

# Comprendre les épidémies et l'évolution de la virulence avec *Evolvir*

Sébastien Ballesteros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 7625 (UPMC, ENS, AgroParisTech, CNRS), Ecole Normale Supérieure, Équipe Eco-Evolution Mathématiques, 46 rue d'Ulm, F-75230 Paris Cedex 05, France.



## Table des matières

<b>1</b>	<b>Préambule</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Dynamique épidémiologique</b>	<b>2</b>
2.1	Modéliser une épidémie avec <i>Evolvir</i> : cas des contacts locaux . . . . .	2
2.2	Une grande ville : contacts globaux . . . . .	4
<b>3</b>	<b>Évolution de la virulence</b>	<b>4</b>
3.1	Un premier modèle avec <i>Evolvir</i> . . . . .	4
3.2	Confrontation à la réalité : introduction du virus de la myxomatose en Australie . .	6
3.3	Compromis évolutif entre transmission et virulence . . . . .	6

# 1 Préambule

*Evolvir* est un logiciel libre sous les termes de la Licence Publique Générale GNU tel que publiée par la Free Software Foundation.

Il est développé en langage C et fait appel à la librairie GTK.

*Evolvir* est distribué dans l'espoir qu'il puisse être utile mais sans aucune garantie ; sans même une garantie implicite de valeur marchande ou d'adéquation à un besoin particulier. Voir la Licence Publique Générale GNU pour plus d'informations.

## 2 Dynamique épidémiologique

La dynamique épidémiologique caractérise la démographie d'une maladie infectieuse (le nombre de cas, la durée, etc.)

### 2.1 Modéliser une épidémie avec *Evolvir* : cas des contacts locaux

Considérons un cas simple (figure 1) : un individu infecté par une maladie infectieuse est entouré de voisins non malades. Notre individu infecté va pouvoir transmettre la maladie à ses voisins. Le hasard fait partie de ce processus et, il se peut que par chance, les voisins échappent à la contamination. Les voisins ayant été infecté vont ensuite à leur tour être malade et continuer à transmettre la maladie. Il se peut encore que par chance, la chaîne de transmission s'interrompt et que la maladie disparaisse.

*Evolvir* permet de simuler ce processus d'infection, tenant compte du jeu du hasard ainsi que de deux autres processus :

- la mort de l'individu suite à la maladie (pour simplifier on considérera que tous les individus malades succomberont à leur maladie mais au bout d'un temps variable) ;
- le remplacement des morts par de nouveaux individus sains que cela soit due à des naissances ou à de l'immigration.

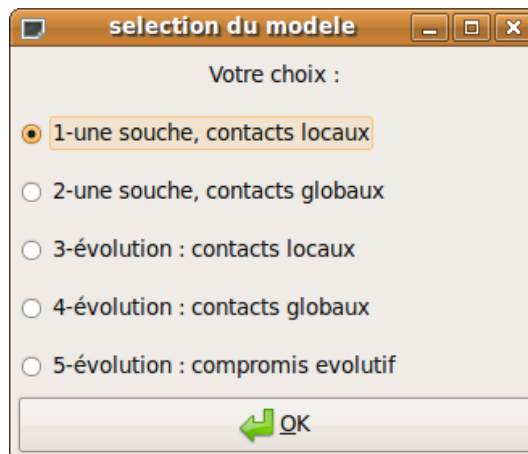


FIG. 1: Choix du modèle : sélectionner le premier choix conduit à simuler une épidémie dont les contacts ont lieux de proche en proche.

La prise en compte de ces trois processus (infections, morts et renouvellement des individus susceptibles à la maladie) avec *Evolvir* nous permet d'observer l'éventuel développement d'une

épidémie pour différentes maladies. Nous caractériserons les maladies par deux paramètres : la transmission et la virulence (figure 2).

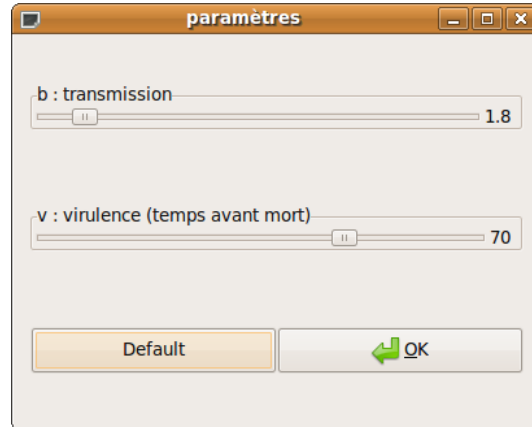


FIG. 2: Sélection des paramètres, notez que la virulence est exprimée ici comme le temps pendant lequel un hôte infecté reste en vie. Une forte valeur de ce paramètre correspond donc à un agent infectieux peu virulent, tandis qu'une faible valeur représente un agent infectieux tuant très rapidement les individus malades et donc très virulent.

Après avoir sélectionné des paramètres (ou choisi ceux proposés par défaut), il reste à valider et à se laisser guider par les boîtes de dialogues d'*Evolvir* jusqu'à la fenêtre de visualisation de l'épidémie (figure 3).

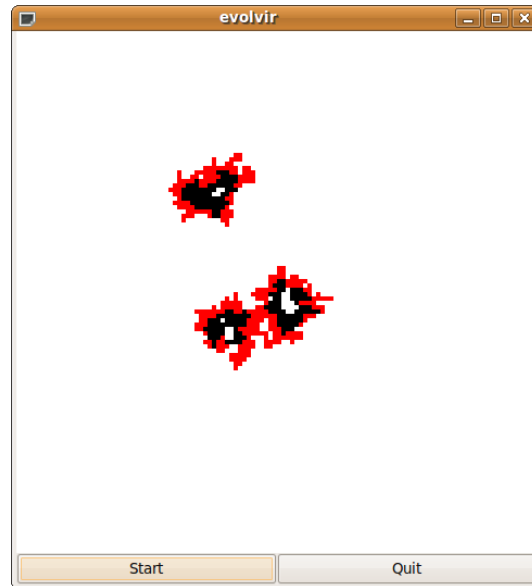


FIG. 3: Dynamique épidémiologique : les couleurs représentent différentes catégories d'individus. Blanc : individus susceptibles ; rouge : individus malades ; noir : individus morts.

### Simulation

En choisissant différentes valeurs de paramètres, déterminez les valeurs de transmission et de virulence pour qu’une épidémie puisse débuter, persister dans une population ou bien se développer puis s’éteindre (figure 3).

## 2.2 Une grande ville : contacts globaux

L’hypothèse des contacts locaux n’est pas toujours réaliste. Dans une grande ville par exemple, il peut être plus pertinent de supposer que les habitants peuvent potentiellement tous se rencontrer et pas seulement leurs voisin (pensez par exemple aux transports en commun).

### Simulation

*Evolvir* permet de simuler le déroulement d’une épidémie lorsque l’on suppose que la population d’hôte est “bien mélangée” (tout le monde peut rencontrer tout le monde). Pour ce faire, sélectionnez l’option numéro 2 (contacts globaux) lors du choix du modèle (figure 1).

## 3 Évolution de la virulence

La virulence de certains parasites responsables de maladies infectieuses humaines peut sembler paradoxale. En effet, par définition un parasite a besoin de son hôte, il ne peut pas survivre sans. Dès lors, comment expliquer l’importante mortalité causée par les maladies infectieuses touchant l’homme ?

*Evolvir* permet d’aborder cette question à la lumière de la *théorie de l’évolution*.

### 3.1 Un premier modèle avec *Evolvir*

Nous pouvons faire apparaître des parasites plus ou moins virulents (simulant des mutations) avec *Evolvir* (figure 4).

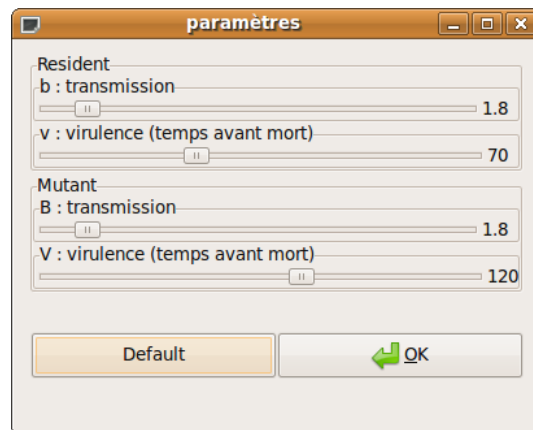


FIG. 4: Sélection des paramètres pour le mutant et le résident.

*Evolvir* considère que les différents agents infectieux (désigné par les noms de “mutant” et “résident”) sont en compétition directe pour les hôtes susceptibles. Si un hôte est infecté par un

des agents infectieux il n'est plus disponible pour l'autre.

Une fois les paramètres sélectionnés, le déroulement de l'épidémie nous permet d'observer la sélection par le milieu (ici la population humaine) des formes se reproduisant le plus (les plus adaptées) (figure 5).

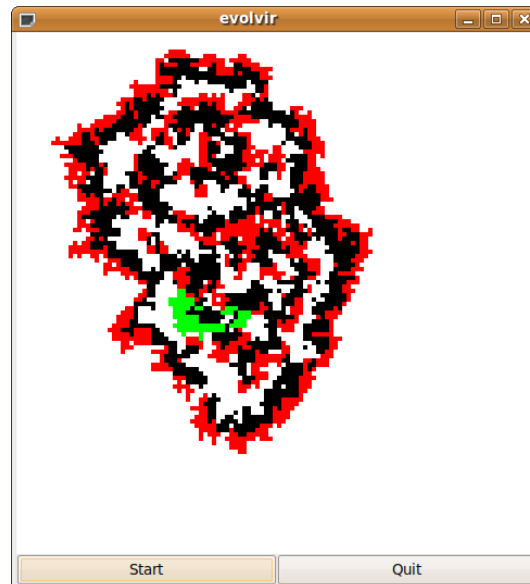


FIG. 5: Apparition d'un mutant moins virulent : les individus infectés par le mutant sont représentés en vert.

### Simulation

Choisissez différentes valeurs de paramètres pour la souche résidente et mutante. Mémo-risez bien quelle souche est la plus virulente !

Commencez ensuite la simulation en n'introduisant que la souche résidente jusqu'à ce que la maladie soit bien établie dans la population.

Faites alors apparaître la souche mutante et déterminez si :

- mutant et résident peuvent coexister ?
- l'agent infectieux le plus virulent l'emporte ?
- l'agent infectieux le moins virulent l'emporte ?

Cette première partie amène à la conclusion suivante : la sélection naturelle devrait rendre tous les parasites avirulents (de virulence nulle). En effet, lors des simulations on peut constater que, à transmission égale, l'agent infectieux le plus virulent est toujours remplacé par le moins virulent. Autrement dit, tout se passe comme si la virulence était nuisible pour l'agent infectieux. On pourrait donc conclure que tous les parasites virulents qui existent sont en fait mal adaptés à leur hôte et, qu'avec le temps, ils devraient évoluer de façon à perdre leur virulence. C'est ce qui a été appelé *hypothèse de la "sagesse traditionnelle"*.

Remarquez que ce résultat est assez intuitif : un agent infectieux très virulent tue son hôte très rapidement et donc n'a pas le temps de bien se transmettre. Un agent infectieux tuant son hôte moins rapidement pourra, toute chose étant égales par ailleurs, plus se transmettre et donc exclure

l'agent infectieux plus virulent en infectant tous les hôtes potentiel.

### 3.2 Confrontation à la réalité : introduction du virus de la myxomatose en Australie

Le virus de la myxomatose a été introduit en Australie à partir des années 1950 pour lutter contre la prolifération des lapins. Les lapins avaient été introduits en Australie au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle ; ils se répandirent rapidement dans tout le pays et furent bientôt considérés comme des nuisibles. Différentes mesures de contrôle de la population (incluant la chasse, l'empoisonnement, la destruction des terriers ou l'édification de clôtures) ayant échoué, une forme très virulente du virus de la myxomatose fut introduite au début des années 1950. Au départ, la virulence du virus a bien décliné, en accord avec notre prédiction précédente, cependant, la suite infirma cette hypothèse de la “sagesse traditionnelle” (devant rendre tous les parasites avirulents). Au lieu de continuer leur évolution vers une diminution de la virulence, les virus semblent s'être stabilisés à un niveau de virulence intermédiaire. Comment expliquer le maintien de souches virulentes dans la population de parasites ?

### 3.3 Compromis évolutif entre transmission et virulence

Jusque dans les années 80, la théorie dite de la “sagesse traditionnelle”, était la théorie dominante en évolution de la virulence. Roy Anderson et Robert May ont été les premiers à remettre en cause cette théorie (en 1979) en postulant l'existence d'un compromis évolutif entre virulence et transmission. Autrement dit : pour pouvoir se transmettre (c'est-à-dire infecter de nouveaux hôtes) un parasite nuit à son hôte. Exemple : pour fabriquer de nouveaux parasites, un parasite se divise et donc utilise des ressources de son hôte.

Transmission et virulence sont donc liés. *Evolvir* permet de s'intéresser au compromis évolutif entre virulence et transmission en tenant compte du lien entre transmission et virulence (figure 6).



FIG. 6: Compromis évolutif entre transmission et virulence.

## Simulation

En sélectionnant le modèle numéro 5 (compromis évolutif) lors du choix du modèle (figure 1), examinez les conséquences de la prise en compte du lien entre transmission et virulence tel que décrit par la figure 6.

La théorie du compromis introduit un dilemme pour le parasite. S'il se transmet beaucoup, il engendre plus de nouvelles infections par unité de temps mais tue son hôte plus vite. En revanche, s'il ménage trop son hôte, il se transmet plus longtemps mais moins. Un peu comme Achille, qui eut à choisir entre une vie courte mais glorieuse ou une vie longue mais morne.

On peut ainsi montrer qu'il existe un niveau de virulence optimale pour le parasite, qui consiste à avoir une virulence intermédiaire et une transmission intermédiaire.

**Remarque :** *Evolvir* nous a permis de mieux appréhender le déroulement d'une épidémie et certains aspects de la théorie de l'évolution de la virulence. Il est néanmoins important de noter que bien des hypothèses faites dans notre étude ne sont pas toujours vérifiées dans la réalité. A titre d'exemple, un parasite est rarement seul dans un hôte et il doit souvent le partager avec d'autres parasites (de la même espèce ou d'une autre espèce). En termes d'évolution de la virulence, cela est très important car la stratégie optimale n'est plus du tout la même ! Nous n'avons pas abordé (entre autre) les infections multiples avec *Evolvir*.

## Remerciements

Sophie Mouge, Marion et Sissé ainsi que les classes de collèges ayant participé aux RDV de la science 2009.

## Références

- Alizon, S. and van Baalen, M. (2005). Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *Am Nat*, 165(6) :E155–E167.
- Frank, S. A. (1996). Models of parasite virulence. *Q Rev Biol*, 71(1) :37–78.
- van Ballegooijen, W. M. and Boerlijst, M. C. (2004). Emergent trade-offs and selection for outbreak frequency in spatial epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(52) :18246–18250.