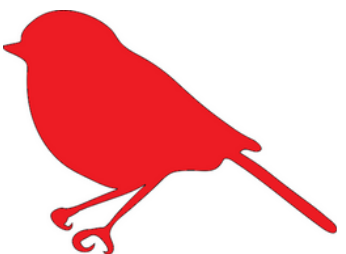


$$\frac{dS}{dt} = \underbrace{[b(1 - (S + I)/k) - \mu]S}_{\text{Birth and death of susceptibles}} - \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} + \gamma I - m_S S$$

- Pas de reproduction pour les infectés
- Effet densité-dépendant de k

Transmission

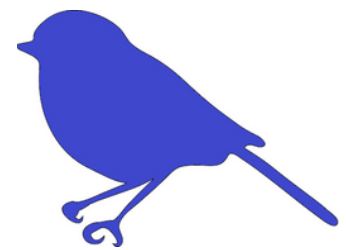
- Pas de structure spatiale dans un site



$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} - \gamma I - \alpha I - \underbrace{\mu I}_{\text{Death of infected}} - m_I I$$

Modèle

Dynamique locale d'un site

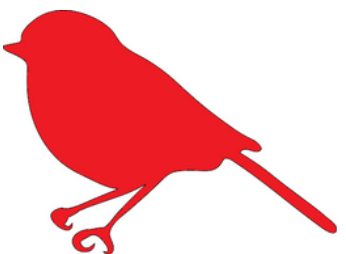


$$\frac{dS}{dt} = \underbrace{[b(1 - (S + I)/k) - \mu]S}_{\text{Birth and death of susceptibles}} - \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} + \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - m_S S$$

- Pas de reproduction pour les infectés
- Effet densité-dépendant de k

Transmission

- Pas de structure spatiale dans un site



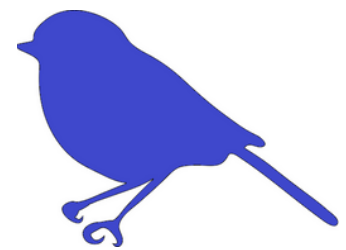
$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} - \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - \alpha I - \underbrace{\mu I}_{\text{Death}} - m_I I$$

Rémission

- Pas d'immunité

Modèle

Dynamique locale d'un site

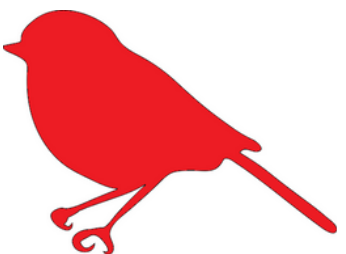


$$\frac{dS}{dt} = \underbrace{[b(1 - (S + I)/k) - \mu]S}_{\text{Birth and death of susceptibles}} - \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} + \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - m_S S$$

- Pas de reproduction pour les infectés
- Effet densité-dépendant de k

Transmission

- Pas de structure spatiale dans un site



$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} - \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - \underbrace{\alpha I}_{\text{Virulence}} - \underbrace{\mu I}_{\text{Death}} - m_I I$$

Rémission

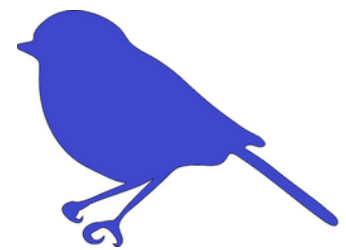
- Pas d'immunité

Virulence

- **Compromis entre transmission et virulence, $\beta(\alpha)$**

Modèle

Dynamique locale d'un site



$$\frac{dS}{dt} = \underbrace{[b(1 - (S + I)/k) - \mu]S}_{\text{Birth and death}} - \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} + \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - \underbrace{m_s S}_{\text{Emigration}}$$

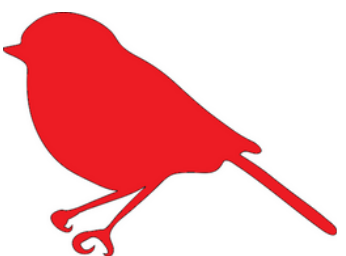
- Pas de reproduction pour les infectés
- Effet densité-dépendant de k

Transmission

- Pas de structure spatiale dans un site

Émigration des hôtes :

- m_s pour les susceptibles
- m_i pour les infectés



$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{\beta SI}_{\text{Transmission}} - \underbrace{\gamma I}_{\text{Recovery}} - \underbrace{\alpha I}_{\text{Virulence}} - \underbrace{\mu I}_{\text{Death}} - \underbrace{m_i I}_{\text{Emigration}}$$

Rémission

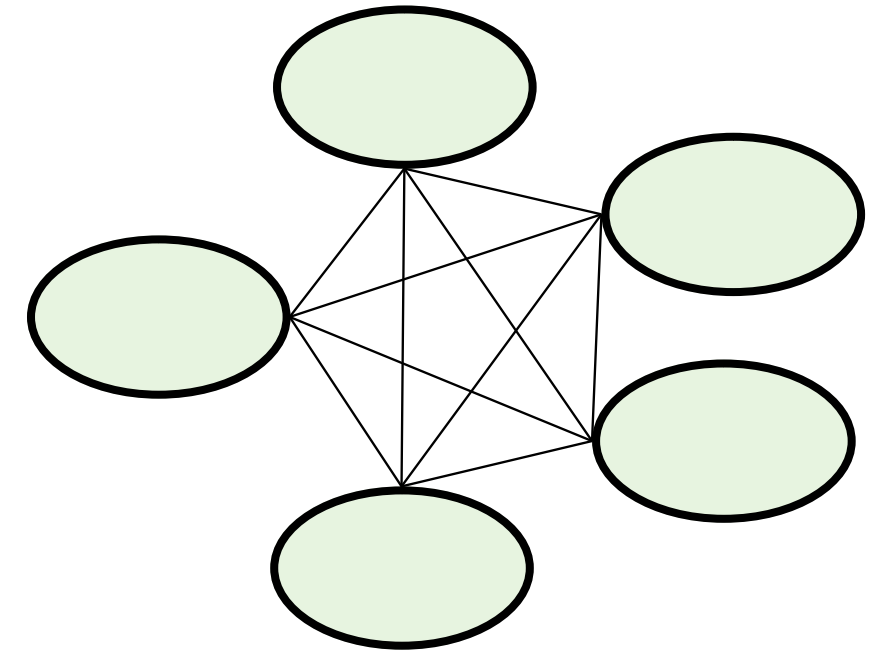
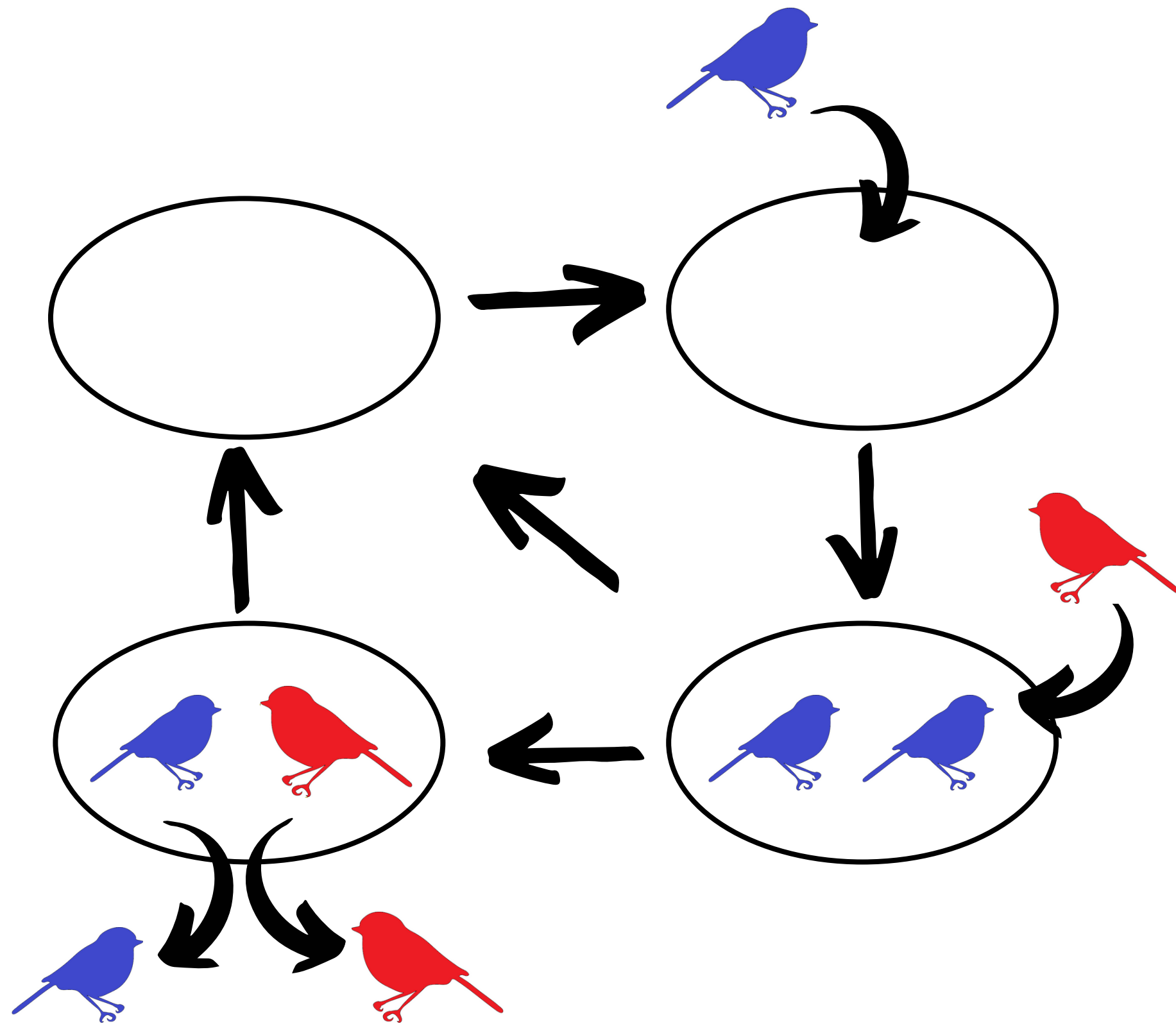
- Pas d'immunité

Virulence

- Compromis entre transmission et virulence, $\beta(\alpha)$

Modèle

Métapopulation

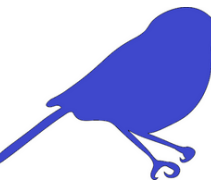



Dynamique de colonisation - extinction

- Sites touchés par une extinction
- Colonisation par de nouveaux hôtes
- Nouvelle population et émigration d'hôtes
- Extinction du site

Modèle

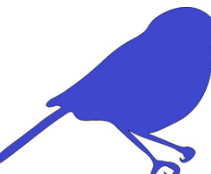
Dynamique locale au sein d'une métapopulation



$$\frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S(1 - \rho)S_j/(N - 1)$$


$$\frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I(1 - \rho)I_j/(N - 1)$$

Modèle

Dynamique locale au sein d'une métapopulation


$$\frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S(1 - \rho)S_j/(N - 1)$$


$$\frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I(1 - \rho)I_j/(N - 1)$$

- ρ : Coût de la dispersion
- N : Nombre de sites

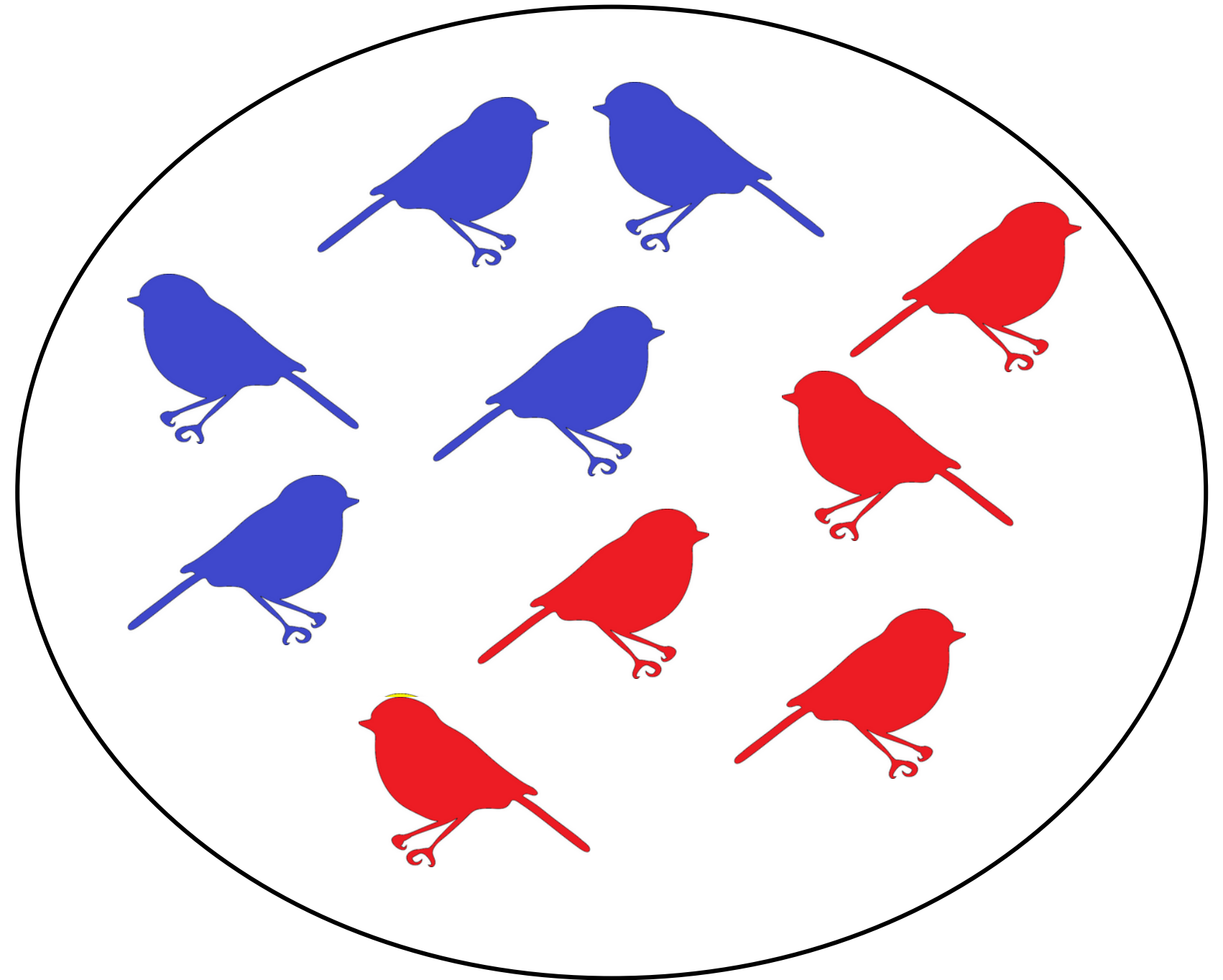
Modèle

Evolution de la virulence du parasite

- Population de départ monomorphe
- Simulation avec m_s et m_i fixés

Mutation :

- Mutation durant les événements d'infection
- Rare
- Faible effet



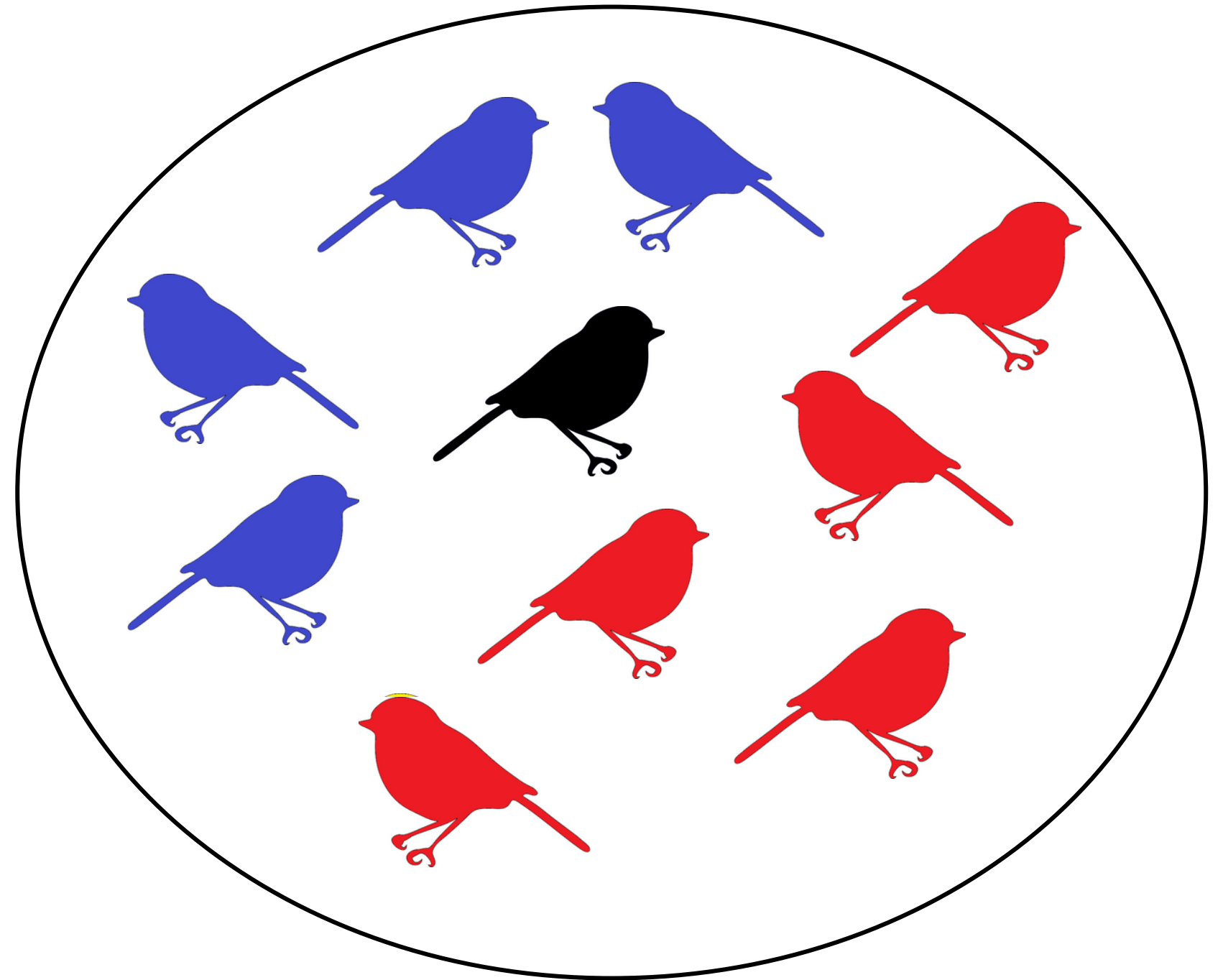
Modèle

Evolution de la virulence du parasite

- Population de départ monomorphe
- Simulation avec m_s et m_i fixés

Mutation :

- Mutation durant les événements d'infection
- Rare
- Faible effet



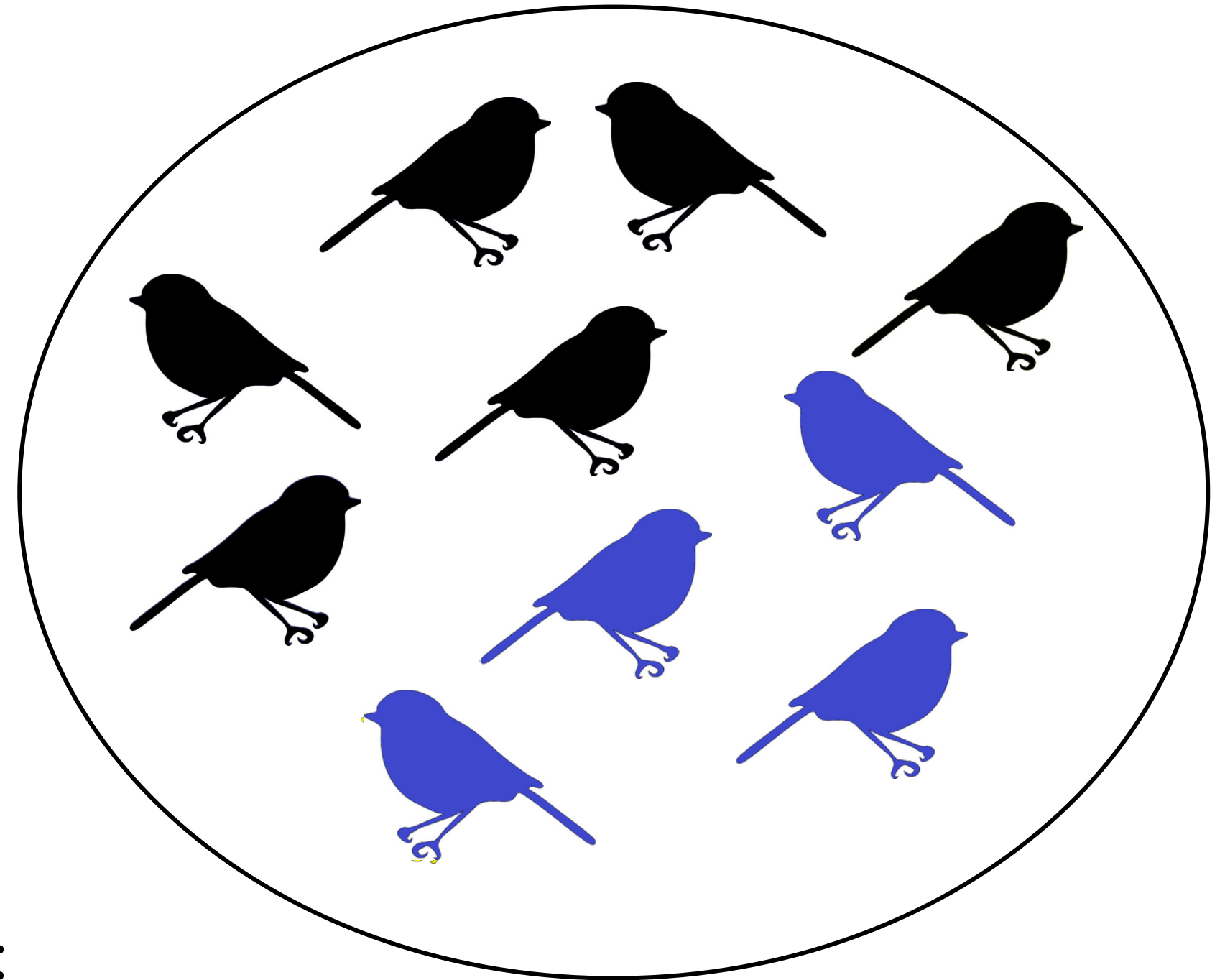
Modèle

Evolution de la virulence du parasite

- Population de départ monomorphe
- Simulation avec m_s et m_i fixés

Mutation :

- Mutation durant les événements d'infection
- Rare
- Faible effet



Mutant
>
Résident

Phénotype dominant :
Mutant

Modèle

Evolution de la virulence du parasite

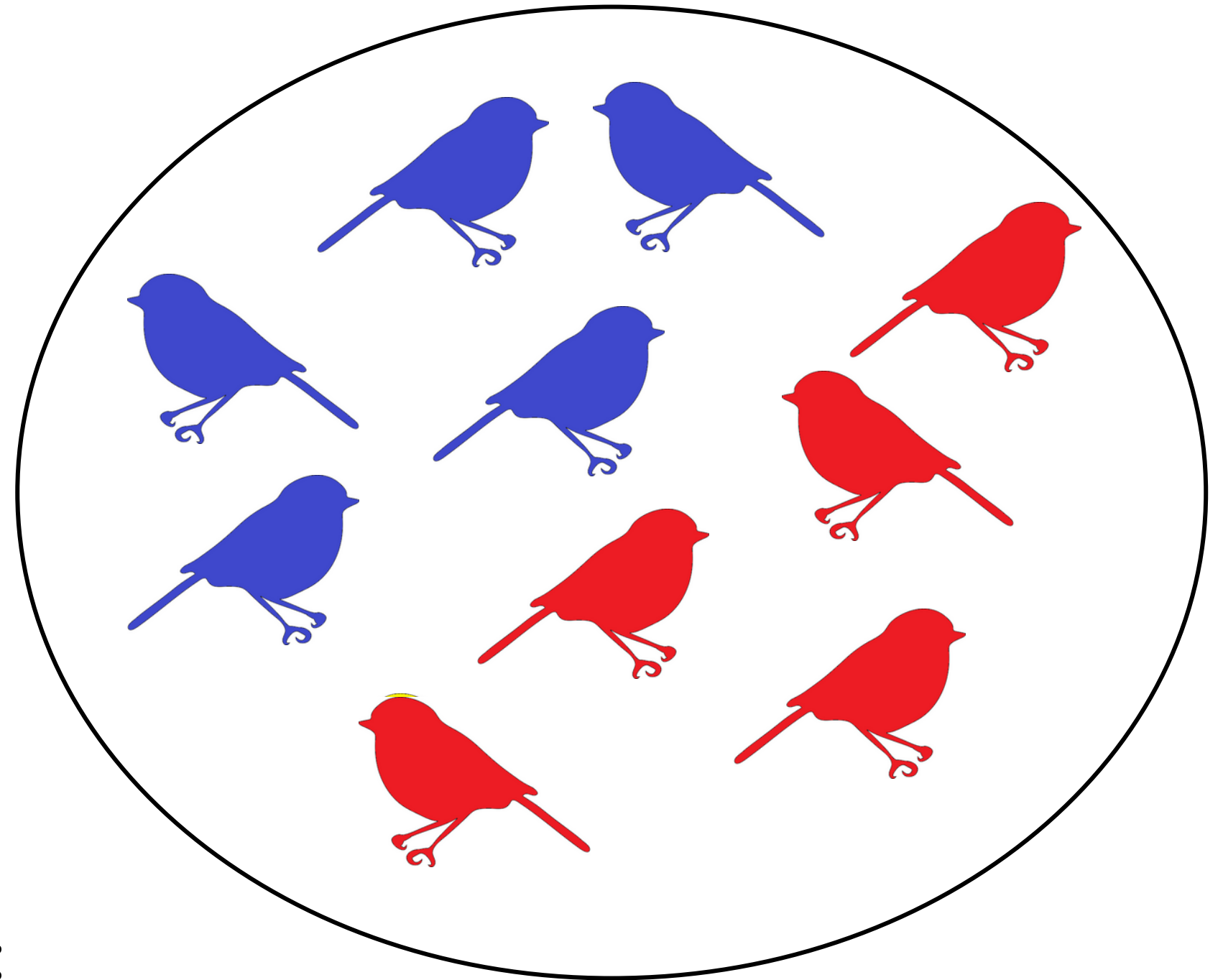
- Population de départ monomorphe
- Simulation avec m_s et m_i fixés

Mutation :

- Mutation durant les événements d'infection
- Rare
- Faible effet

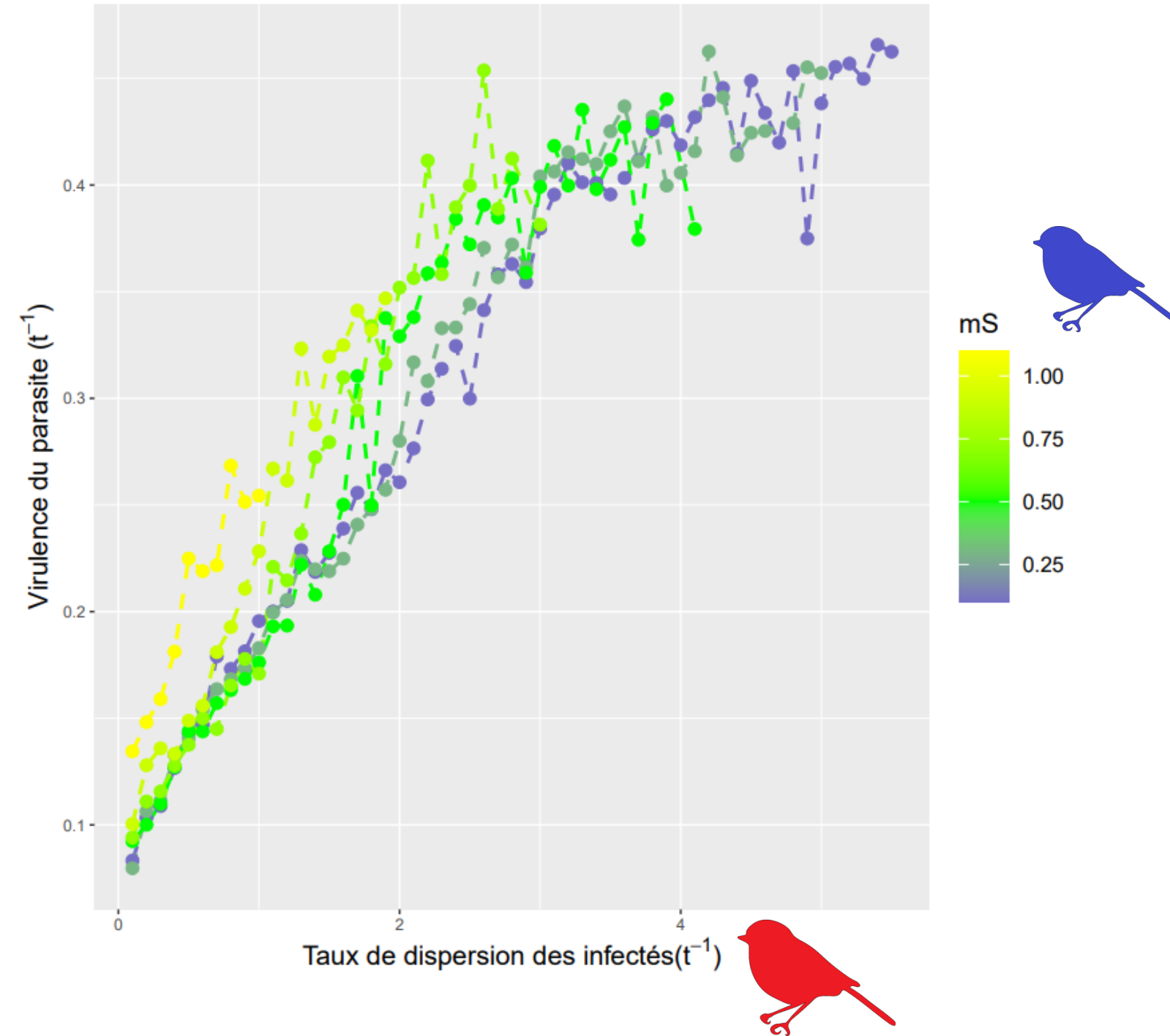
Résident
>
Mutant

Phénotype dominant :
Résident

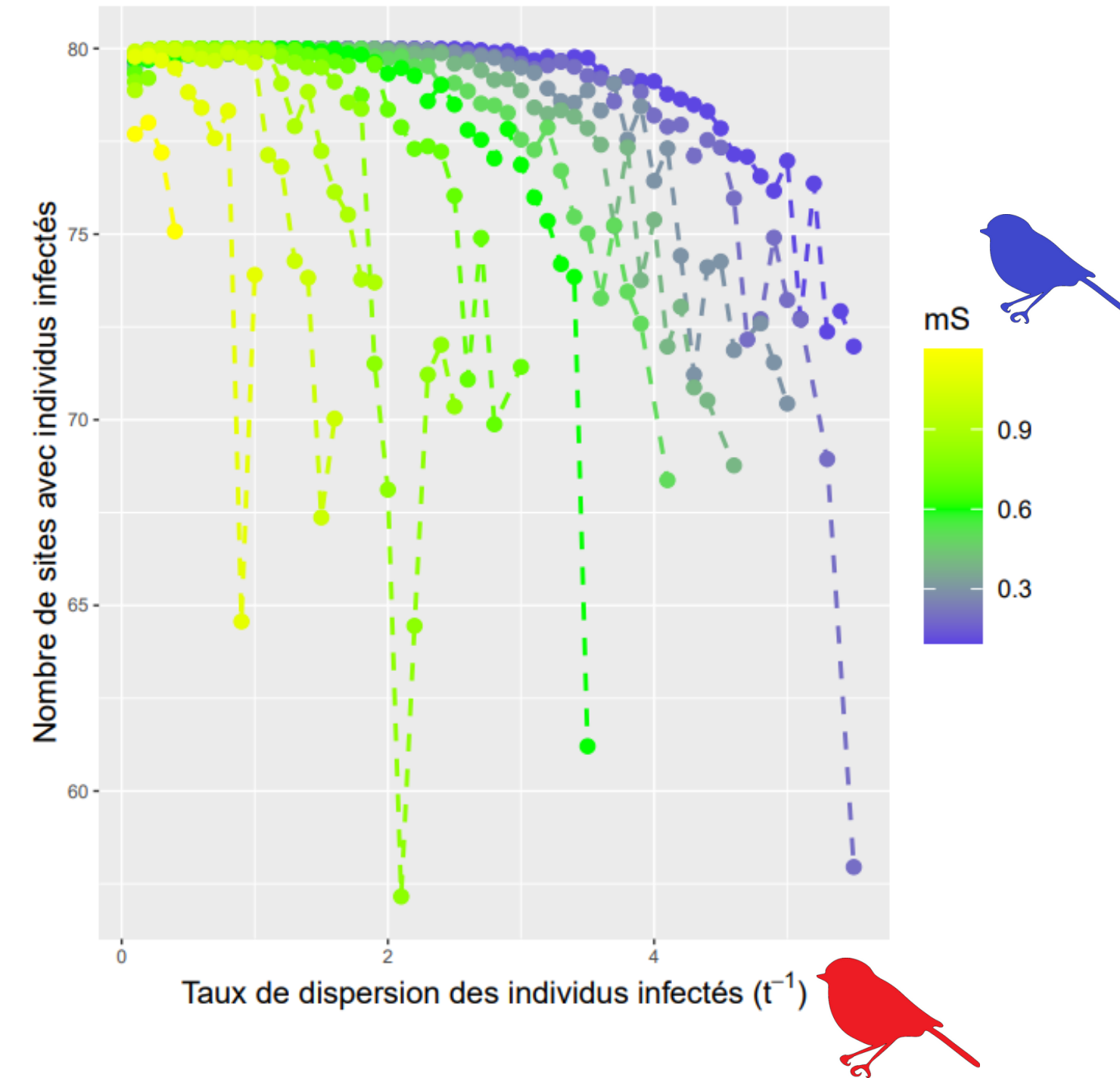


Résultats

Virulence du parasite

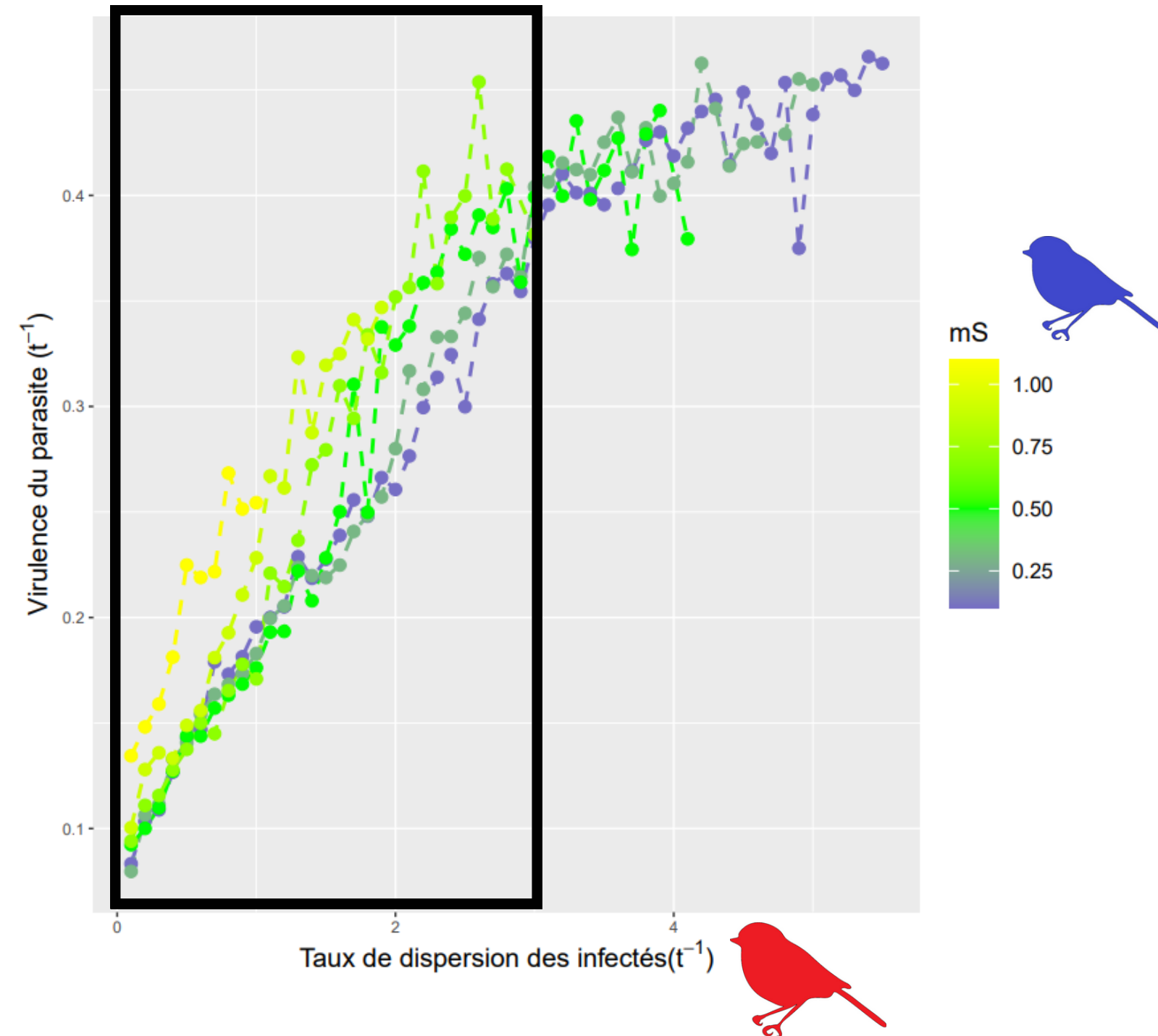


Sites occupés par des hôtes infectés

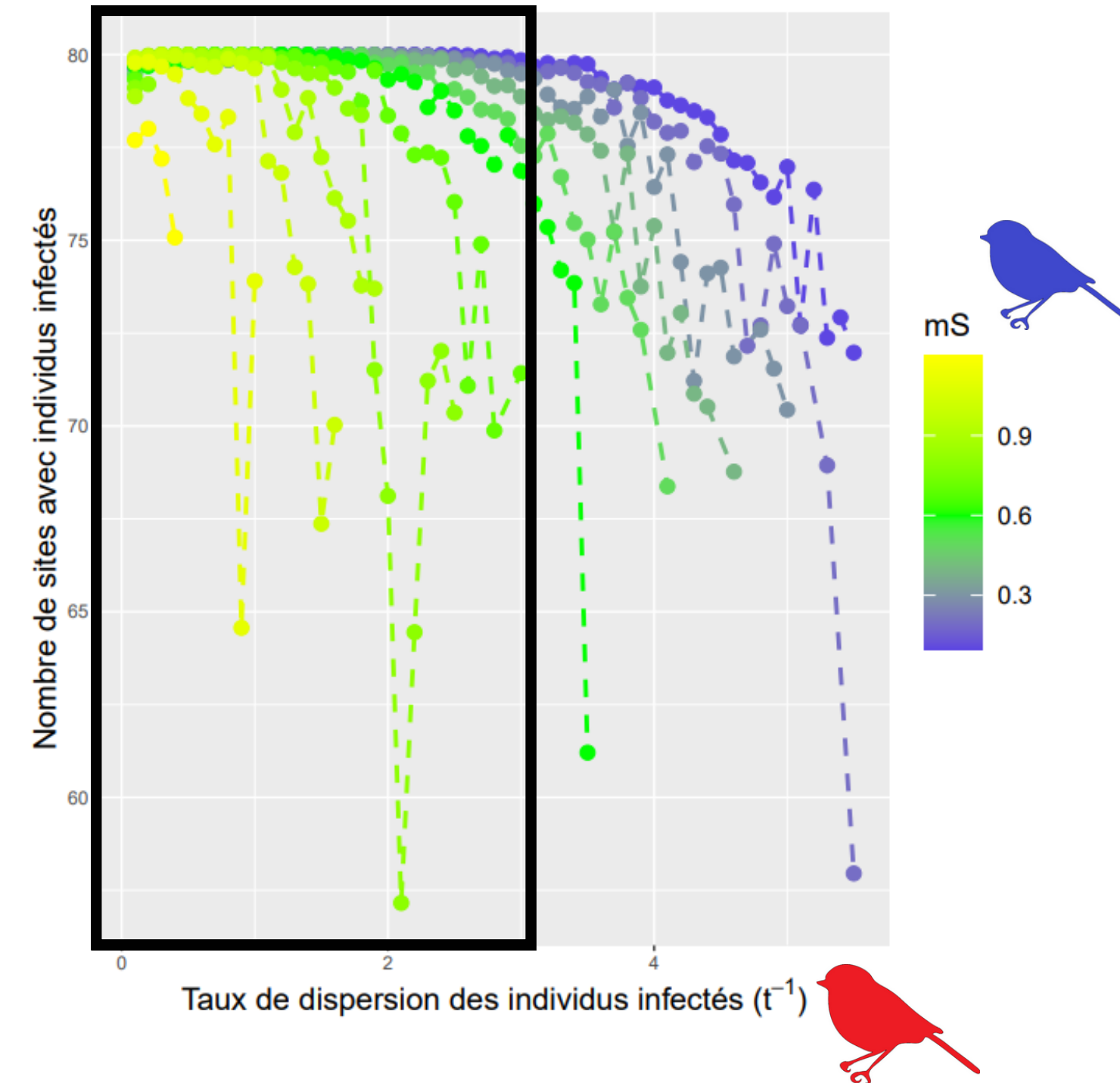


Résultats

Virulence du parasite



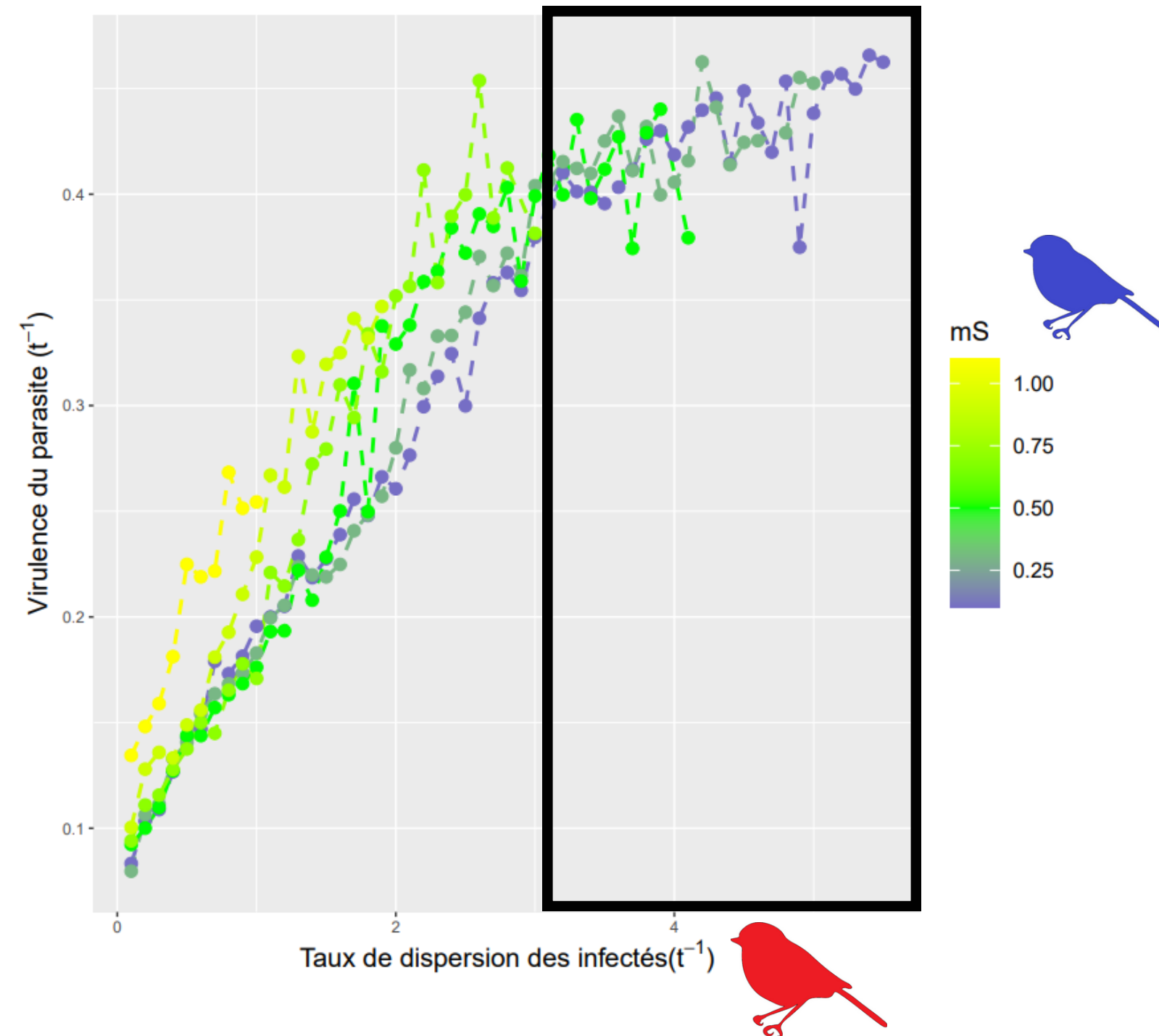
Sites occupés par des hôtes infectés



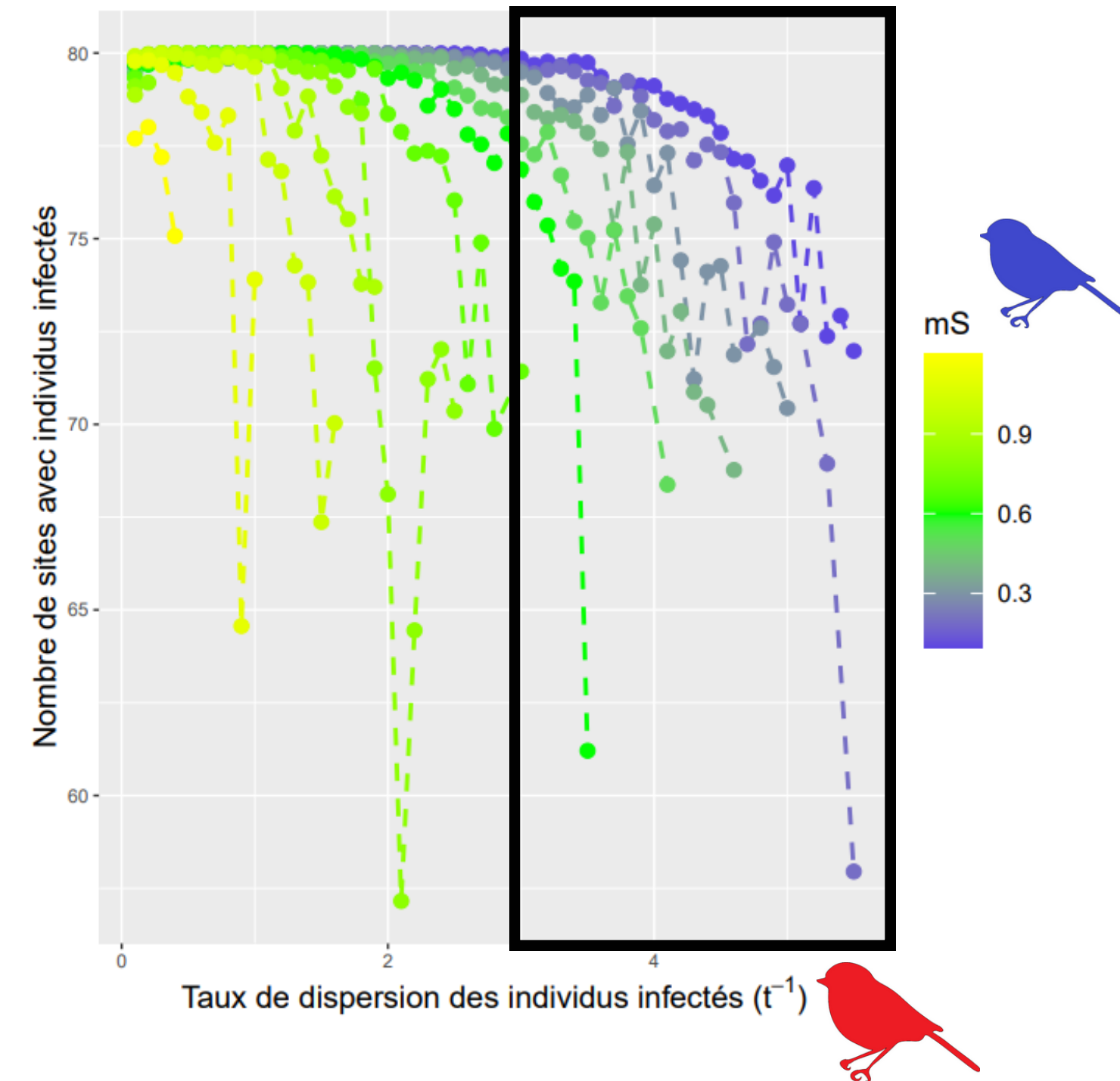
- m_i : Virulence plus forte et infectés très présents
- Plus de compétition entre les parasites

Résultats

Virulence du parasite



Sites occupés par des hôtes infectés



- m_i ↗ : Décélération de l'évolution et présence des infectés en baisse
- Moins de ressources exploitables et baisse de la compétition

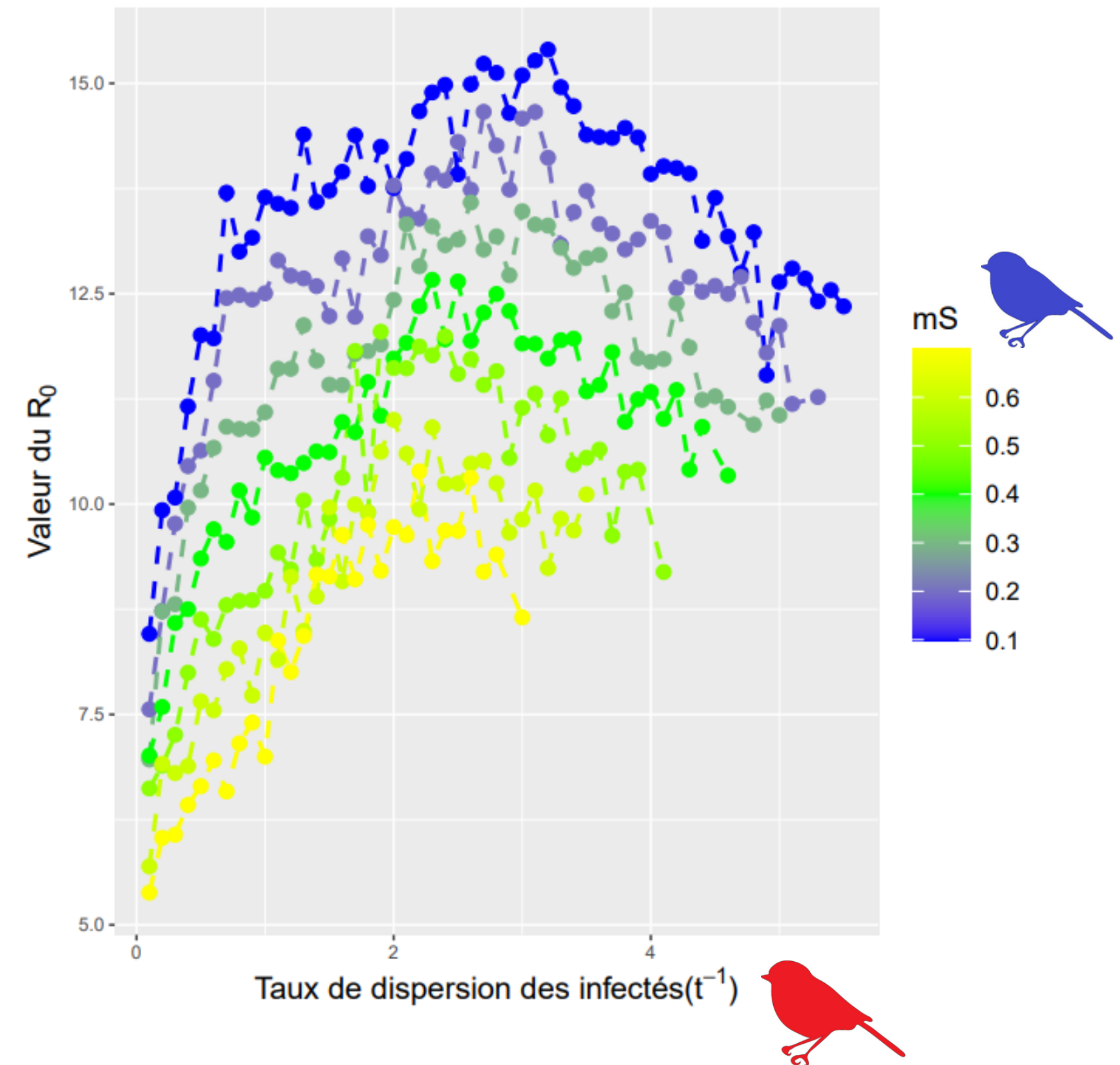
Résultats

Nombre de reproduction de base R_0

- Nombre d'infections secondaires par un individu infecté dans une population de susceptible

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{m_I + \alpha + \gamma + \mu}$$

- Baisse du R_0 avec l'augmentation de m_I



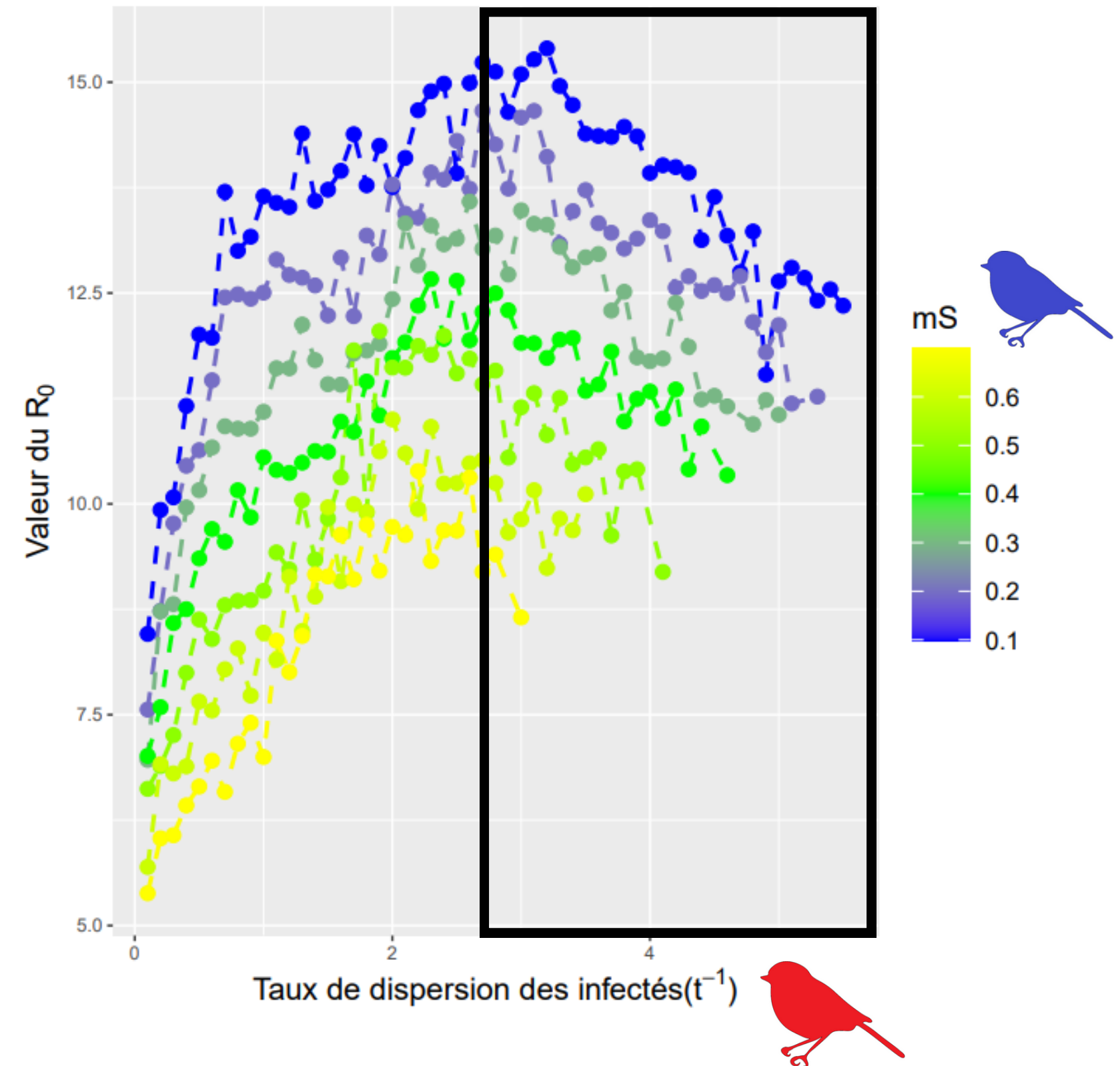
Résultats

Nombre de reproduction de base R_0

- Nombre d'infections secondaires par un individu infecté dans une population de susceptible

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{m_I + \alpha + \gamma + \mu}$$

- Baisse du R_0 avec l'augmentation de m_I
- m_I ↗ : Baisse du R_0



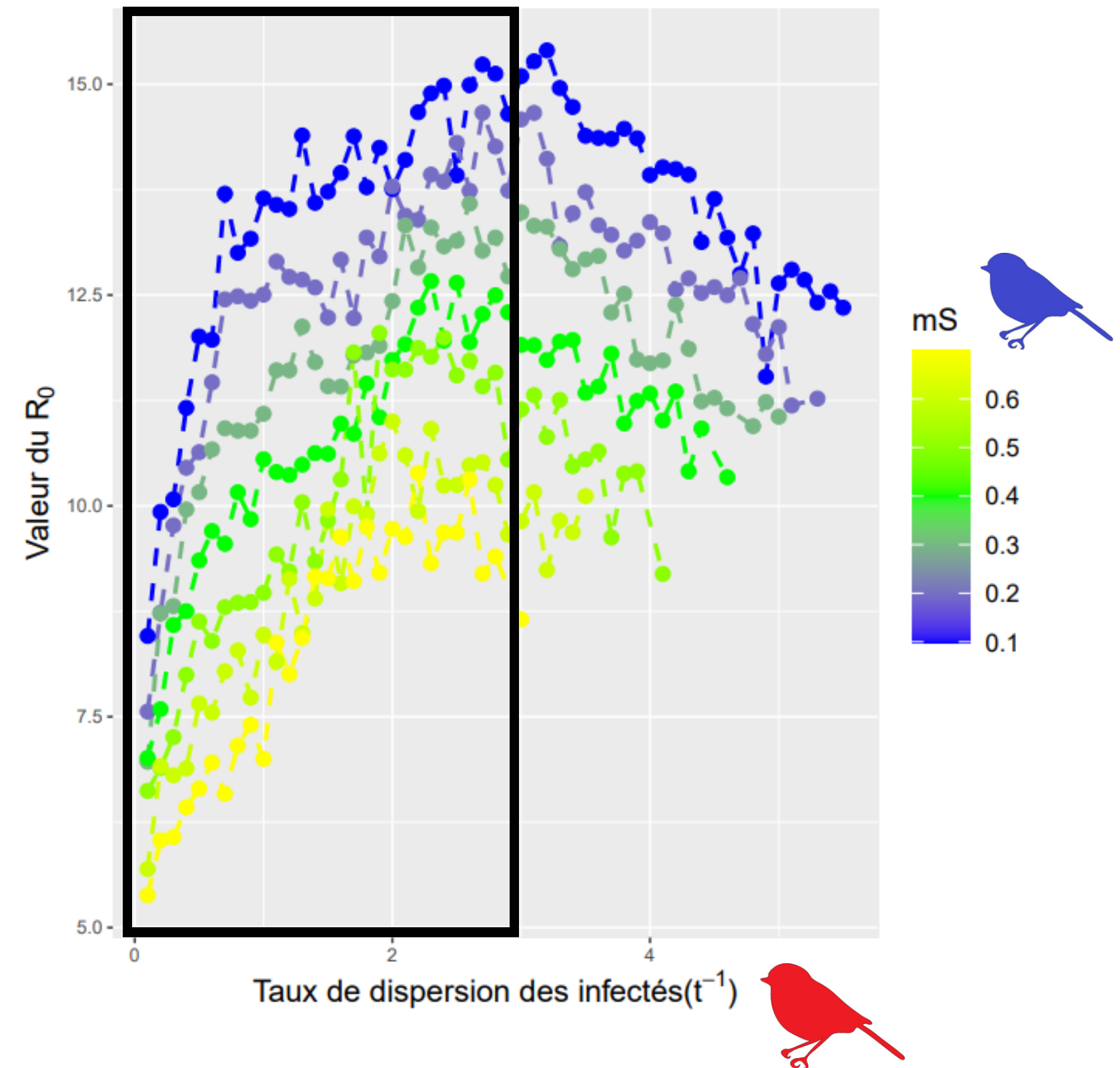
Résultats

Nombre de reproduction de base R_0

- Nombre d'infections secondaires par un individu infecté dans une population de susceptible

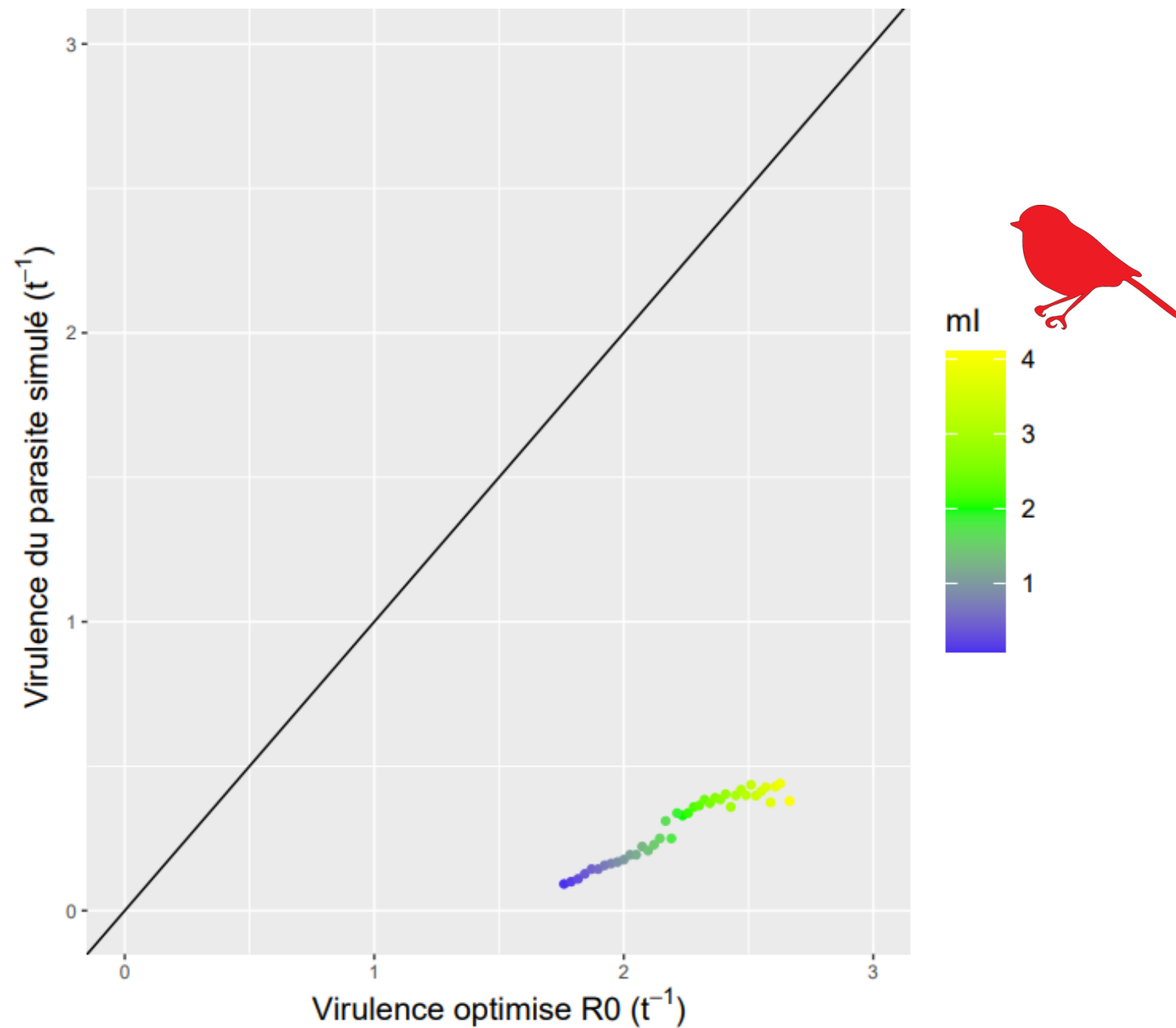
$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{m_I + \alpha + \gamma + \mu}$$

- Baisse du R_0 avec l'augmentation de m_I
- $m_I \nearrow$: Augmentation du R_0
- Plus de virulence et de transmission, plus de compétition

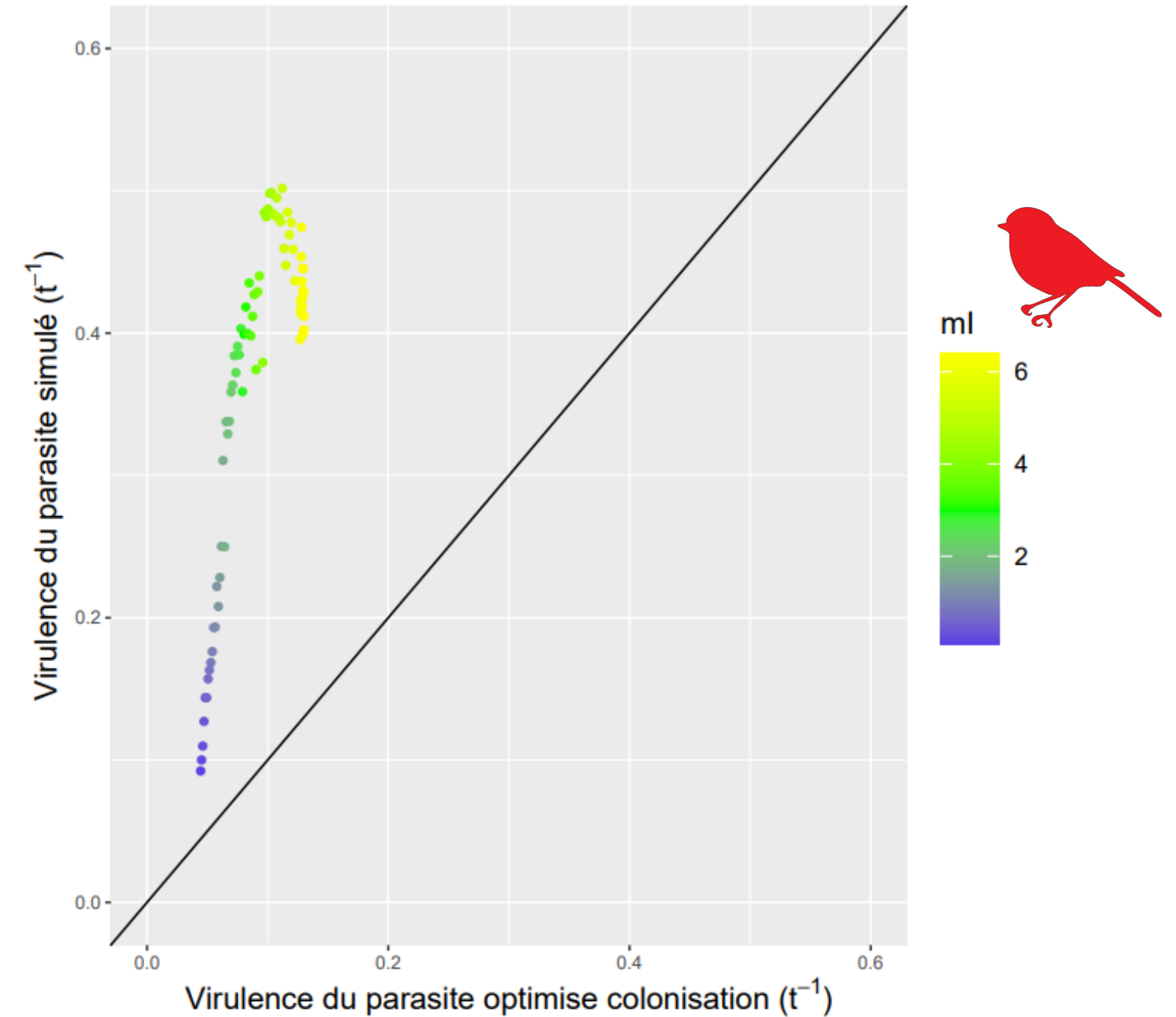


Résultats

Optimisation de la compétition (R_0)



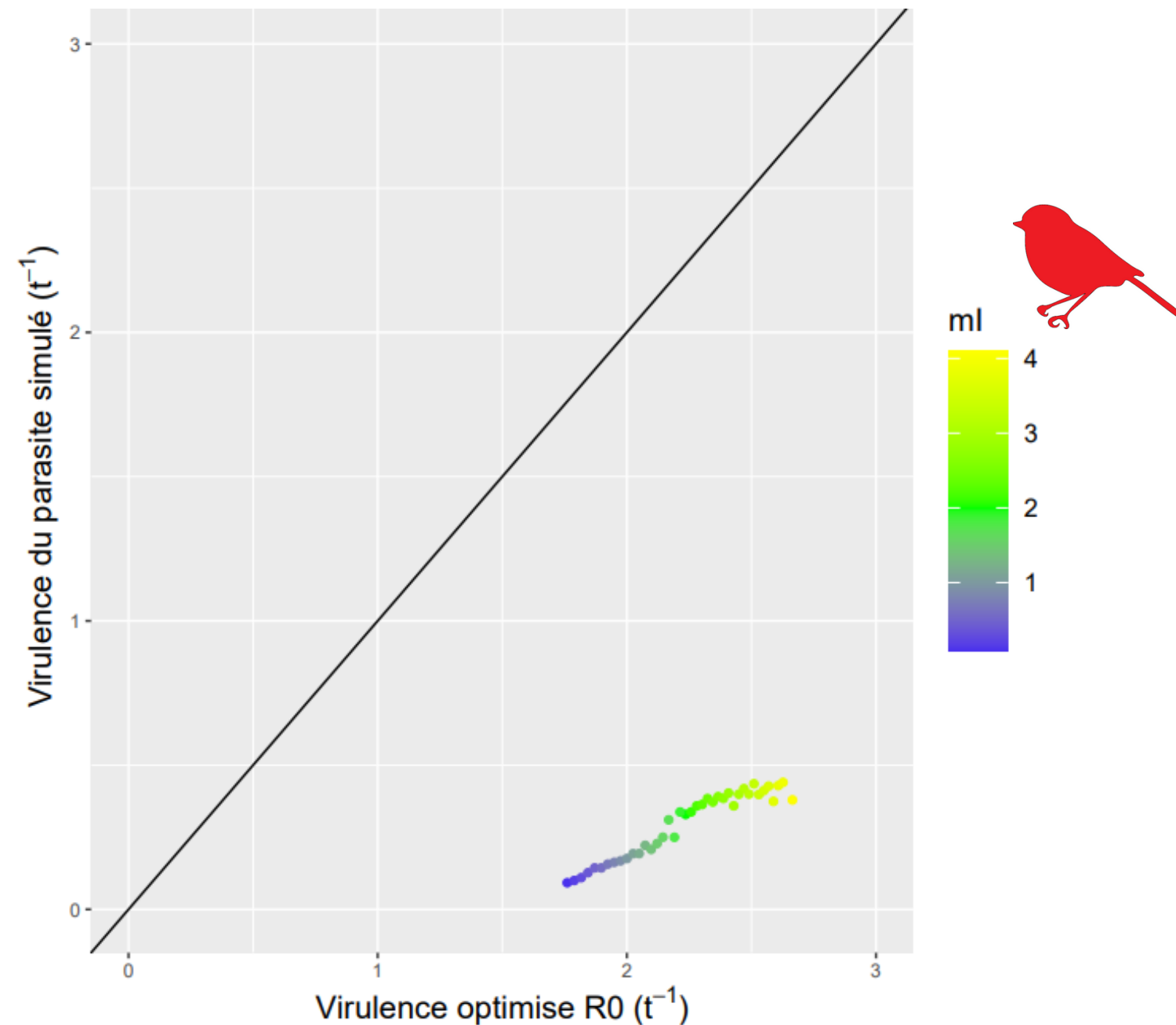
Optimisation de la colonisation $\hat{I}(1 - \frac{1}{R_0})$



- Pas d'optimisation de la compétition
- Structure spatiale oblige l'investissement dans la colonisation

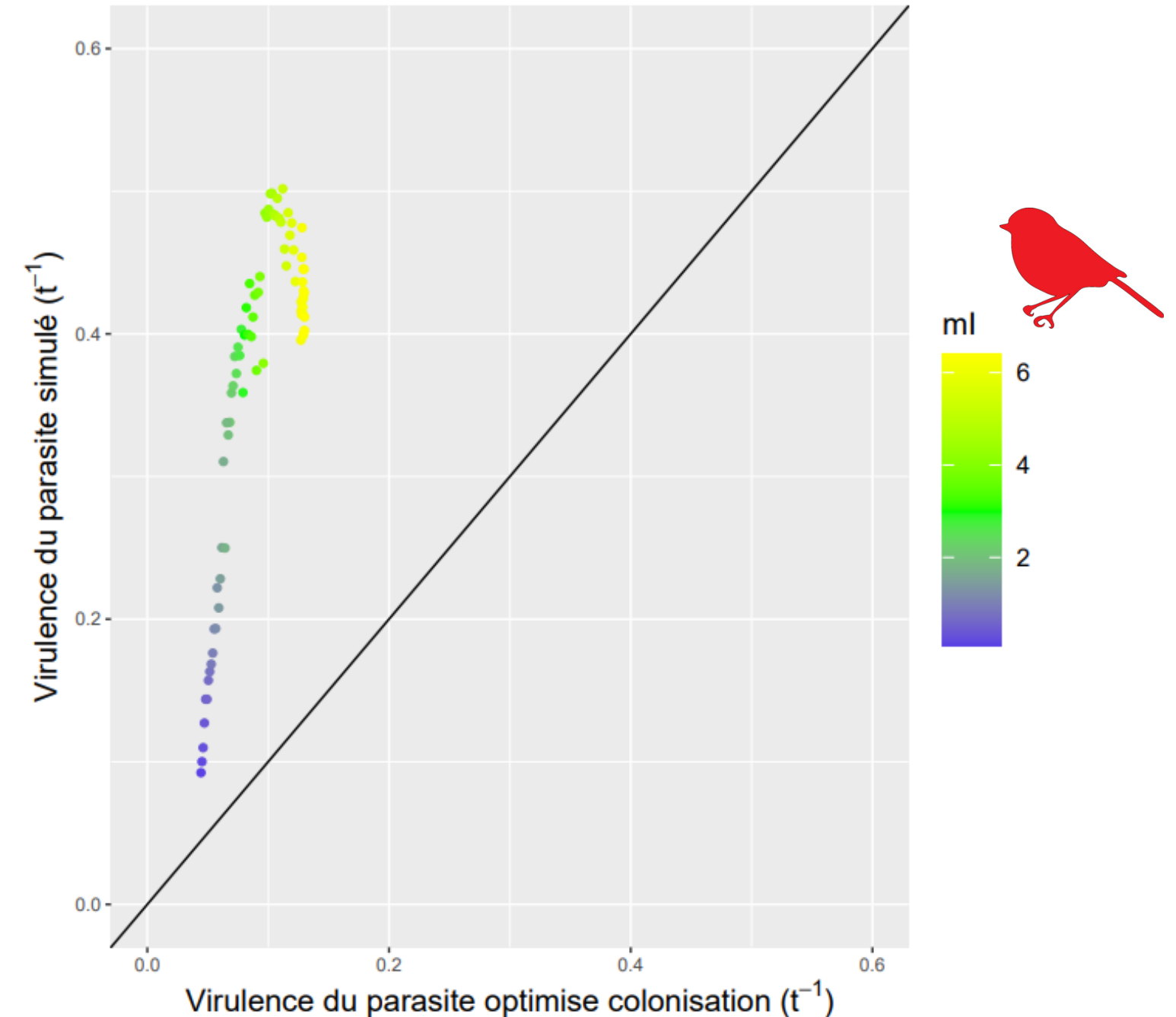
Résultats

Optimisation de la compétition (R_0)



- Pas d'optimisation de la compétition
- Structure spatiale oblige l'investissement dans la colonisation

Optimisation de la colonisation $\hat{I}(1 - \frac{1}{R_0})$



- Optimisation de la colonisation pour des dispersions m_1 extrêmes
- Mélange colonisation - compétition pour dispersions m_1 intermédiaire

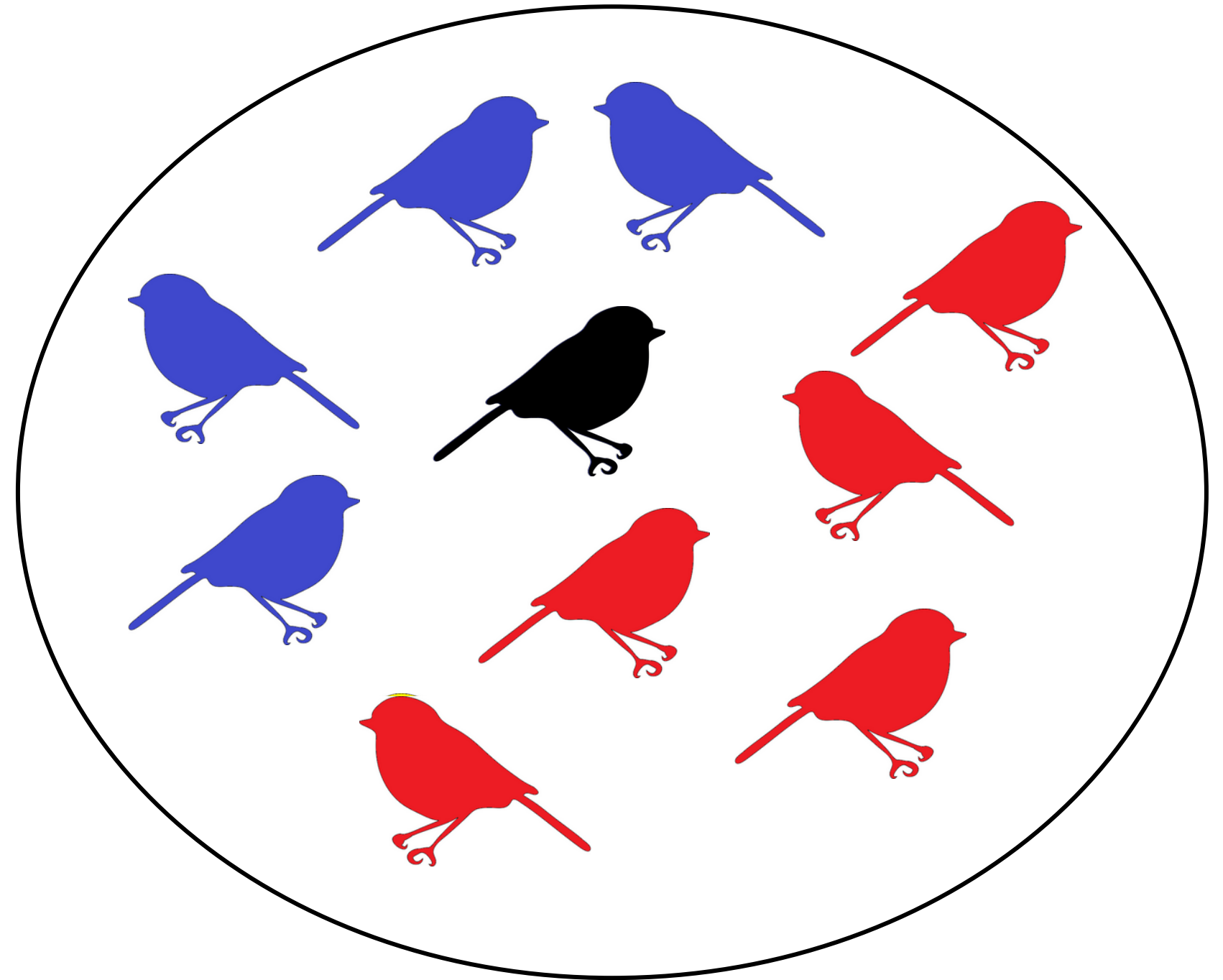
Modèle

Coévolution de la virulence et de l'influence parasitaire sur la dispersion

- Evolution de l'influence parasitaire sur la dispersion des hôtes infectés

$$m_i = \lambda m_s$$

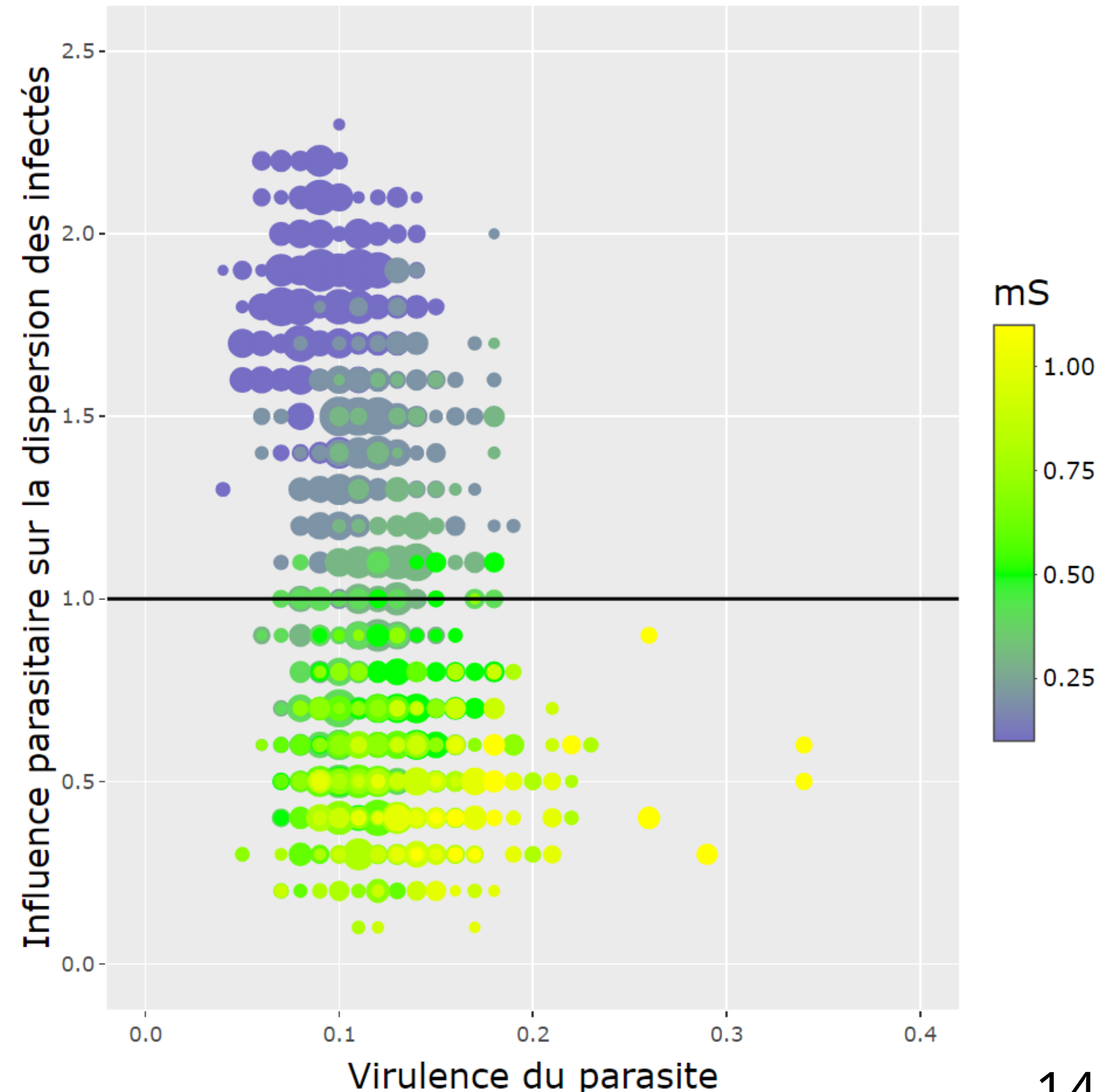
- Hôte infecté avec couple de valeurs $\{\alpha; \lambda\}$
- Evolution, mutations comme pour la virulence



Résultats

Distribution des hôtes infectés en fonction de la virulence et de l'influence parasitaire

- m_s ↓: Moins virulent et dispersion "accélérateur"
- Plus de ressources disponibles
 - Colonisation plus forte via plus de dispersion

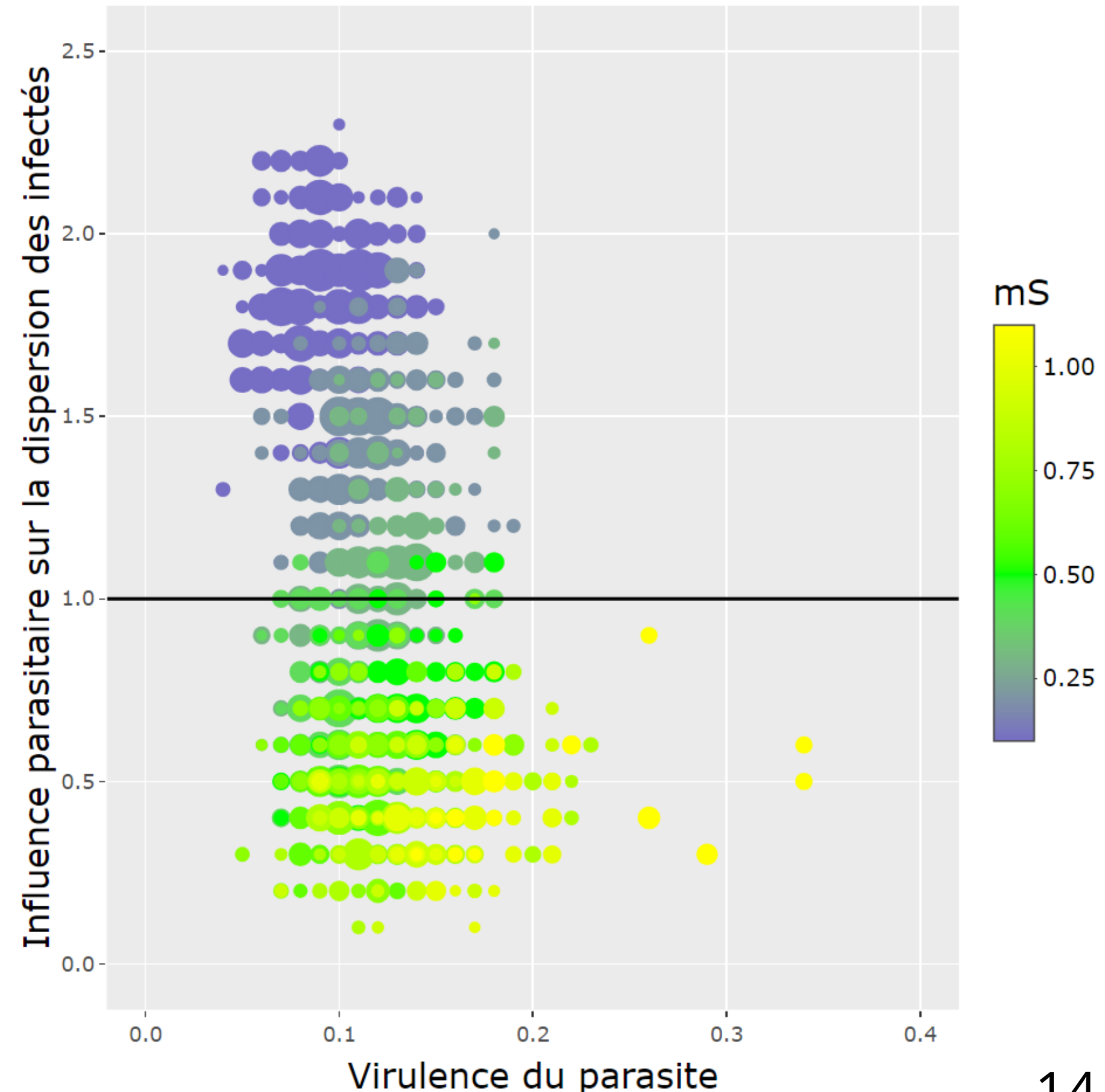


Résultats

Distribution des hôtes infectés en fonction de la virulence et de l'influence parasitaire


- $m_s \searrow$: Moins virulent et dispersion "accélérateur"
- Plus de ressources disponibles
 - Colonisation plus forte via plus de dispersion

- $m_s \nearrow$: Plus virulent et dispersion "ralentisseur"
- Moins de ressources
 - Colonisation plus forte via meilleure probabilité d'établissement



Conclusion

Résultats principaux

- m_1  : Augmentation de la virulence du parasite
- m_1 aux limites de viabilité : Parasite optimise sa colonisation
- m_1 intermédiaires : Mélange de compétition - colonisation
- Coévolution, 2 syndromes différents
 - Parasite virulent et "ralentisseur"
 - Parasite peu virulent et "accélérateur"

Conclusion

Perspectives

- Étudier l'évolution de l'influence parasitaire sur la dispersion seule
- Coévolution, variation de certains paramètres (capacité du milieu, taux d'extinction, ...)
- Structures spatiales plus complexes

Conclusion

Perspectives

- Étudier l'évolution de l'influence parasitaire sur la dispersion seule
- Coévolution, variation de certains paramètres (capacité du milieu, taux d'extinction, ...)
- Structures spatiales plus complexes

Merci de votre
attention

Equilibres

$$\text{Green Figure} = 0 \quad \text{Red Figure} = 0$$

- Site vide

$$\text{Green Figure} = S^* \quad \text{Red Figure} = 0$$

$$\left\{ S = S^* = k - k \frac{\mu + m_S}{b}, I = 0 \right\}$$

- "Disease-free equilibrium" (DFE)

$$\text{Green Figure} = \hat{S} \quad \text{Red Figure} = \hat{I}$$

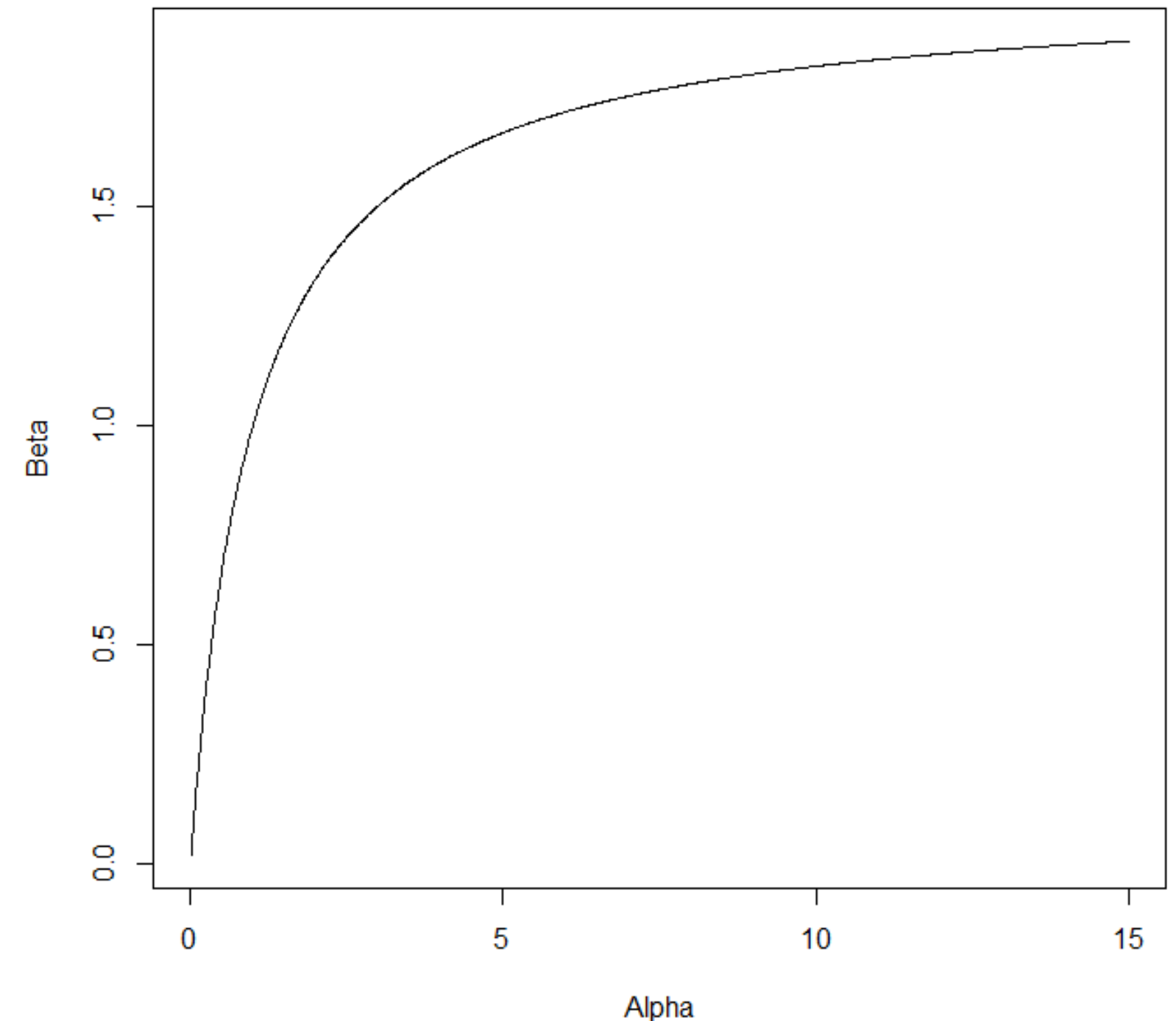
- Fraction constante d'hôtes susceptibles et infectés
- "équilibre endémique"

$$\left\{ S = \frac{(1+\alpha)(m_I + \alpha + \gamma + \mu)}{\alpha\beta_0}, I = -\frac{(1+\alpha)(m_I + \alpha + \gamma + \mu)(m_I r(1+\alpha) + k\alpha\beta_0(m_S + \mu) + r(\gamma + \mu + \alpha(1+\alpha - k\beta_0 + \gamma + \mu)))}{\alpha\beta_0(m_I(r + r\alpha + k\alpha\beta_0) + k\alpha\beta_0(\alpha + \mu) + r(1+\alpha)(\alpha + \gamma + m u))} \right\}$$

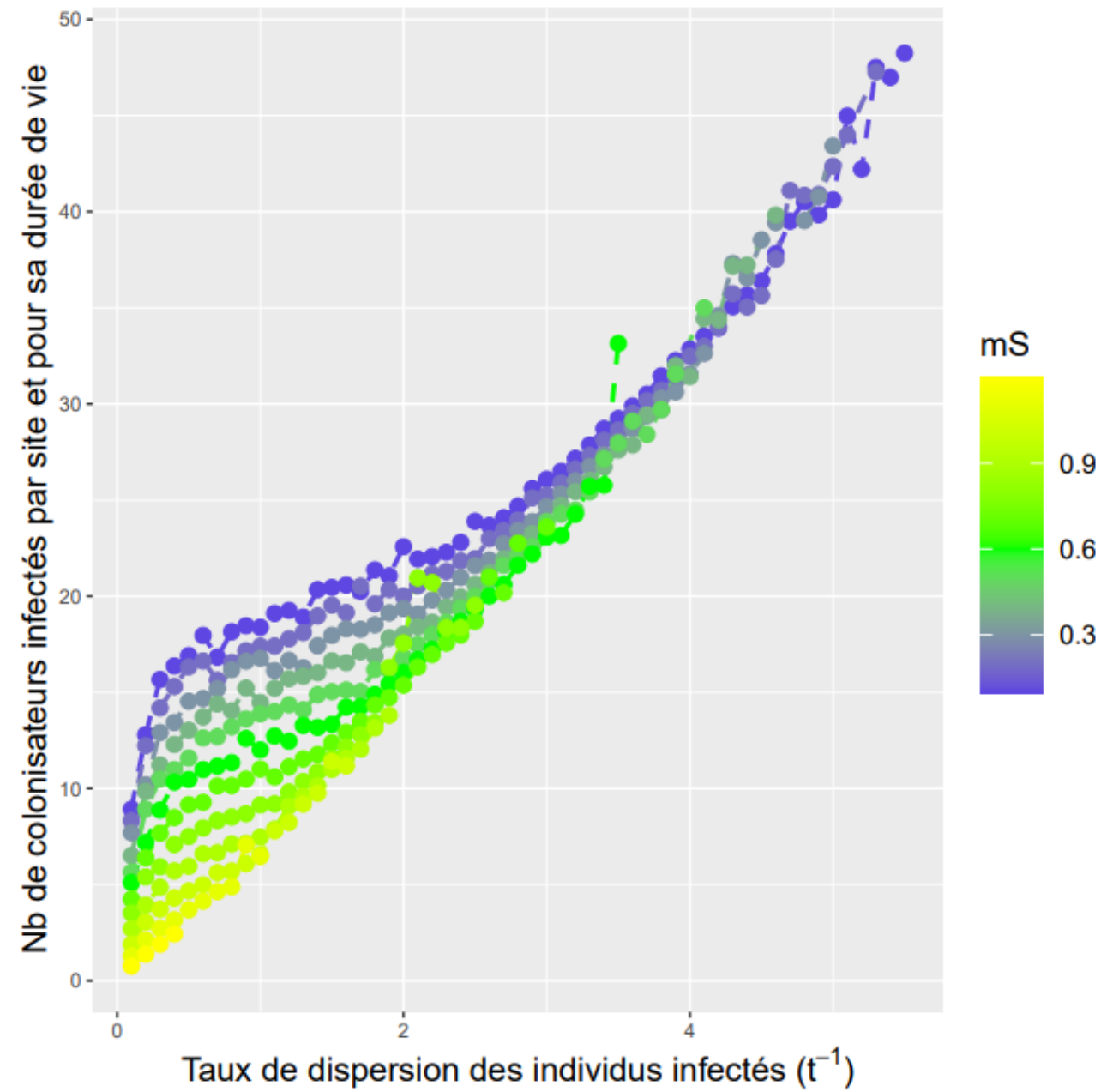
Fonction de lien entre transmission (β) et virulence du parasite (α)

$$\beta(\alpha) = \beta_0 \alpha / (1 + \alpha)$$

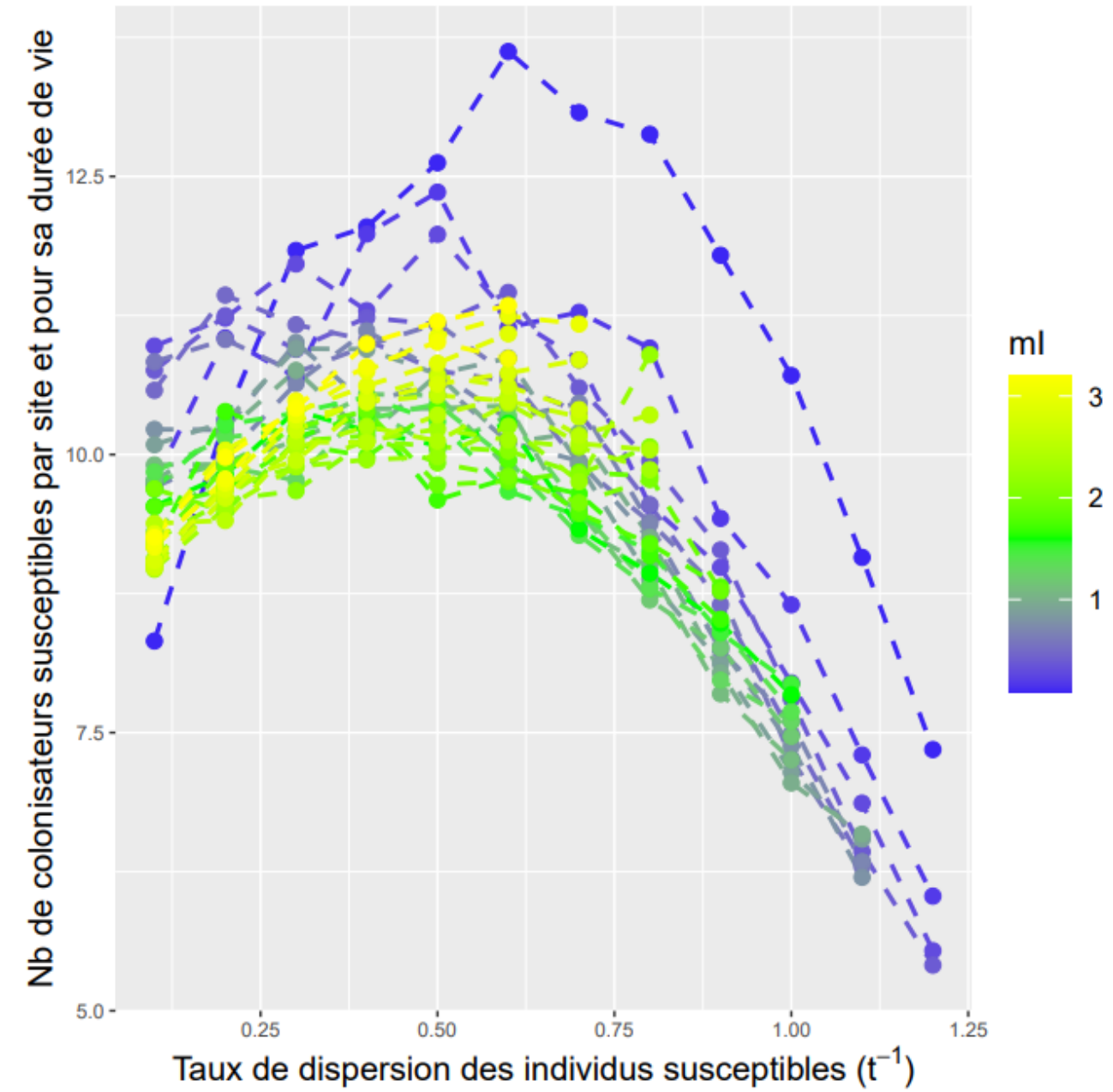
- Compromis entre période infectieuse et virulence
- Plus le parasite exploitera son hôte en étant virulent et moins il aura de temps pour se transmettre



Colonisation



$$Colonisation_I = m_I(1 - \rho)\hat{I}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\frac{1}{\epsilon}$$



$$Colonisation_S = [m_S(1 - \rho)\hat{S} + m_I(1 - \rho)\hat{I}\frac{\gamma}{\gamma + \mu + m_I + \alpha}]u(m_S)\frac{1}{\epsilon}$$

avec $u(m_S) = \left(1 - \frac{\mu + m_S}{b}\right)$

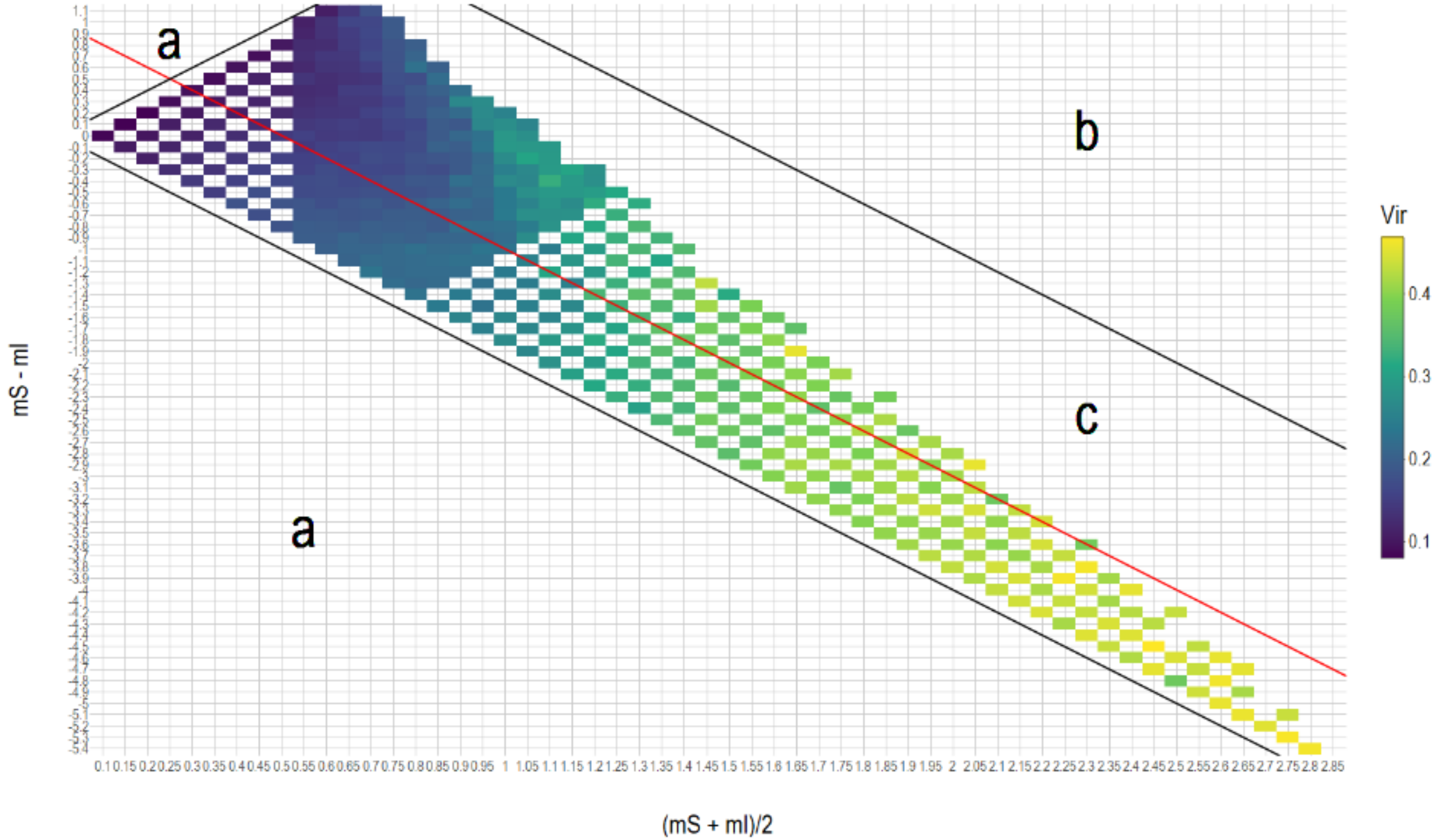
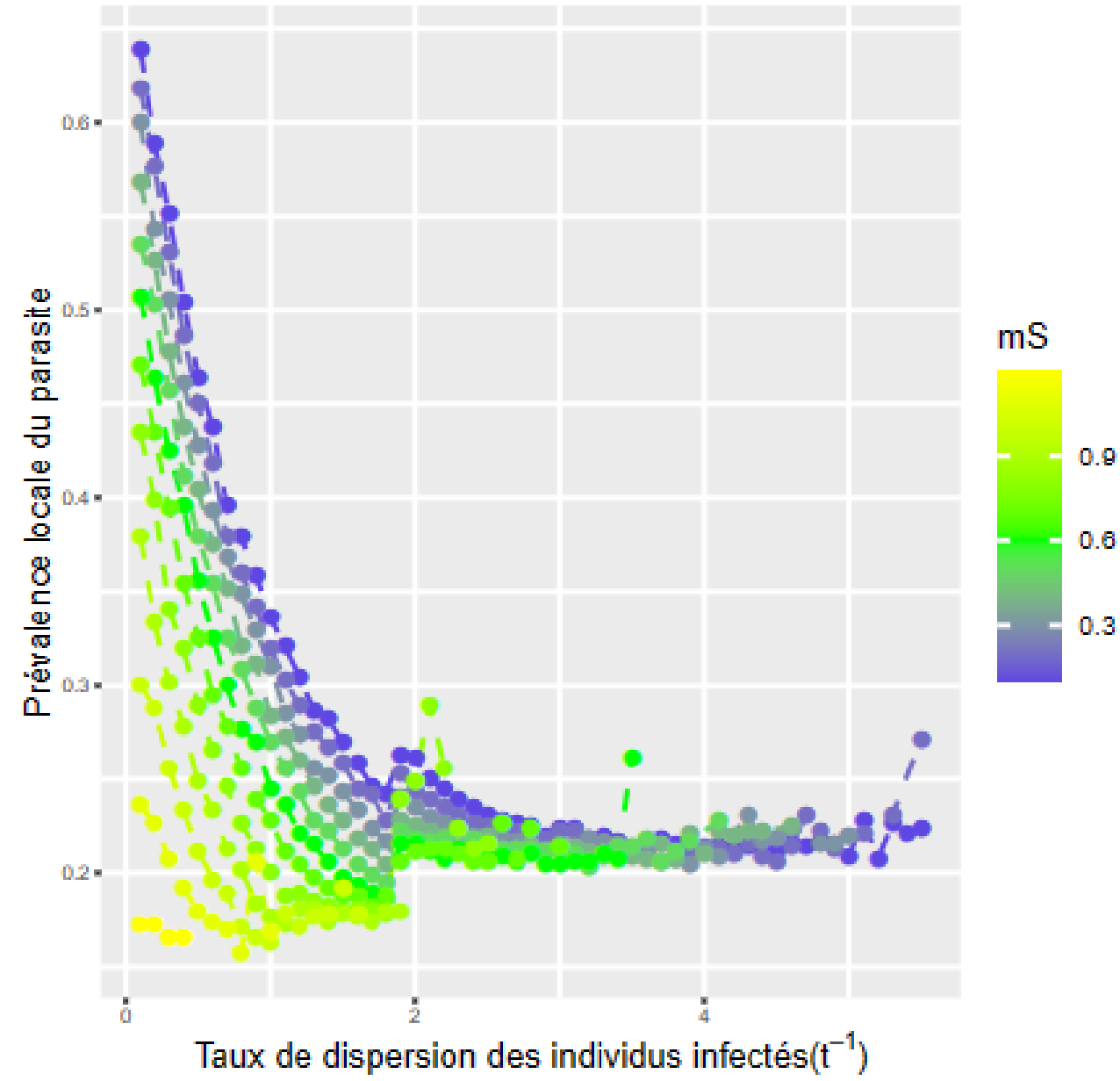
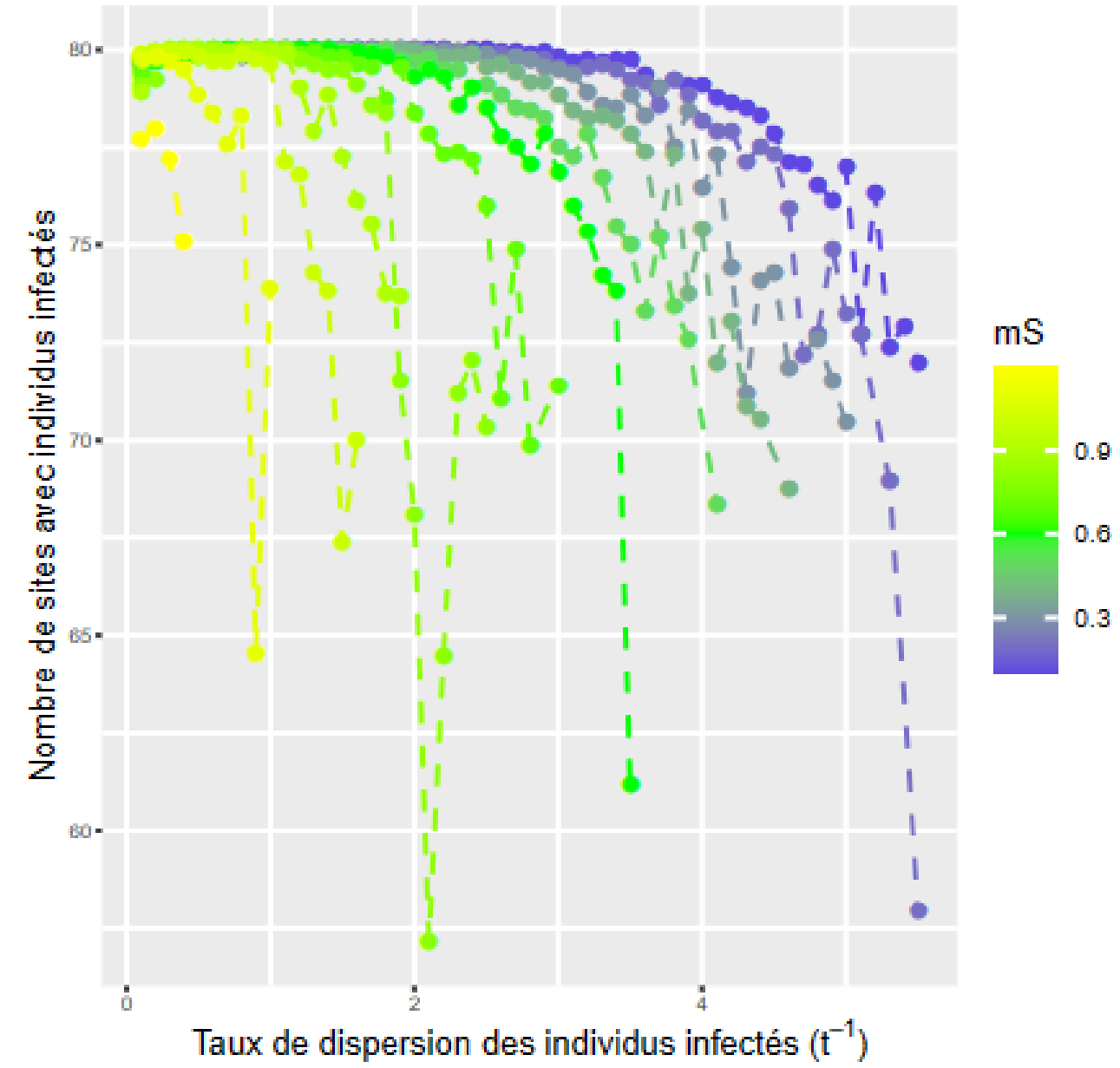


FIGURE 4 – Valeurs de virulence stationnaires du parasite (α) pour plusieurs valeurs de m_S et m_I , fixées et simulées avec le modèle de métapopulation, représentés selon $m_S - m_I$ et $\frac{m_S + m_I}{2}$. (a) Simulations où $m_S - m_I > 2(\frac{m_S + m_I}{2})$, donc m_S et/ou $m_I \leq 0$, (b) Simulations où $m_S \geq b - \mu$, (c) Simulations sans résultat pour la virulence stationnaire du parasite car $I = 0$ dans la métapopulation avant $t_{max} = 1500$, avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$. Ligne rouge correspondant aux résultats de virulence stationnaire présentés dans la figure 2



(a)

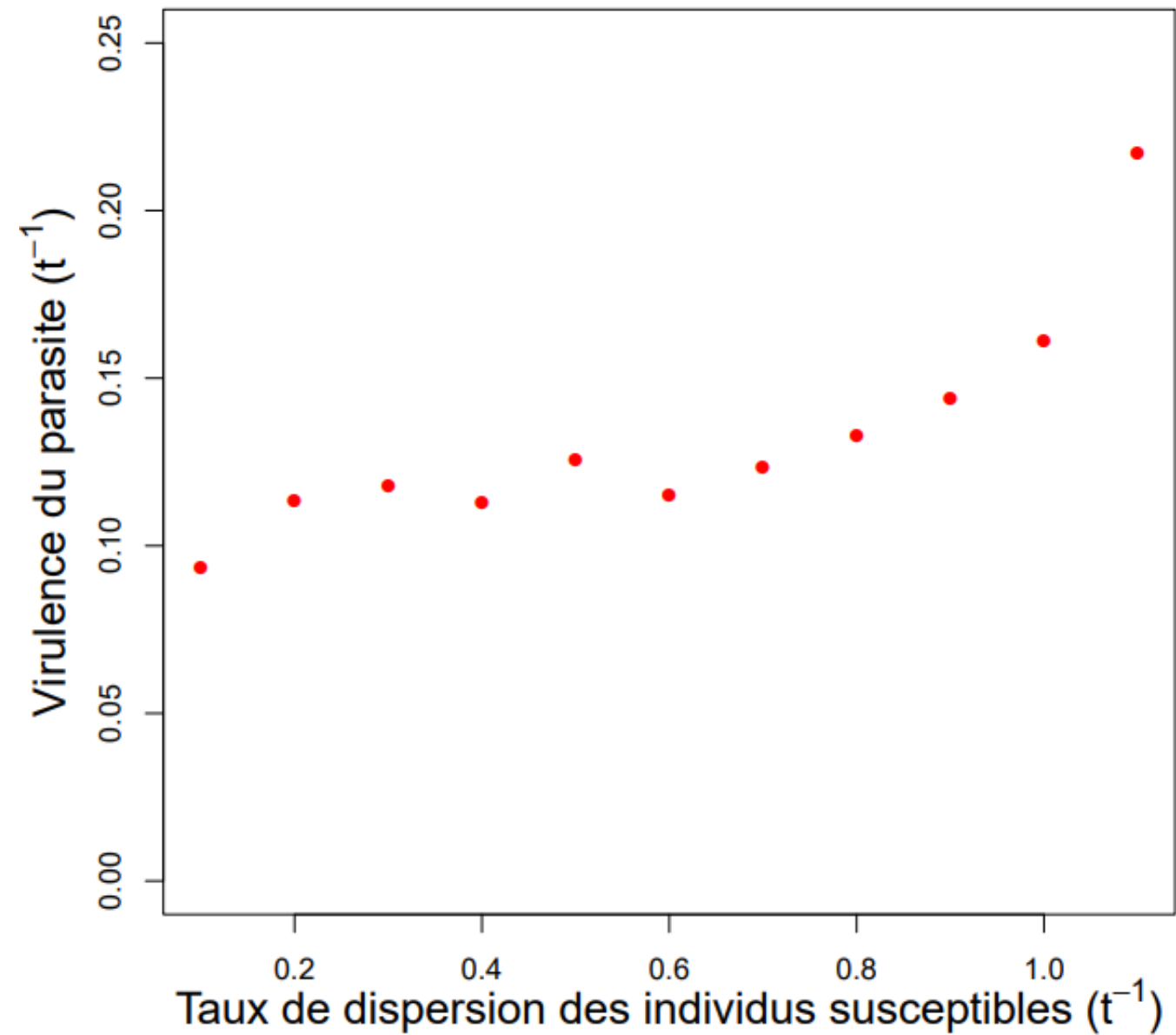


(b)

FIGURE 6 – (a) Prévalence moyenne locale (au niveau d'un site) du parasite, en fonction des taux de dispersion m_S et m_I et (b) Quantité de sites de la métapopulation contenant des individus infectés, en fonction des taux de dispersion m_S et m_I , avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

Coévolution

Virulence du parasite



Influence parasitaire sur la dispersion

