

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

Grégoire Azé

Master 2 BEE de Modélisation en écologie

Année 2022-2023



Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL)

1 rue du professeur Calmette, 59019 Lille



Encadrants de stage : François Massol et Julien Lombard

Référent universitaire : Cédric Wolf

Remerciements

Mes premiers remerciements vont tout d'abord à mes deux encadrants, François Massol et Julien Lombard, qui m'accompagnent et me supportent depuis janvier. Je remercie leur patience face à un stagiaire qui ne trouve pas toujours les bonnes réponses alors qu'il suffit de réfléchir un petit peu. Et je remercie aussi leurs précieux conseils et indications qui ont été légion et qui le sont encore à l'heure de la rédaction de ce rapport.

Je souhaite ensuite remercier l'équipe dans laquelle j'ai évolué durant ces 6 derniers mois, l'équipe CGIM. Une équipe qui ne m'a pas forcément aidé d'un point de vue technique quand on voit l'horreur dans leurs yeux à la simple vue d'une équation. Mais au niveau social et relationnel, cette équipe a été d'un grand soutien avec sa bonne ambiance et sa franche rigolade.

Je tiens aussi à remercier, même si je les ai peu rencontrés, les personnes liées au projet FEEDME auquel mon stage était associé. Les moments passés avec eux m'ont permis de voir d'autres aspects de la recherche dont je n'avais pas forcément connaissance. Les échanges qui en sont ressortis ont été très formateurs et m'ont permis de résoudre de nombreux problèmes.

Pour finir, je remercie aussi Axelle et Alexandre de l'équipe CGIM, qui ont été mes voisins de bureaux pendant trop longtemps si on leur demande. Ils ont supporté mon humour et j'ai supporté le leur.

Table des matières

1	Introduction	1
2	Modèle	3
2.1	Modèle de métapopulation	4
2.1.1	Dynamique locale d'une population	4
2.1.2	Equilibres de la dynamique locale du modèle	5
2.1.3	Modèle de métapopulation en îles	6
2.2	Simulation numérique du modèle	7
2.3	Mutation et évolution du trait de virulence	7
2.4	Coévolution des traits de virulence et de dispersion des hôtes infectés	8
2.5	Sorties et analyse des modèles simulés	9
2.5.1	Evolution de la virulence en fonction de la dispersion des individus susceptibles et infectés	10
2.5.2	Evolution conjointe des traits de virulence α et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés λ	12
3	Résultats	13
3.1	Effet de la structure spatiale sur l'évolution de la virulence	13
3.2	Evolution de la virulence α en fonction de la dispersion des hôtes infectés m_I .	14
3.3	Evolution de la virulence (α) en fonction de m_S et m_I	15
3.3.1	Convergence des valeurs de virulence du parasite (α)	15
3.3.2	Valeur du R_0	18
3.3.3	Prévalence locale du parasite	20
3.3.4	Colonisation des sites de la métapopulation par les hôtes susceptibles et infectés	20
3.4	Evolution conjointe des traits de virulence α et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés λ	23
4	Conclusions et perspectives	25

1 Introduction

L'étude de l'évolution de la virulence des parasites est un sujet central de la biologie évolutive et de l'épidémiologie. Cette virulence du parasite est considéré ici comme la mortalité induite par la parasite. Les théories classiques autour de cette évolution avancent que la virulence et le taux de transmission du parasite évolue de manière à optimiser sa reproduction et donc évoluer vers des valeurs de virulence intermédiaires sous l'hypothèse d'un lien entre transmission et virulence (ANDERSON et MAY, 1982; MAY et ANDERSON, 1983). Mais les études plus récentes remettent en question ces théories et émettent plutôt l'hypothèse d'une grande variété de résultats concernant l'évolution de la virulence et comment elle peut être affectée par d'autres facteurs démographiques et épidémiologiques (BOOTS et SASAKI, 1999; KAMO et BOOTS, 2006).

La capacité des hôtes à se déplacer dans l'espace est une source d'hétérogénéité d'un intérêt particulier car les individus d'une population n'évoluent pas dans un espace où les contacts ont lieu à une échelle globale. Un individu infecté ne pourra transmettre son parasite qu'aux autres individus présent au même endroit. Pour essayer de représenter la complexité des contacts, les individus doivent alors évoluer dans des réseaux complexes où le déplacement conditionne les échanges et les rencontres.

La dispersion peut se définir comme le déplacement des individus entre leur lieu de naissance et leur lieu de reproduction (GREENWOOD et HARVEY, 1982; RONCE, 2007). C'est un événement très répandu dans la nature qui a des conséquences plus ou moins importantes sur la génétique des populations car cela permet la mise en relation de patrimoines génétique éloignés et donc une augmentation de la variance génétique locale, ce qui a conduit certaines études à s'intéresser à l'interaction entre dispersion et adaptation hôte-parasite (SASAKI et al., 2002). Les notions de dispersion peuvent aussi évoluer de concert avec l'adaptation locale (incluant l'adaptation à un hôte ou un parasite) dans des directions différentes de leur évolution indépendante (KISDI, 2002; BERDAHL et al., 2015). La dispersion peut donc avoir un effet important dans les interactions hôtes-parasites et le fait de s'y intéresser peut alors nous en apprendre plus sur cette relation.

Dans cette étude, on s'intéresse plus spécifiquement au cas où l'infection parasitaire entraîne un changement dans la dispersion de l'hôte, c'est-à-dire une dispersion infection-

dépendante.

Du côté des études empiriques, quelques unes mettent en évidence un changement dans la dispersion des hôtes dû à un parasite. Dans certains cas, les hôtes non infectés vont plus disperser que ceux infectés, comme chez la mésange charbonnière, *Parus major* parasitée par *Ceratophyllus gallinae* (HEEB et al., 1999), des protistes unicellulaires, *Paramecium caudatum* parasités par la bactérie *Holospora undulata* (FELLOUS et al., 2011) ou même des araignées, *Erigone atra* parasitées par des bactéries endosymbiotiques (GOODACRE et al., 2009). Le cas inverse où la dispersion des hôtes infectés est plus grande que celle des hôtes non infectés est aussi observé. Des études ont aussi pu étudier cette situation chez les marmottes à ventre jaune, *Marmota flaviventris* (VAN VUREN, 1996) ou chez les hirondelles à front blanc, *Petrochelidon pyrrhonota* (BROWN et BROWN, 1992) parasitées par des poux et des puces.

Le modèle d'IRITANI et IWASA, 2014 montre qu'une dispersion des hôtes non infectés plus forte s'accompagne d'une virulence et d'une transmission plus fortes pour le parasite. Quand la dispersion des hôtes infectés est plus élevée, les parasites avec des virulences plus faibles sont favorisés.

La dispersion implique le mouvement d'individus entre des localisations distinctes, la dynamique entre hôte et parasite doit alors être spatialisée. L'étude conjointe entre l'évolution de la virulence des parasites et la dispersion des hôtes nécessite alors de faire appel au cadre méthodologique des métapopulations. De nombreuses études sur des modèles élaborés dans un contexte épidémiologique décrivent l'influence d'une structure spatiale sur les populations (LION et BOOTS, 2010;HARAGUCHI et SASAKI, 2000).

Une métapopulation (LEVINS, 1969) est un ensemble de populations existant dans un espace discret où l'ensemble des localités (sites) est régi par des événements de colonisation et d'extinction.

Le modèle de Levins s'intéresse à la présence et/ou l'absence des espèces dans les sites modélisés. De ce fait, il ne décrit que la dynamique entre les sites et omet l'abondance locale dans les sites occupés. Notre travail étend un modèle de Levins pour la prise en compte des dynamiques démographiques et épidémiologiques locales, suivant la méthode initialement décrite par JANSEN et VITALIS, 2007.

Au départ de mon stage, la construction et l'analyse mathématique du modèle analytique a été antérieurement réalisée. Pour observer l'évolution de la virulence du parasite, le modèle

est couplé à un modèle de dynamique adaptative. Mais ce modèle ne prend pas en compte la dispersion infection-dépendante car il émet l'hypothèse que les hôtes infectés ou non dispersent de la même façon entre les sites de la métapopulation.

Mon travail concerne l'extension du modèle initial en ajoutant la possibilité de dispersions différentes pour les hôtes afin de nous renseigner sur l'influence de cette dispersion différentiée sur l'évolution de la virulence. J'ai alors cherché à étudier quels mécanismes dominaient l'évolution de la virulence des parasites. J'ai notamment essayé de comparer les résultats que j'ai obtenus à des situations extrêmes où le parasite évolue pour optimiser l'exploitation d'un site si il est dans un cadre non-spatial (LION et METZ, 2018) ou pour optimiser sa capacité de colonisation.

L'objectif de cette étude est donc d'adapter un modèle de relation hôtes-parasites dans une métapopulation qui permet d'étudier l'évolution de la virulence. L'extension se concentre principalement sur l'introduction de différents régimes de dispersion pour les hôtes selon leur infection ou non par le parasite. Avec ces différentes dispersions, on se propose d'étudier de manière générale les déterminants de la virulence en métapopulation où la dispersion des hôtes est infection-dépendante. Une pluralité de scénarios peuvent alors être définis, correspondant à divers niveaux de dispersion dans les populations d'hôtes locales et différents niveaux d'effet du parasite sur la dispersion des hôtes qui va jouer le rôle de "ralentisseur" ou "d'accélérateur". L'effet de ces changements peut alors être étudié d'un point de vue démographique via la population des hôtes mais aussi d'un point de vue évolutif par l'évolution de la virulence.

Dans un second temps, j'ai étudié le cas où cette dispersion infection-dépendante était elle-même soumise aux forces évolutives, amenant une variation du modèle où la virulence du parasite et la dispersion des hôtes infectés évoluent ensemble.

2 Modèle

Pour cette étude, le modèle mathématique qui va nous servir à étudier la dispersion infection-dépendante et ses effets sur l'évolution de la virulence est un modèle de métapopulation. L'évolution de la virulence est étudié en décrivant la dynamique de colonisation-extinction d'un ensemble de sites discrets, couplés par des évènements de dispersion. La dynamique locale des sites est explicitement modélisée ; et régie par un système d'équation différentielles tenant compte des dynamiques démographiques et épidémiologiques.

On fait l'hypothèse que dans notre métapopulation, chaque site est adjacent à tous les autres,

c'est donc un modèle en îles. La migration s'effectue entre tous les sites de la métapopulation qui a une structure spatiale simple.

2.1 Modèle de métapopulation

2.1.1 Dynamique locale d'une population

Au sein d'un site, le modèle s'intéresse à l'interaction antagoniste entre deux espèces, d'un côté l'hôte et de l'autre, le parasite. Les hôtes ont une croissance logistique, avec un taux de natalité (b) et un taux de mortalité naturelle (μ). La croissance logistique implique de la densité dépendance, dont on suppose dans le modèle qu'elle s'exprime sur la natalité des hôtes à un taux b_1 , on peut alors définir la capacité de charge d'un site comme $k = b_1/b$.

Avec l'arrivée d'un parasite dans un site, on définit deux classes d'hôtes. Soit les hôtes sont des individus susceptibles (S), soit les hôtes sont infectés (I) et peuvent alors transmettre le parasite aux individus susceptibles. La transmission du parasite par les individus infectés se réalise à un taux β et les individus infectés ont un taux de rémission noté γ qui leur permet de redevenir susceptibles. Toute forme d'immunité est ici négligée, les individus circulent entre les états S et I grâce à l'infection et à la rémission. On suppose dans le modèle que les individus infectés ne peuvent pas se reproduire. Par conséquent, l'effet de la densité-dépendance n'infecte pas directement leur population mais ils sont comptés dans l'effet de densité-dépendance affectant le taux de natalité des individus susceptibles.

La virulence du parasite, notée α , se définit comme un facteur de mortalité supplémentaire pour les hôtes infectés. Plus la valeur de virulence du parasite sera grande et plus l'hôte infecté mourra rapidement.

La dynamique de population d'un site obéit au système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I \end{cases} \quad (1)$$

$$\frac{dS}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I \quad (3)$$

Il est supposé une relation positive entre virulence et transmission du parasite, c'est-à-dire que plus la virulence d'un parasite est forte et plus sa transmission sera haute. Cette relation est censée rendre compte de l'exploitation de l'hôte par le parasite : un parasite "prudent" n'affecte quasiment pas son hôte, mais produit peu de propagules et, de ce fait, se transmet peu. À l'inverse, un parasite virulent affecte fortement son hôte en utilisant une grande partie de ses ressources internes pour produire des propagules et ainsi mieux se transmettre. De forme $\beta(\alpha) = \beta_0\alpha/(1 + \alpha)$, c'est une fonction croissante et saturante qui définit un trade-off entre virulence et période infectieuse, de sorte que le gain d'infectivité obtenu par une augmentation de virulence décroît quand la virulence augmente. Plus le parasite exploitera son hôte en étant virulent et moins il aura de temps pour se transmettre (ANDERSON et MAY, 1982; ALIZON, 2008).

Le dernier élément de la dynamique locale d'un site est l'émigration des individus. Ainsi au niveau d'un site, une portion des individus va émigrer à un taux m_S quand l'individu est susceptible et un taux m_I quand l'individu est infecté. On fait ici l'hypothèse que les événements d'immigration sont si rares qu'ils ne sont pas comptabilisés au niveau local.

2.1.2 Equilibres de la dynamique locale du modèle

Le système 1 peut atteindre un certain équilibre si on le laisse évoluer au fil du temps. Un équilibre local est défini par l'ensemble des couples $\{S, I\}$ tels que $\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$ (Système 1). Les entrées de populations (naissances) vont compenser les sorties (morts et émigrations). Trois équilibres sont possibles : le premier équilibre où le site ne contient aucun individu, $\{S = 0, I = 0\}$. Le second équilibre est un cas où on a une absence du parasite et où seuls des individus susceptibles sont présents dans le site $\{S = S^* = k - k\frac{\mu+m_S}{b}, I = 0\}$. Le troisième et dernier équilibre arrive quand la fraction des individus infectés et celle des individus susceptibles sont constantes. Cet équilibre est nommé "équilibre endémique", $\left\{ S = \frac{(1+\alpha)(m_I+\alpha+\gamma+\mu)}{\alpha\beta_0}, I = -\frac{(1+\alpha)(m_I+\alpha+\gamma+\mu)(m_Ir(1+\alpha)+k\alpha\beta_0(m_S+\mu)+r(\gamma+\mu+\alpha(1+\alpha-k\beta_0+\gamma+\mu)))}{\alpha\beta_0(m_I(r+r\alpha+k\alpha\beta_0)+k\alpha\beta_0(\alpha+\mu)+r(1+\alpha)(\alpha+\gamma+m_u))} \right\}$ avec $r = b - \mu$.

2.1.3 Modèle de métapopulation en îles

Pour passer d'un modèle de population locale au modèle de métapopulation, on introduit la dynamique de colonisation via l'immigration des hôtes, ainsi que les extinction de sites.

Pour intégrer la dynamique de l'immigration dans le modèle, on réalise la somme de tous les individus qui émigrent d'un site à des taux de dispersion différents, m_S pour les individus susceptibles et m_I pour les individus infectés. Ces migrants sont affectés par un coût de la dispersion ρ (BONTE et al., 2012), cette probabilité de perte d'individus durant la migration est justifié car migrer est une prise de risque pour les individus. La métapopulation a alors N sites et chaque site envoie ses disperseurs vers ses $N - 1$ voisins. La quantité d'immigrants reçus par un site i depuis un autre site j est donc la quantité d'émigrants produit par j , rapporté à $N-1$, le nombre de voisins de j . En faisant la somme sur les j voisins de i , on obtient alors la quantité d'immigrants reçus par i . Le système 1 est alors repris et on y ajoute l'immigration d'individus. On a ainsi la dynamique locale d'un site i au sein d'une métapopulation :

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S (1 - \rho) S_j / (N - 1) \\ \frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I (1 - \rho) I_j / (N - 1) \end{cases} \quad (4)$$

$$\frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S (1 - \rho) S_j / (N - 1) \quad (5)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I (1 - \rho) I_j / (N - 1) \quad (6)$$

Le concept de métapopulation au sens de Levins (1969) décrit la dynamique de colonisation-extinction des sites. Ainsi la colonisation des sites est réalisée au travers des événements de migrations, et on introduit un taux de perturbation ϵ se traduisant par l'extinction locale d'un site. Les équilibres locaux définis précédemment ne peuvent alors plus être atteints à cause d' ϵ . Les équilibres établis en-dehors de la métapopulation sont ici considérés comme des états quasi-stationnaires. Le taux d'extinction ϵ représente des événements extérieurs et non liés au parasite

qui peuvent affecter la population d'un site. Le site vide créé par l'extinction va pouvoir être re-colonisé par de nouveaux individus, mais cela empêche cette même population d'atteindre un équilibre stable et immuable. Le seul cas où un équilibre stable peut être atteint est l'équilibre où l'entiereté de la population est absente. Cela peut survenir dans la métapopulation si tous les sites subissent une extinction dans un laps de temps qui ne permet pas la re-colonisation d'un site vide.

2.2 Simulation numérique du modèle

La simulation du système 2 a été réalisée en python. Pour faciliter la simulation du modèle, on simule la dynamique de la métapopulation en utilisant la méthode du Tau-leap. Le Tau-leap est une méthode qui sert à la simulation stochastique de système définis en temps continu et est fondée sur l'algorithme de Gillespie (GILLESPIE, 2001).

La méthode de Gillespie permet de simuler un ensemble de processus de Poisson en allant directement d'un événement au suivant sans "attendre". Les probabilités des événements sont tirées selon le rapport de leurs propensions tandis que les temps d'attentes sont tirés selon une loi exponentielle. Dans la méthode du tau-leap, on accélère cette méthode en tirant un nombre d'événements selon une loi de Poisson correspondant à un intervalle de temps arbitraire τ mais suffisamment petit pour éviter que des situations aberrantes ne soient générées, comme faire mourir plus d'individus qu'existant. Pour adapter cette méthode aux métapopulations, quand on a un événement observé sur un intervalle $\{t, t + \tau\}$, on tire selon la fraction des propensions locales, le site où l'événement est observé. Dans le cas de notre modèle, cette méthode permet de simuler plus rapidement la dynamique de métapopulation et ainsi pouvoir observer sur de plus longs temps, l'évolution des traits dans le modèle.

2.3 Mutation et évolution du trait de virulence

Avec ce modèle, nous nous intéressons à l'évolution du trait de virulence α chez des parasites confrontés à une population d'hôtes caractérisée par un taux de dispersion différent selon qu'ils sont susceptibles (m_S) ou infectés (m_I). L'évolution du trait α sera simulée de la manière la plus proche des hypothèses de la dynamique adaptative (METZ et al., 1995), c'est-à-dire avec des mutations rares et de faible effet. La population au départ de la simulation est monomorphe, tous les individus infectés ont un parasite avec la même valeur de virulence (α_0).

Les événements de mutation peuvent survenir seulement quand un événement d'infection a lieu car on fait l'abstraction que l'événement d'infection par le parasite est aussi un événement de reproduction du parasite.

Pour décider de la mutation ou non du trait de virulence, la probabilité de mutation est fixée à 0,5%. Un individu infecté est choisi avec un tirage aléatoire pondéré par les valeurs reproductive locales des parasites présents ($\beta(\alpha)$) pour un événement de reproduction du parasite. La mutation survient pendant cette reproduction. Une valeur de virulence mutée est tirée au hasard en utilisant une distribution normale dont la moyenne est la valeur du parent et la variance de 0.01. En raison de la relation entre transmission et virulence, une valeur de β correspondante est calculée.

2.4 Coévolution des traits de virulence et de dispersion des hôtes infectés

L'évolution de la virulence a été étudiée en fonction de taux de dispersion fixés mais il peut être intéressant de regarder comment la virulence va évoluer si on permet au parasite de modifier son influence sur la dispersion des hôtes. Pour cela, nous avons modélisé l'évolution du trait de dispersion des hôtes infectés pour qu'il évolue en même temps que la virulence.

La dispersion des individus infectés est maintenant définie par $m_I = \lambda m_S$ où m_S est la dispersion "naturelle" des hôtes susceptibles et λ , l'influence du parasite sur la dispersion des hôtes. λ est alors défini comme un trait parasitaire soumis aux mêmes règles d'évolution que alpha, nous permettant d'étudier l'évolution conjointe des traits. Cette influence du parasite va évoluer dans une gamme de valeurs, $\lambda \in]0; +\infty[$, la valeur étant forcément positive si on veut que les taux de dispersion restent supérieurs à 0.

Dans le cas de la coévolution, on émet l'hypothèse que lors d'un événement de mutation, un seul trait parmi les deux peut muter. Au moment de savoir si la mutation a lieu ou non (avec cette fois-ci une probabilité de muter de 1%, en additionnant les probabilités de mutation des deux traits), un des deux traits est choisi aléatoirement pour être muté. La différence est que la mutation de la dispersion n'influence pas la valeur de $\beta(\alpha)$, car l'influence parasitaire n'est pas liée directement au taux de transmission dans le modèle.

TABLE 1 – Tableau des paramètres liés au modèle de métapopulation

Paramètres	Valeurs	Unités	Descriptions
b	2	t^{-1}	Taux de naissance par individu
μ	0.5	t^{-1}	Taux de mortalité par individu
k	500	ind	Capacité du milieu d'un site de la métapopulation
β_0	1	t^{-1}	Taux de transmission du parasite de base
α	$]0, 0.5[$	t^{-1}	Taux de virulence du parasite
γ	2.5	t^{-1}	Taux de rémission
ρ	0.9	\emptyset	Coût de la dispersion pour les individus migrants
ϵ	0.1	t^{-1}	Taux d'extinction des sites de la métapopulation
m_S	$]0, 1.5[$	t^{-1}	Taux de dispersion des individus susceptibles
m_I	$]0, 6[$	t^{-1}	Taux de dispersion des individus infectés (non évolutif)
λ	$]0, 5[$	t^{-1}	Influence parasitaire sur la dispersion m_I

2.5 Sorties et analyse des modèles simulés

Le script a été écrit de telle sorte que pour le modèle avec seulement l'évolution de la virulence, on récupère pour chaque pas de temps :

- La densité d'hôtes susceptibles et d'hôtes infectés à chaque pas de temps et pour chaque site de la métapopulation.
- La distribution des individus infectés selon la valeur de virulence de leur parasite (α). Les comptages d'hôtes infectés par des parasites différents sont effectués en discrétilisant les valeurs de traits, avec une tolérance de 10^{-2} (par exemple, les parasites avec une virulence comprise entre 0.015 et 0.024 font partie du même groupe). Cette façon de compter résulte en 50 catégories effectives, comprenant les valeurs de virulence appartenant à l'intervalle $[0.01, 0.5]$ car c'est l'intervalle de valeurs dans lequel la valeur de virulence du parasite va évoluer.
- La valeur de trait moyenne de la virulence est aussi notée pour chaque site de la métapopulation.

Pour ce qui est de la coévolution entre virulence des parasites et dispersion infection-dépendante des hôtes, on récupère à chaque pas de temps :

- Deux distributions des individus infectés en fonction de chacun des paramètres qui évoluent. Pour la dispersion infection-dépendante λ , les individus vont pouvoir varier

entre des valeurs arrondies à 10^{-1} comprises entre [0.1, 5.0], un intervalle choisi en fonction des limites de viabilité de la population parasite.

- La valeur de trait moyenne de chacun des deux traits car on récupère les données pour α et pour λ indépendamment l'un de l'autre

Mais comme on veut observer la relation entre virulence et dispersion, on récupère aussi à certains pas de temps, l'ensemble des couples de traits (α, λ) des individus infectés. On reprend ici les mêmes intervalles de valeur définis précédemment pour les deux paramètres. Le nombre de possibilités étant très élevées, on décide de sauvegarder ces sorties à des pas de temps bien précis (Pour un $t_{max} = 1500$, on sauvegarde tous les 100 pas de temps).

2.5.1 Evolution de la virulence en fonction de la dispersion des individus susceptibles et infectés

Les sorties du modèle vont nous permettre d'observer comment se comporte l'évolution de la virulence selon les valeurs de dispersion des susceptibles et des infectés. On s'intéresse alors à la distribution des valeurs de trait des individus.

Pour figurer l'évolution de la virulence à l'échelle de la métapopulation, on calcule à chaque pas de temps de nos sorties et pour chaque valeur possible de virulence I_α , le nombre d'hôtes infectés par des parasites de virulence α .

Cela permet alors de calculer $\bar{\alpha} = \frac{\sum_\alpha I_\alpha}{I}$, la moyenne de la virulence pondérée par le nombre d'individus infectés. On obtient donc la moyenne du trait de virulence pour chaque pas de temps et pour toute la métapopulation.

Cette évolution du trait est calculée pour chaque simulation réalisée avec des valeurs de dispersion des susceptibles et des infectés différentes.

Un plan de simulation est alors mis en place, dans l'objectif de visualiser l'évolution de la virulence pour chaque valeur de dispersion possible. Les valeurs de dispersion m_S et m_I sont prises dans des gammes de valeurs différentes allant de]0, 1.5[pour la dispersion des susceptibles et de]0, 6[pour la dispersion des individus infectés, ce qui permet avec la simulation du modèle d'obtenir une valeur de virulence α .

Chaque couple de valeurs est simulé jusqu'à un temps qui permet d'obtenir à la fois une proportion de susceptibles et d'infectés stables dans la métapopulation et une convergence du trait de virulence. Afin d'obtenir, une valeur de virulence moyenne et fiable que l'on peut

analyser, chaque couple de valeurs de dispersion est simulé avec 12 réplicats. Les valeurs de virulence sont ensuite représentées sous forme de carte thermique pour représenter l'influence de la différence entre les deux taux de dispersion sur la virulence stationnaire du parasite. On représente en premier les valeurs de virulence stationnaire en fonction des dispersions des susceptibles et des infectés. Puis on compare les virulences en fonction de la différence entre les taux de dispersion, $m_S - m_I$ et de la moyenne entre les deux taux, $\frac{m_S + m_I}{2}$. Cela permet d'analyser la différence plus ou moins forte entre les deux dispersions dans des cas où la dispersion générale des individus est plus ou moins forte.

Pour compléter l'analyse sur l'évolution de la virulence, on calcule avec les résultats des simulations, différentes quantités qui permettent une meilleure interprétation des sorties.

Le nombre de reproduction de base R_0 (DIEKMANN et al., 1990) est calculé pour chaque couple de valeurs de dispersion afin d'étudier dans quel cas le parasite sera le plus efficace si il arrive dans un site rempli d'individus susceptibles. La quantité R_0 est une mesure importante dans le cadre de l'épidémiologie, car elle permet de rendre compte du potentiel de transmission d'un parasite. Le R_0 d'un parasite est le nombre moyen d'infections secondaires engendrées par un individu infecté unique dans une population entièrement susceptible. De telles conditions sont peu vraisemblablement atteintes dans le modèle à cause des extinctions de sites et des invasions par le parasite qui se produisent en continu. De fait, le parasite n'envahit pas toujours un site avec une population de susceptible à son équilibre démographique. Par conséquent, l'invasion du parasite est possible dans tous les sites sans parasite pour lesquelles la densité d'hôtes susceptibles est telle que le nombre de reproduction initial du parasite soit supérieur à 1. Le R_0 est obtenu via le modèle analytique et elle permet de donner des informations sur l'écologie du parasite.

Pour déterminer la manière de calculer le R_0 dans le modèle (Equation 5), on utilise la méthode de la matrice nouvelle génération (DIEKMANN et al., 1990, HURFORD et al., 2010). Cela nous donne :

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{m_I + \alpha + \gamma + \mu} \quad (7)$$

La prévalence du parasite, i.e. le rapport entre l'ensemble des cas présents d'hôtes infectés et l'ensemble de la population d'hôtes exposé est étudiée. Pour chaque site, cela donne $Prevalence = (\sum_i \frac{I_i}{N_i}) / Nb_{site}$.

Pour la capacité de colonisation des individus susceptibles et infectés par site, on peut la calculer avec les valeurs de paramètres et certains résultats de simulation.

Ici on s'intéresse au nombre moyen de colonisateurs susceptibles ou infectés qui vont coloniser un site durant la durée de vie du site. La colonisation par les hôtes infectés correspondant à certaines valeurs de dispersions peut se calculer avec le taux de dispersion des individus infectés (m_I) et le coût de la dispersion (ρ) qui vont caractériser la quantité d'individus qui réussissent leur migration. Avec la population d'hôtes infectés \hat{I} par site en moyenne dans la métapopulation et le $(1 - 1/R_0)$, la probabilité d'établissement du parasite quand il arrive dans un site à l'équilibre sans maladie (BRITTON et NEAL, 2010). Puis pour avoir le nombre de colonisateurs pour la durée de vie d'un site, on utilise $\frac{1}{\epsilon}$, l'espérance de vie d'une population dans un site. Ce qui donne pour la colonisation par les individus infectés :

$$\text{Colonisation}_I = m_I(1 - \rho)\hat{I}(1 - \frac{1}{R_0})\frac{1}{\epsilon} \quad (8)$$

Pour ce qui est de la colonisation par les hôtes susceptibles, on a ici la dispersion des individus susceptibles (m_S) et le coût de la dispersion pour caractériser les individus qui arrivent à migrer. Mais aussi les individus infectés qui migrent et qui vont redevenir susceptibles suite à la rémission γ . $u(m_S)$ est ici une probabilité d'établissement des hôtes susceptibles à leur arrivée dans un site qui se calcule grâce aux paramètres de leur dynamique de population (b et μ) (JANSEN et VITALIS, 2007; GOEL et RICHTER-DYN, 2016; HACCOU et al., 2005). On ajoute ensuite $\frac{1}{\epsilon}$ pour la durée de vie du site. Ce qui donne pour la colonisation par les individus susceptibles :

$$\text{Colonisation}_S = [m_S(1 - \rho)\hat{S} + m_I(1 - \rho)\hat{I}\frac{\gamma}{\gamma + \mu + m_I + \alpha}]u(m_S)\frac{1}{\epsilon} \quad \text{avec } u(m_S) = (1 - \frac{\mu + m_S}{b}) \quad (9)$$

2.5.2 Evolution conjointe des traits de virulence α et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés λ

Pour suivre l'évolution des traits de virulence (α) et l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés (λ), les sorties du modèle vont nous permettre d'observer comment elles se comportent selon les valeurs de dispersion des hôtes susceptibles.

On s'intéresse d'abord à chaque évolution l'une après l'autre. Comme pour l'évolution

de la virulence quand elle évolue toute seule, on va calculer $\bar{\alpha}$, la virulence moyenne dans la métapopulation. La même opération est réalisée pour l'évolution de λ où on prend tous les I_λ , le nombre d'hôtes infectés par des parasites qui ont une influence parasitaire λ à chaque pas de temps pour calculer $\bar{\lambda} = \frac{\sum_\lambda I_\lambda}{I}$, la valeur moyenne de l'influence parasitaire sur la dispersion des hôtes.

Pour représenter ensuite la coévolution entre les deux traits, on cherche à mesurer la corrélation entre les deux valeurs de traits.

3 Résultats

3.1 Effet de la structure spatiale sur l'évolution de la virulence

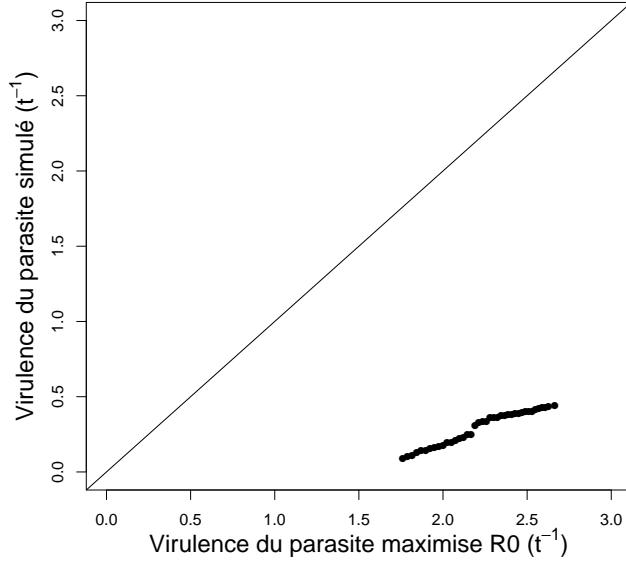


FIGURE 1 – Comparaison entre les valeurs d' α qui maximise le R_0 et les valeurs d' α obtenues via simulation (avec m_S fixé à 0.5 et m_I qui varie de 0.1 à 5), avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

Une des principales hypothèses du modèle est que nos hôtes et parasites évoluent dans une métapopulation. L'introduction de la structure spatiale est intéressante car on veut que le modèle se rapproche le plus d'un cas réel et observable dans la nature. L'impact de la métapopulation sur le modèle peut être étudié en comparant les valeurs de virulence obtenues à celles attendues dans un modèle non spatialisé. Pour cela on compare des valeurs de virulence qui ont évolués et convergés jusqu'à un certain point stable à des valeurs de virulence prédictes dans un modèle non

spatialisé. Les modèles épidémiologiques en population non structurée prédisent que l'évolution de la virulence tend vers une valeur correspondant à la maximisation du R_0 du parasite (LION et METZ, 2018). Quand on compare ces deux valeurs, on peut voir que la virulence du parasite dans un modèle spatialisé va évoluer vers des valeurs plus basses qu'un modèle non-spatialisé (Figure 1). Le fait d'intégrer une structure spatiale dans la relation hôtes-parasites présente dans le modèle a pour effet de provoquer une évolution de la virulence du parasite et de sa transmission vers des valeurs plus faibles(BOOTS et SASAKI, 1999;O'KEEFE et ANTONOVICS, 2002).

Isoler des sites les uns par rapport aux autres et permettre aux individus de migrer entre les sites amène potentiellement les individus infectés à rencontrer moins d'individus susceptibles que dans les cas sans structure spatiale où le parasite exploite constamment l'entiereté des ressources disponibles. L'évolution du parasite est alors conditionné par sa capacité à atteindre d'autres sites, sa colonisation. Il fait alors face à une densité locale des ressources plus faible, favorisant une exploitation plus prudente du site par le parasite avec une baisse de la virulence et la transmission. Mais aussi l'obligation de réussir à coloniser un autre site avant une extinction. La densité des hôtes infectés va alors interférer dans l'évolution de la virulence, ce qui n'est pas le cas d'une structure non spatialisée.

3.2 Evolution de la virulence α en fonction de la dispersion des hôtes infectés m_I

Pour étudier l'évolution de la virulence du parasite, on s'intéresse en premier à son évolution quand la dispersion des infectés varie. En fixant la dispersion des susceptibles à une valeur précise, on peut regarder l'effet qu'entraîne la modification de la dispersion des infectés (m_I) sur la virulence (Figure 2). En modifiant cette dispersion, le trait de virulence va évoluer vers un point singulier éolutif et stable, une valeur stationnaire. Plus m_I augmente et plus la virulence du parasite évoluera vers des valeurs plus grandes. Un plus grand taux de dispersion des infectés entraîne une évolution de parasites de plus en plus virulents.

En effet, les parasites vont avoir plus d'occasions de se déplacer entre les populations de la métapopulation et donc avoir plus de chances de trouver des sites avec beaucoup de ressources disponibles, i.e. des individus susceptibles. Pour exploiter au mieux les ressources, le parasite va alors évoluer pour bénéficier d'un meilleur taux de transmission et ce faisant, d'une plus

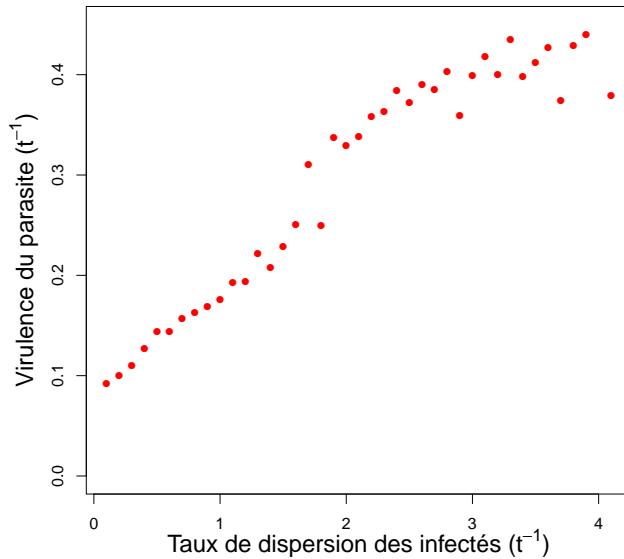


FIGURE 2 – Valeurs de la virulence stationnaire du parasite (α) avec m_S fixé à 0.5 et en fonction de m_I , avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

grande virulence à cause du compromis entre virulence et transmission (ALIZON, 2008).

Mais malgré cette augmentation, l'évolution vers des valeurs plus grandes de virulence semble ralentir quand on simule avec des hautes valeurs de m_I et un début de plateau peut commencer à se dessiner. Dans le modèle, on aurait alors un effet saturant qui empêche la virulence d'être sélectionnée vers de plus hautes valeurs. Un individu infecté qui disperse énormément va certes avoir plus de chances d'arriver dans des sites avec des ressources disponibles. Mais si il est trop rapide, il peut arriver dans des sites où suite à une extinction, une population d'individus susceptibles a commencé à se reconstruire mais n'a pas eu le temps d'atteindre une population conséquente avant qu'un individu infecté arrive dans le site. L'infecté arrive trop vite, le site a moins de ressources à exploiter, donc le parasite ne peut pas se transmettre trop vite et donc n'évolue pas vers plus de virulence.

3.3 Evolution de la virulence (α) en fonction de m_S et m_I

3.3.1 Convergence des valeurs de virulence du parasite (α)

La dispersion des individus infectés n'est pas le seul paramètre qui nous intéresse pour faire évoluer la virulence, on s'intéresse alors aux valeurs stationnaires vers lesquelles la viru-

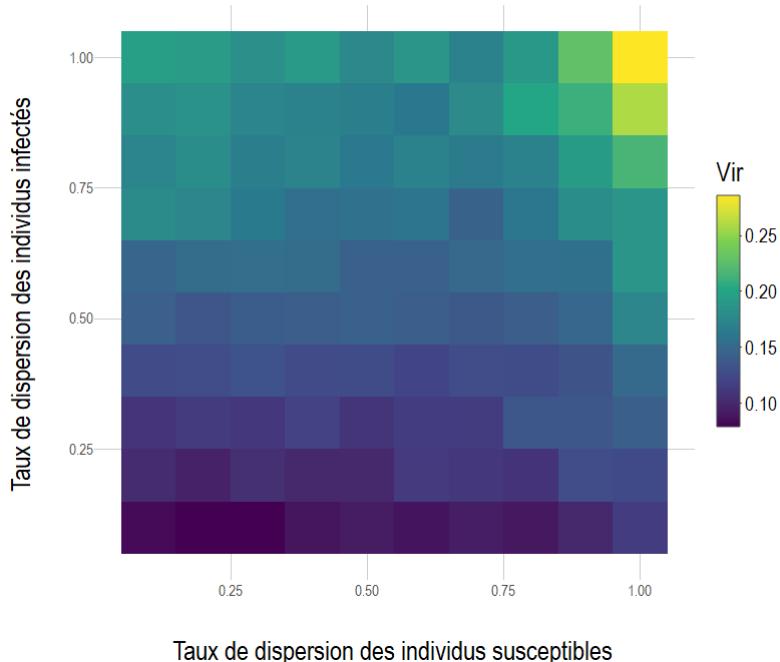


FIGURE 3 – Valeurs de virulence stationnaires du parasite (α) pour plusieurs valeurs de m_S et m_I , fixées et simulées avec le modèle de métapopulation, avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

lence va évoluer quand les deux taux de dispersion m_S et m_I ont des valeurs différentes. Les premiers résultats sont présentés dans la Figure 3, où les deux taux prennent des valeurs dans $[0, 1]$. On retrouve avec ce résultat, les valeurs de virulence de plus en plus grandes quand la dispersion m_I augmente comme dans la Figure 2. Le taux de dispersion m_S semble aussi provoquer une sélection de valeurs de virulence vers des valeurs plus élevées quand la dispersion augmente mais avec un impact moindre que la dispersion des infectés. Ce résultat est incomplet car il ne nous permet pas d'observer l'entiereté des gammes de valeurs possibles pour la dispersion des susceptibles et des infectés. Il ne permet pas non plus de regarder l'effet de la différence entre les deux taux de dispersion sur la virulence du parasite.

Les gammes de valeurs pour les deux dispersions sont alors élargies et on observe vers quelles valeurs stationnaires évolue la virulence du parasite selon $m_S - m_I$ et $\frac{m_S + m_I}{2}$. L'entiereté des simulations réalisées sont visibles sur la figure 4.

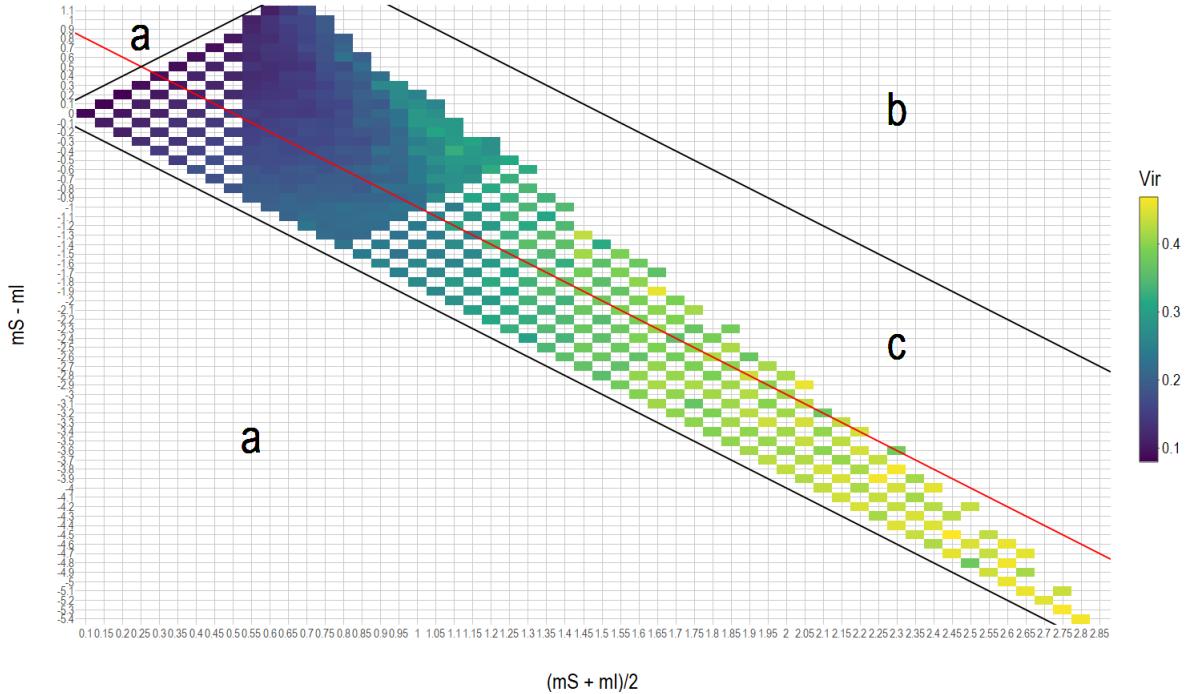


FIGURE 4 – Valeurs de virulence stationnaires du parasite (α) pour plusieurs valeurs de m_S et m_I , fixées et simulées avec le modèle de métapopulation, représentés selon $m_S - m_I$ et $\frac{m_S + m_I}{2}$. (a) Simulations où $m_S - m_I > 2(\frac{m_S + m_I}{2})$, donc m_S et/ou $m_I \leq 0$, (b) Simulations 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

Ces résultats permettent d’observer tout d’abord le domaine de viabilité du parasite présent dans la métapopulation pour ce qui est des valeurs de dispersions possibles que l’on peut fixés. En effet, les espaces sans valeur de virulence affichées représentent les différentes contraintes qui sont exercées sur les deux taux de dispersion. Tout d’abord, le parasite peut disperser seulement si les valeurs de dispersion prennent des valeurs tel que $m_S - m_I > 2(\frac{m_S + m_I}{2})$ (Partie *a*), car dans le cas contraire, au moins un deux taux devient négatif. Les deux taux de dispersion doivent être positifs pour pouvoir simuler le modèle, mais aussi d’un point de vue écologique où on ne peut pas avoir des individus qui dispersent à des taux négatifs.

Pour la partie *b*, la contrainte sur les valeurs de dispersion vient du fait que la métapopulation d’hôtes doit persister dans le temps, ce qui implique que la dispersion des hôtes susceptibles doit être inférieure au taux de croissance de la population, $m_S = b - \mu$.

Puis dans *c*, si on n’a pas de résultats pour l’évolution de la virulence du parasite, c’est car les valeurs de dispersion choisies amènent à l’extinction du parasite dans la simulation avant le t_{max} qu’elle est censée atteindre.

L'extinction des parasites peut indiquer que la dynamique évolutive n'est pas assez rapide pour tendre vers un domaine où la population est viable quand les taux de dispersion sont fixés à certaines valeurs.

Avec les valeurs de dispersion fixées qui permettent l'évolution de la virulence, on observe que plus la moyenne entre la dispersion des susceptibles et des infectés est haute, plus la virulence du parasite est forte.

Quand la dispersion m_I est de plus en plus supérieur à la dispersion m_S , la virulence du parasite va évoluer vers des valeurs plus grandes. Une dispersion des infectés forte par rapport à une dispersion des susceptibles faible est bénéfique pour le parasite, car d'un côté, il va migrer très rapidement entre les sites, et de l'autre, les hôtes susceptibles vont permettre de conserver une population importante d'individus dans les sites car ils migrent peu. Le parasite a alors accès plus facilement à des ressources plus grandes.

Le cas extrême des plus grandes valeurs de virulence est aussi intéressant dans le fait que l'on peut atteindre ces valeurs seulement si la dispersion des susceptibles est très faible. Malgré l'augmentation de la moyenne entre les deux taux, le domaine de viabilité du parasite diminue. Si le parasite apporte une dispersion très forte des individus infectés, il ne pourra évoluer que dans une population d'hôtes susceptibles qui dispersent peu. En effet, avec une très grande dispersion, les individus infectés subissent de plein fouet son coût. Pour perdurer, les infectés survivants doivent arriver dans des sites remplis de susceptibles, or si ces individus ont aussi une migration forte, ils vont subir à leur tour le coût de la dispersion et entraîner une baisse des ressources exploitables pour le parasite. Le manque de ressources pour le parasite associé à sa trop grande virulence fait que le parasite peut moins se développer et cela entraîne sa disparition.

3.3.2 Valeur du R_0

Les valeurs de virulence ne renseignent pas forcément sur les cas où le parasite est le plus compétitif et où il peut le mieux exploiter les ressources disponibles dans un site. Pour visualiser cela, on s'intéresse au R_0 du parasite.

Les résultats des simulations nous indiquent que les valeurs les plus fortes de R_0 sont obtenues pour des valeurs de dispersions m_I intermédiaires (Figure 5).

Les parasites avec les plus grand R_0 se trouvent dans le cas où la dispersion des hôtes susceptibles est la plus faible possible. Le R_0 diminue quand m_S augmente, une diminution qui s'explique de façon mécanique car la quantité d'individus susceptibles par site va diminuer

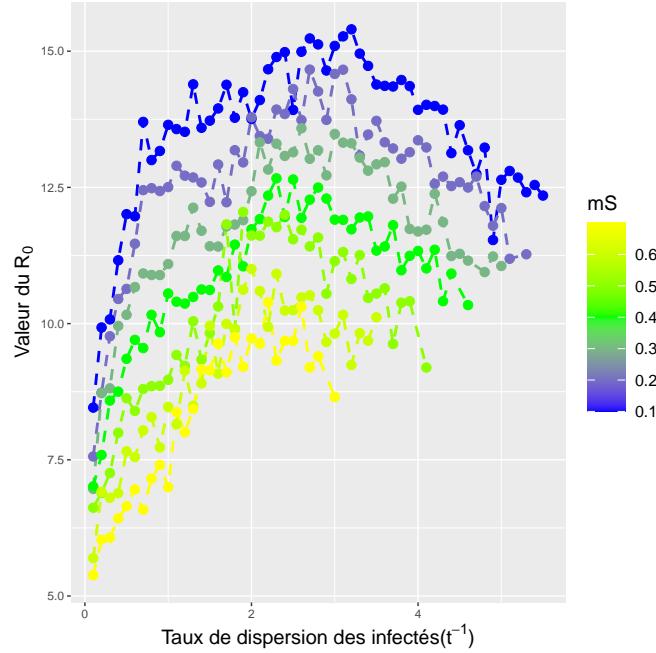


FIGURE 5 – Nombre de reproduction de base (R_0) pour le phénotype dominant de parasite dans la métapopulation selon les taux de dispersion m_S et m_I , avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

quand la dispersion des susceptibles augmente à cause du coût de la dispersion. Pour ce qui est de m_I , on observe une forme de cloche, avec des valeurs de R_0 plus faible à des taux de dispersion très faible ou très élevés.

Les R_0 faibles quand la dispersion m_I est faible peuvent s'expliquer par les individus infectés qui ont très peu d'occasions de migrer. Les parasites vont avoir plus tendance à exploiter le site de manière à maintenir une densité d'individus infectés suffisante pour compenser la dispersion faible en évoluant vers des valeurs plus faibles de transmission et de virulence pour éviter d'exploiter tous les individus avant d'avoir eu l'occasion de migrer.

Pour la dispersion m_I qui est très élevée, on retrouve le cas où les individus infectés arrivent trop rapidement dans des sites où la population des susceptibles n'a pas eu le temps de se développer. Cela fait moins de ressources exploitables pour le parasite qui doit alors être moins virulent pour ne pas exploiter le site trop vite.

Le meilleur scénario pour le parasite est alors un cas où les infectés dispersent à un taux qui évite de trop exploiter les ressources d'un site avant d'avoir eu l'occasion de pouvoir migrer.

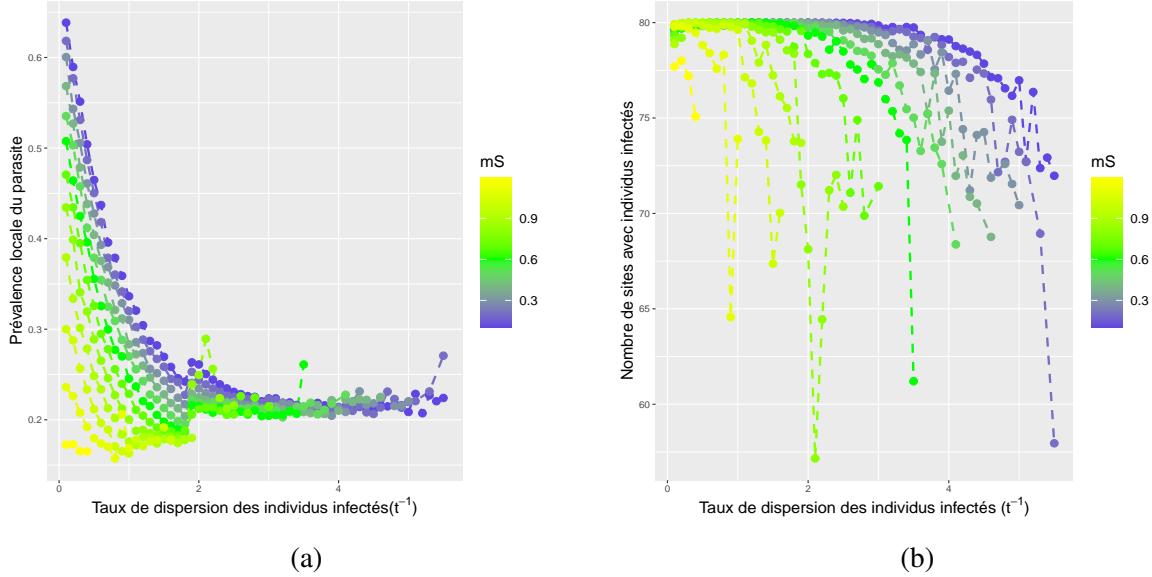


FIGURE 6 – (a) Prévalence moyenne locale (au niveau d'un site) du parasite, en fonction des taux de dispersion m_S et m_I et (b) Quantité de sites de la métapopulation contenant des individus infectés, en fonction des taux de dispersion m_S et m_I , avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$,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

3.3.3 Prévalence locale du parasite

La prévalence locale du parasite nous indique que plus la dispersion m_I augmente, plus la prévalence est en baisse (Figure 6a). On a alors une baisse de la proportion d'individus infectés dans chaque site. Toutefois, cette baisse de prévalence atteint un seuil, il reste toujours environ 20% en moyenne d'individus infectés dans les sites malgré les grands taux de dispersion. Les prévalences les plus faibles peuvent aussi se trouver dans des cas où la dispersion m_S est élevée et que $m_S > m_I$. Les individus infectés par le parasite seront très présents dans les sites seulement dans les cas où m_S comme m_I seront très faibles. Une métapopulation où les individus, susceptibles comme infectés, se déplacent très peu entraîne une grande présence du parasite dans chacune des sous-populations. Un résultat que l'on retrouve dans la figure 6b où tous les sites comportent des individus infectés quand leur dispersion est faible. Mais avec une dispersion forte, les individus infectés subissent le coût de la dispersion, expliquant la baisse de population d'infectés. Du fait de leur faible nombre et malgré leur grande dispersion, les infectés ne peuvent alors pas couvrir l'entiereté des sites car la dispersion a un coût trop sévère.

3.3.4 Colonisation des sites de la métapopulation par les hôtes susceptibles et infectés

Avec l'évolution de la virulence et des taux de dispersion différents, les individus infectés ou non voient leur capacité de coloniser un nouveau site modifiée. Pour les hôtes susceptibles (Figure 7a), la dispersion des individus infectés va avoir peu d'incidence, en-dehors du fait

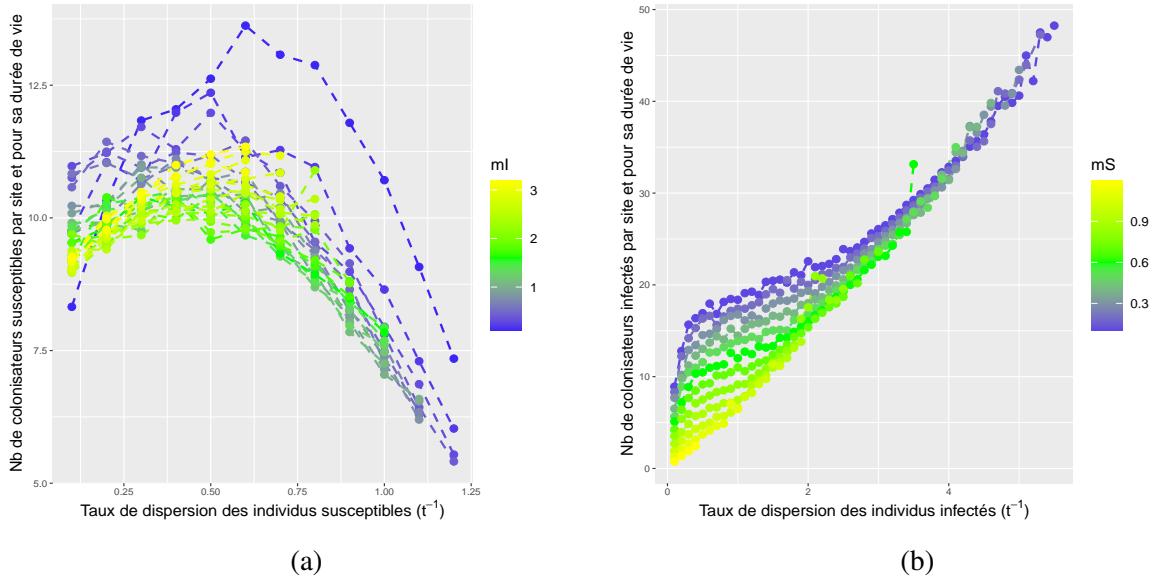


FIGURE 7 – Nombre de colonisateurs moyens produit par un site et dans la durée de vie d'un site, par les hôtes susceptibles en fonction de m_S (a) et par les hôtes infectés en fonction de m_I (b), avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

que quand la dispersion m_I est très faible, les individus susceptibles vont avoir une meilleure capacité à coloniser. Mais dans la grande majorité de la gamme de valeurs de m_I , la capacité de colonisation des susceptibles ne variera qu'en fonction de la dispersion m_S . On retrouve ici un effet boucle d'or (HENNIGE et al., 2021) où les individus susceptibles vont moins coloniser si ils ont un m_S faible ou un m_S très fort et au contraire, coloniser plus pour des valeurs de dispersion intermédiaire.

Dans le cas des valeurs faibles, les individus ont moins l'occasion de disperser ce qui explique la plus faible colonisation. Pour une dispersion m_S forte, les susceptibles subissent le coût de la dispersion et la population de susceptibles diminue, entraînant la baisse de la colonisation. La situation la plus optimale pour les susceptibles est alors de disperser de façon à pouvoir développer de nouvelles populations dans d'autres sites de manière régulière mais en évitant de migrer trop souvent pour ne pas trop subir le coût de la dispersion.

La dynamique est totalement différente pour ce qui est des individus infectés par le parasite (Figure 7b). Plus la dispersion des infectés est grande et plus on produit de disperseurs qui pourront coloniser de nouveaux sites. Mais malgré cette augmentation, on a vu que la quantité de sites où sont présents des individus infectés diminue quand m_I augmente (Figure 6b). La quantité de sites qui permet la colonisation par les infectés est alors peut-être diminuée. Les hôtes susceptibles n'ont pas le temps de recoloniser des sites vides et donc les individus infectés se retrouvent à devoir coloniser des sites où il n'y a personne. Comme cette quantité de site ne

rentre pas dans le calcul de la colonisation, d'un côté on produit une plus grande quantité de colons qui pourront coloniser un nouvel habitat avec succès, de l'autre on diminue la quantité d'habitats disponibles. La population d'infectés à haut m_I étant assez stable dans chaque site, la hausse de la dispersion des infectés entraîne avec elle l'augmentation de la colonisation pour les hôtes infectés.

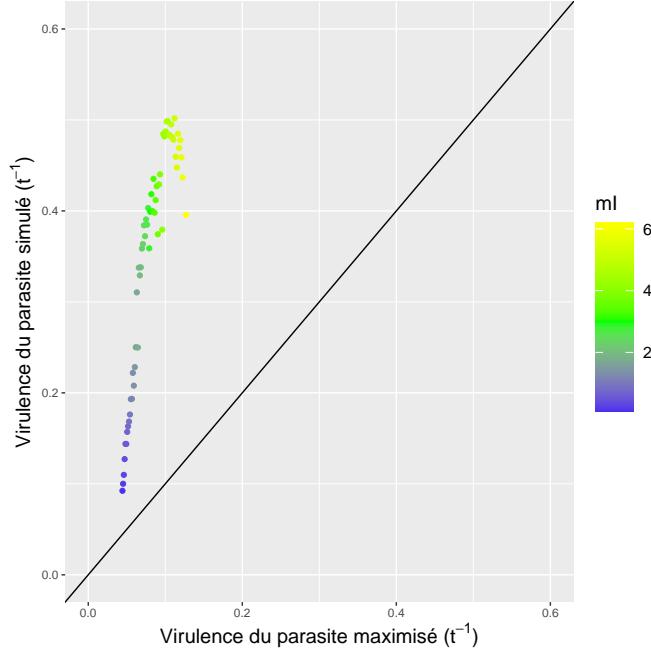


FIGURE 8 – Comparaison entre les valeurs de virulence α qui maximise le $\hat{I}(1 - \frac{1}{R_0})$, la colonisation théorique des individus infectés dans un site et les valeurs de virulence α obtenues via simulation (avec m_S fixé à 0.5 et m_I qui varie de 0.1 à 6.2), avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $t_{max} = 1500$.

La figure 8 montre la comparaison entre les valeurs de virulence stationnaires simulées avec notre modèle et les valeurs de virulence qui permettent d'optimiser $\hat{I}(1 - \frac{1}{R_0})$ qui est la partie de la capacité de colonisation théorique qui dépend de la virulence. On observe alors que dans nos simulations, on obtient des valeurs de virulence stationnaire qui sont bien supérieure à celles qui maximisent la colonisation théorique.

Les points les plus proches de la droite sont les cas où la dispersion m_I est la plus faible, les hôtes infectés compensent alors par une forte densité de population qui leur permet de coloniser suffisamment.

Mais plus m_I augmente et plus la valeur de virulence simulée s'éloigne de celle théorique. La population d'hôtes infectés va plus subir le coût de la dispersion. Le parasite évolue vers des valeurs de virulence plus grande et donc une meilleure transmission. Avec un taux m_I qui augmente, les parasites sont moins contraint d'optimiser leur potentiel de colonisation, car ils

arrivent déjà à se retrouver un peu partout.

Si on reste loin des limites de viabilité du modèle alors l'effet de la compétition entre parasites au sein des sites devient plus important, car plusieurs parasites avec différentes valeurs de virulence vont exploiter les mêmes ressources. On observe alors un compromis entre l'habileté à être compétitif dans un site et le fait de persister dans le temps pour exploiter au mieux les ressources ce qui peut contraindre l'évolution du taux de transmission et de la virulence (MESSINGER et OSTLING, 2009). Le poids du R_0 a alors plus de poids dans la fitness du parasite si il est moins contraint d'optimiser sa colonisation.

Le problème étant qu'en sélectionnant plus de virulence et de transmission, le parasite exploite trop rapidement les sites qui n'ont pas le temps de se renouveler. Nous arrivons alors dans les cas des plus fortes valeurs de m_I où le parasite va évoluer vers des valeurs de virulence qui se rapproche des valeurs théoriques permettant une exploitation des sites moins sévère. On observe alors peut être un sauvetage évolutif grâce à l'évolution de la virulence, où le parasite va tendre vers une valeur permettant de maximiser sa colonisation.

3.4 Evolution conjointe des traits de virulence α et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés λ

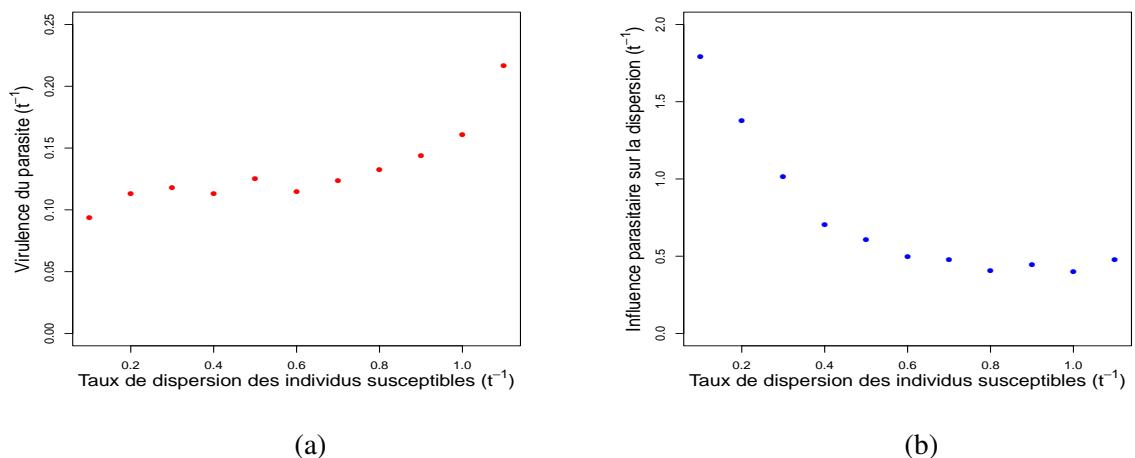


FIGURE 9 – (a) Evolution de la virulence stationnaire du parasite (α) en fonction de la dispersion m_S dans le cadre de la coévolution et (b) Evolution de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés stationnaire (λ) en fonction de la dispersion m_S dans le cadre de la coévolution, avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $\lambda_0 = 1$, $t_{max} = 1500$.

En observant l'évolution de la virulence en même temps que l'évolution de l'influence

parasitaire sur la dispersion des infectés (λ), on peut s'intéresser à l'évolution des deux traits ensemble et indépendamment l'un de l'autre. Il faut préciser que ce sont des premiers résultats où l'évolution des deux traits ne s'est fait qu'en fonction de différentes valeurs de dispersion m_S .

Dans le cas de la coévolution, on peut observer que le parasite va évoluer vers des valeurs de virulences stationnaires plus grandes quand la dispersion m_S augmente (Figure 9a), au contraire de λ , qui évolue vers des valeurs inférieures à 1 (Figure 9b). Quand le taux de dispersion m_S augmente, le parasite va évoluer de façon à ce que $m_I < m_S$.

Plus la dispersion des individus susceptibles augmente et plus le parasite va tendre vers à la fois une plus grande virulence et influencer son hôte de façon à ce qu'il migre moins que les hôtes susceptibles. Le parasite va alors prioriser l'exploitation du site dans lequel il est présent plutôt que la recherche de ressources à exploiter. Mais quand les susceptibles dispersent peu et restent dans les sites en subissant moins le coût de la dispersion, le parasite va alors permettre plus de dispersion chez les infectés afin qu'il puisse migrer plus facilement dans la métapopulation. Le parasite priorise alors la colonisation de nouveau sites plutôt que l'exploitation du site, en évoluant vers une virulence et une transmission plus faible qui lui permet de perdurer dans un site, en attendant un prochain événement de migration. Il semble alors y avoir deux stratégies différentes pour le parasite, soit il est virulent et il a un effet immobilisant sur son hôte quand les ressources exploitables se dispersent vite, soit il est peu virulent et accélérant quand les ressources se dispersent peu.

Pour vérifier si il y a une véritable relation entre les deux traits, on étudie la corrélation entre les deux dans un contexte écologique donné, i.e. les hôtes présent dans une même simulation quand on fixe la dispersion des susceptibles. Des mesures de corrélation de Pearson ont été réalisés sur la distribution des individus infectés en fonction des valeurs de α et de λ obtenues pour chaque taux de dispersion m_S (Un exemple d'une de ces distributions sur la figure 10 avec $m_S = 0.5$). Les tests statistiques sur ces valeurs de corrélation obtenues ont tous conclus que quelque soit le taux de dispersion m_S , la corrélation entre la virulence du parasite et son influence sur la dispersion des infectés est non significative. Les deux évolutions de traits ne sont pas corrélées et ne s'influencent donc pas l'un et l'autre. Ainsi pour un scénario écologique donné, on n'observe pas a priori de syndrome entre la manipulation du parasite et sa virulence.

Un des principaux problèmes est que nous avons directement regardé, dans le cas de la

coévolution, ce que donnait l'évolution des deux traits quand on les laisse évoluer. Or toute l'analyse de l'évolution de l'influence parasitaire sur la dispersion m_I quand elle évolue seule, n'a pas encore été réalisée et aurait potentiellement dû être étudié avant de s'attarder sur la coévolution entre les deux.

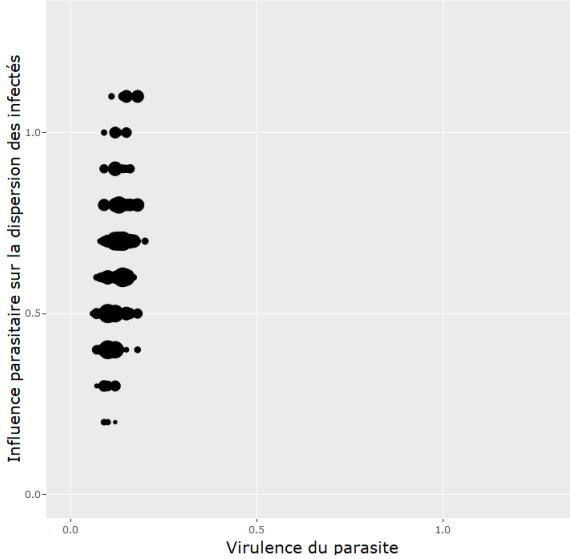


FIGURE 10 – Distribution des individus infectés en fonction des valeurs stationnaires de virulence (α) et d'influence parasitaire (λ), pour une dispersion des susceptibles fixée $m_S = 0.5$, avec $\beta_0 = 1$, $b = 2$, $\mu = 0.5$, $k = 500$, $\gamma = 2.5$, $\rho = 0.9$, $\epsilon = 0.1$, $\alpha_0 = 0.2$, $\lambda_0 = 1$, $t_{max} = 1500$.

4 Conclusions et perspectives

Pour conclure, la simulation du modèle a permis d'observer l'évolution de la virulence du parasite à travers divers scénarios de dispersions des hôtes.

Ainsi quand le parasite provoque chez l'hôte infecté une augmentation de sa dispersion, la virulence et la transmission du parasite vont augmenter avec une recherche d'un meilleur R_0 pour rester compétitif face à d'autres parasites. C'est une optimisation de la compétition sous contrainte car la capacité de colonisation fait aussi partie de la sélection du parasite. Tout en restant compétitif, le parasite veut être un colon efficace.

Dans le cas contraire avec des hôtes infectés qui disperse peu, la viabilité du parasite est contrainte par les extinctions. L'évolution tend donc à sélectionner une valeur de virulence qui va à la fois compenser par la démographie des hôtes infectés, une dispersion faible, tout en conservant la capacité d'établissement la meilleure possible.

Mais alors à des taux de dispersion des infectés très forts, le parasite a moins d'occasions de

coloniser de nouveaux sites malgré un grand nombre de colonisateurs. La virulence évolue donc afin d'optimiser à la fois la population d'hôtes infectés mais aussi la viabilité du parasite pour qu'il puisse réussir à coloniser avant l'extinction malgré la raréfaction des sites disponibles. Aux limites de viabilité du modèle, le parasite va alors optimiser sa colonisation, au contraire des cas où la dispersion des hôtes infectés affiche des valeurs intermédiaires où on va trouver un mélange entre compétition et colonisation.

Dans le cas de la coévolution entre la virulence du parasite et la dispersion infection-dépendante, le parasite évolue vers un profil où il exploite plus l'hôte avec un effet ralentisseur sur la dispersion des individus quand l'hôte à tendance à disperser souvent dans la métapopulation. Mais la corrélation entre l'évolution de ces deux traits n'est pas encore établi.

L'étude comporte toutefois plusieurs limites qui restreignent la généralisation des résultats du modèle. L'entièreté des simulations se sont déroulées dans une structure spatiale où la dispersion peut amener les hôtes à se déplacer entre n'importe quel site instantanément. Or dans des paysages réels, le déplacement des hôtes va se faire entre des lieux de naissance, de reproduction, d'exploitation des ressources, des lieux qui sont donc plus ou moins éloignés géographiquement et d'importance différente comme chez les oiseaux migrateurs qui peuvent migrer vers des lieux de reproduction ou vers des lieux avec une meilleure disponibilité en ressources.

L'infection des hôtes par les parasites est aussi très restreinte. Ainsi dans le modèle, il n'y a aucune prise en compte de la charge virale du parasite car si un individu est infecté alors il l'est par un exemplaire du parasite. Le modèle de métapopulation pourrait alors être agrémenté d'un modèle intra-hôtes où la quantité de parasites peut être étudiée mais aussi la coinfection des hôtes par divers souches qui dans notre cas, pourraient avoir des phénotypes différents de virulence. Cela permettrait de suivre la compétition entre parasites à l'intérieur des hôtes et là où on observait des pressions de sélection différentes à l'échelle population-métapopulation, on peut s'attendre à des pressions de sélections contradictoires aux échelles intra-inter hôtes (ALMOCERA et al., 2018; MIDEO, 2009; MIDEO et al., 2008).

Pour approfondir le sujet sur l'évolution de la virulence, on peut développer la coévolution entre la virulence du parasite et la dispersion infection-dépendante en étudiant tout d'abord l'évolution de la dispersion en fonction d'une virulence du parasite qui sera fixée. Cela pourra alors donner des pistes sur la compréhension de cette dispersion qui pourront être utilisées

quand on fait évoluer les deux traits. Cette coévolution, qui jusque-là a été observé seulement en fonction de la dispersion des hôtes susceptibles, peut être observé en fonction de la variation d'autres paramètres. Par exemple, la capacité du milieu qui pourrait amener des informations sur les capacités de colonisation des hôtes et comment le parasite va optimiser sa colonisation quand le milieu peut accueillir plus ou moins de ressources. On a aussi le taux d'extinction qui joue aussi un rôle dans la colonisation, ce qui permettrait de mieux visualiser les changements dans le compromis entre compétition et colonisation si le site a une durée de vie plus ou moins longue.

Le modèle pourrait aussi évoluer dans différentes configurations spatiales que celle qui a été utilisé. Des structures plus complexes où les hôtes ne peuvent migrer que dans les sites les plus proches du site de départ. Les parasites auraient alors un accès moins immédiat aux ressources exploitables, permettant alors de voir les stratégies favorisés entre l'exploitation d'un site en risquant l'extinction ou alors une plus grande capacité de colonisation avec le risque d'avoir besoin de plusieurs événements de dispersion pour trouver des ressource exploitables.

Les résultats des simulations du modèle obtenus sont en tout cas une bonne base pour une meilleure compréhension de l'évolution de la virulence quand la dispersion est infection-dépendante avec de nombreuses pistes à suivre et à développer.

Références

- ALIZON, S. (2008). Transmission-recovery trade-offs to study parasite evolution. *The American Naturalist*, 172(3), E113-E121.
- ALMOCERA, A. E. S., NGUYEN, V. K., & HERNANDEZ-VARGAS, E. A. (2018). Multiscale model within-host and between-host for viral infectious diseases. *Journal of Mathematical Biology*, 77, 1035-1057.
- ANDERSON, R. M., & MAY, R. M. (1982). Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology*, 85(2), 411-426.
- BERDAHL, A., TORNEY, C. J., SCHERTZER, E., & LEVIN, S. A. (2015). On the evolutionary interplay between dispersal and local adaptation in heterogeneous environments. *Evolution*, 69(6), 1390-1405.
- BONTE, D., VAN DYCK, H., BULLOCK, J. M., COULON, A., DELGADO, M., GIBBS, M., LEHOUCK, V., MATTHYSEN, E., MUSTIN, K., SAASTAMOINEN, M., et al. (2012). Costs of dispersal. *Biological reviews*, 87(2), 290-312.
- BOOTS, M., & SASAKI, A. (1999). ‘Small worlds’ and the evolution of virulence : infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 266(1432), 1933-1938.
- BRITTON, T., & NEAL, P. (2010). The time to extinction for a stochastic SIS-household-epidemic model. *Journal of mathematical biology*, 61, 763-779.
- BROWN, C. R., & BROWN, M. B. (1992). Ectoparasitism as a cause of natal dispersal in cliff swallows. *Ecology*, 73(5), 1718-1723.
- DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J. A. P., & METZ, J. A. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28, 365-382.
- FELLOUS, S., QUILLERY, E., DUNCAN, A. B., & KALTZ, O. (2011). Parasitic infection reduces dispersal of ciliate host. *Biology letters*, 7(3), 327-329.
- GILLESPIE, D. T. (2001). Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems. *The Journal of chemical physics*, 115(4), 1716-1733.
- GOEL, N. S., & RICHTER-DYN, N. (2016). *Stochastic models in biology*. Elsevier.
- GOODACRE, S. L., MARTIN, O. Y., BONTE, D., HUTCHINGS, L., WOOLLEY, C., IBRAHIM, K., GEORGE THOMAS, C., & HEWITT, G. M. (2009). Microbial modification of host long-distance dispersal capacity. *Bmc Biology*, 7(1), 1-8.

- GREENWOOD, P. J., & HARVEY, P. H. (1982). The natal and breeding dispersal of birds. *Annual review of ecology and systematics*, 13(1), 1-21.
- HACCOU, P., HACCOU, P., JAGERS, P., VATUTIN, V. A., & VATUTIN, V. (2005). *Branching processes : variation, growth, and extinction of populations*. Cambridge university press.
- HARAGUCHI, Y., & SASAKI, A. (2000). The evolution of parasite virulence and transmission rate in a spatially structured population. *Journal of Theoretical Biology*, 203(2), 85-96.
- HEEB, P., WERNER, I., MATEMAN, A., KOÈLLIKER, M., BRINKHOF, M. W., LESSELLS, C., & RICHNER, H. (1999). Ectoparasite infestation and sex-biased local recruitment of hosts. *Nature*, 400(6739), 63-65.
- HENNIGE, S., LARSSON, A., OREJAS, C., GORI, A., DE CLIPPELE, L., LEE, Y., JIMENO, G., GEORGULAS, K., KAMENOS, N., & ROBERTS, J. (2021). Using the Goldilocks Principle to model coral ecosystem engineering. *Proceedings of the Royal Society B*, 288(1956), 20211260.
- HURFORD, A., COWNDEN, D., & DAY, T. (2010). Next-generation tools for evolutionary invasion analyses. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(45), 561-571.
- IRITANI, R., & IWASA, Y. (2014). Parasite infection drives the evolution of state-dependent dispersal of the host. *Theoretical Population Biology*, 92, 1-13.
- JANSEN, V. A., & VITALIS, R. (2007). THE EVOLUTION OF DISPERSAL IN A LEVINS' TYPE METAPOPULATION MODEL. *Evolution*, 61(10), 2386-2397.
- KAMO, M., & BOOTS, M. (2006). The evolution of parasite dispersal, transmission, and virulence in spatial host populations. *Evolutionary Ecology Research*, 8(7), 1333-1347.
- KISDI, É. (2002). Dispersal : risk spreading versus local adaptation. *The American Naturalist*, 159(6), 579-596.
- LEVINS, R. (1969). Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *American Entomologist*, 15(3), 237-240.
- LION, S., & BOOTS, M. (2010). Are parasites “prudent”in space ? *Ecology Letters*, 13(10), 1245-1255.
- LION, S., & METZ, J. A. (2018). Beyond R₀ maximisation : on pathogen evolution and environmental dimensions. *Trends in ecology & evolution*, 33(6), 458-473.
- MAY, R. M., & ANDERSON, R. M. (1983). Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. *Proceedings of the Royal society of London. Series B. Biological sciences*, 219(1216), 281-313.

- MESSINGER, S. M., & OSTLING, A. (2009). The consequences of spatial structure for the evolution of pathogen transmission rate and virulence. *The American Naturalist*, 174(4), 441-454.
- METZ, J. A., GERITZ, S. A., MESZÉNA, G., JACOBS, F. J., & VAN HEERWAARDEN, J. S. (1995). Adaptive dynamics : a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction.
- MIDEO, N. (2009). Parasite adaptations to within-host competition. *Trends in parasitology*, 25(6), 261-268.
- MIDEO, N., ALIZON, S., & DAY, T. (2008). Linking within-and between-host dynamics in the evolutionary epidemiology of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution*, 23(9), 511-517.
- O'KEEFE, K. J., & ANTONOVICS, J. (2002). Playing by different rules : the evolution of virulence in sterilizing pathogens. *The American Naturalist*, 159(6), 597-605.
- RONCE, O. (2007). How does it feel to be like a rolling stone ? Ten questions about dispersal evolution. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, 38, 231-253.
- SASAKI, A., HAMILTON, W., & UBEDA, F. (2002). Clone mixtures and a pacemaker : new facets of Red-Queen theory and ecology. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 269(1493), 761-772.
- VAN VUREN, D. (1996). Ectoparasites, fitness, and social behaviour of yellow-bellied marmots. *Ethology*, 102(4), 686-694.

Master 2 de modélisation en écologie

Année 2022-2023

Grégoire Azé

Etudier l'évolution de la virulence des parasites est un sujet important de la biologie évolutive. De nombreuses sources d'hétérogénéité ont montré que l'évolution de la virulence déroge aux prédictions classiques établies sous la simple hypothèse d'un compromis entre transmission et virulence. La structure spatiale des hôtes au sein d'une métapopulation est cette source d'hétérogénéité que l'on étudie via un changement de dispersion dépendant de l'infection ou non de l'hôte. L'objectif de l'étude est alors d'étendre un modèle épidémiologique incluant la dynamique hôtes-parasites entre et à l'intérieur des sites d'une métapopulation qui est couplé à un modèle de dynamique adaptative permettant d'observer l'évolution de la virulence. Différents régimes de dispersion sont alors simulés avec ce modèle. Ainsi quand la dispersion des hôtes infectés a une valeur qui s'approche des limites de viabilité du modèle, i.e. une valeur bien plus grande ou plus petite que celle des hôtes susceptibles, le parasite évolue vers un profil qui maximise sa colonisation de nouveaux sites. Dans les autres cas, la contrainte de la colonisation est moins forte et le parasite peut développer son aspect compétitif avec une évolution de sa virulence et de sa transmission vers des valeurs plus fortes. L'introduction d'un second trait évolutif avec la dispersion infection-dépendante permet au parasite d'être plus virulent et d'avoir un effet ralentissant sur la dispersion quand les hôtes se dispersent vite et le parasite affiche moins de virulence et un effet accélérant avec des hôtes qui se dispersent peu. À condition écologique donnée, on n'observe pas de sélection de syndrome entre la virulence et l'effet parasitaire sur la dispersion, une corrélation entre ces deux traits n'étant pour l'instant pas observée.

Mots clés— virulence, métapopulation, dynamique éco-évolutionniste, interaction hôte-parasite

Studying the evolution of parasite virulence is an important topic in evolutionary biology. Numerous sources of heterogeneity have shown that the evolution of virulence deviates from classical predictions established under the simple hypothesis of a trade-off between transmission and virulence. The spatial structure of hosts within a metapopulation is such a source of heterogeneity, which we are studying via a change in dispersal depending on whether or not the host is infected. The aim of the study is therefore to extend an epidemiological model including host-parasite dynamics between and within sites of a metapopulation, coupled with an adaptive dynamics model to observe the evolution of virulence. Different dispersal regimes are then simulated with this model. Thus, when the dispersion of infected hosts has a value that approaches the viability limits of the model, i.e. a value much greater or smaller than that of susceptible hosts, the parasite evolves towards a profile that maximizes its colonization of new sites. In other cases, the colonization constraint is weaker and the parasite can develop its competitive aspect, with an evolution of its virulence and transmission towards stronger values. The introduction of a second evolutionary trait, infection-dependent dispersal, enables the parasite to be more virulent and to have a slowing effect on dispersal when hosts disperse quickly and the parasite displays less virulence and an accelerating effect with hosts that disperse little. At a given ecological condition, no syndrome selection is observed between virulence and the parasite's effect on dispersal, and no correlation between these two traits has yet been observed.

Keywords— virulence, metapopulation, eco-evolutionary dynamics, host-parasite interaction