

Dynamique et Evolution des Pathogènes : L'évolution de la virulence

Minus van Baalen
CNRS, IBENS, Paris

Maladies transmissibles



Maladies transmissibles



Parasites évoluent !

Illness May Have Spread on Plane

Respiratory Infection of Chinese Tourists Would Be 1st Transmission on Flight

By Rob Stein and DeNeen Brown
Washington Post Staff Writers
Wednesday, March 26, 2003; Page A10

Nine Chinese tourists appear to have caught a dangerous new respiratory illness by flying on a plane from Hong Kong to Beijing with a man who was sick, officials reported yesterday.

The infections, if confirmed, would mark the first known incident in which someone was stricken with the disease by sharing a plane ride with an infected person.



[enlarge photo](#)

Masks help protect a mother and child in Hong Kong against a mysterious respiratory illness. (Peter Parks -- AFP)

ME PAGE MY TIMES TODAY'S PAPER

The New York Times

WORLD U.S. N.Y. / REGION BUSINESS TECHNOLOGY SCIENCE HEALTH SPORTS OPINION

AFRICA AMERICAS ASIA PACIFIC EUROPE MIDDLE EAST

Africa

Virulent TB in South Africa May Imperil Millions

By MICHAEL WINES
Published January 28, 2007

ed: Monday, 31 January 2007
his to a friend
n bird flu de
girl has died of bird f
country's 12th
in a month.

o Van Hoang said
a high fever and
after helping her
had chick

Logic killed 52 of

☒ EMAIL
☐ PRINT

BBC NEWS

LATEST: Kenyan President Mwai Kibaki refuses to sign controversial media bill

Updated: Thursday, 23 August 2007, 09:04 GMT 10:04 UK

WHO warns over global epidemic

OTHER TOPICS
Europe
Japan

HOME PAGE MY TIMES TODAY'S PAPER VIDEO MOST POPULAR TIMES TOPICS

The New York Times

WORLD U.S. N.Y. / REGION BUSINESS

Search Health 3,000+ Topics

Deadly Bacteria Found to Be More Common

By KEVIN SACK
Published: October 17, 2007

ATLANTA, Oct. 16 — Nearly 19,000 people have died in the United States from the virulent drug-resistant bacteria, according to a new study.

The New York Times

WORLD U.S. N.Y. / REGION BUSINESS TECHNOLOGY SCIENCE

AFRICA AMERICAS ASIA PACIFIC EUROPE MIDDLE EAST

America

Students Fall Ill in New York, and Swine Flu Is Likely

EBOLA OUTBREAK RESPONSE: REGIONAL CONFIRMED AND PROBABLE CASES

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



World Health Organization

© 2014 WHO. All rights reserved.

MAP DATE: 16 September



Recent Cases (21 Days Prior)



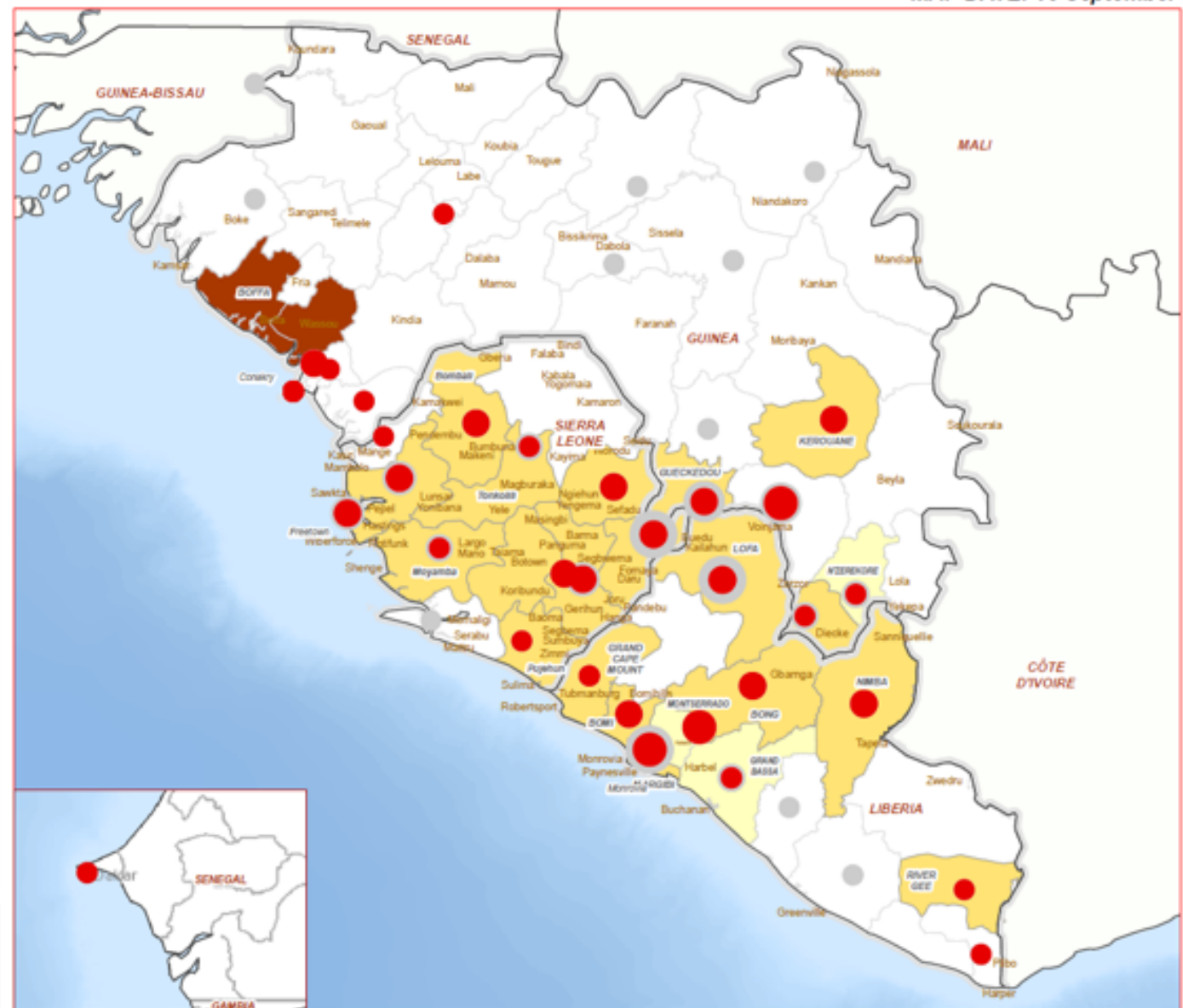
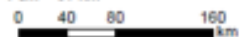
All cases



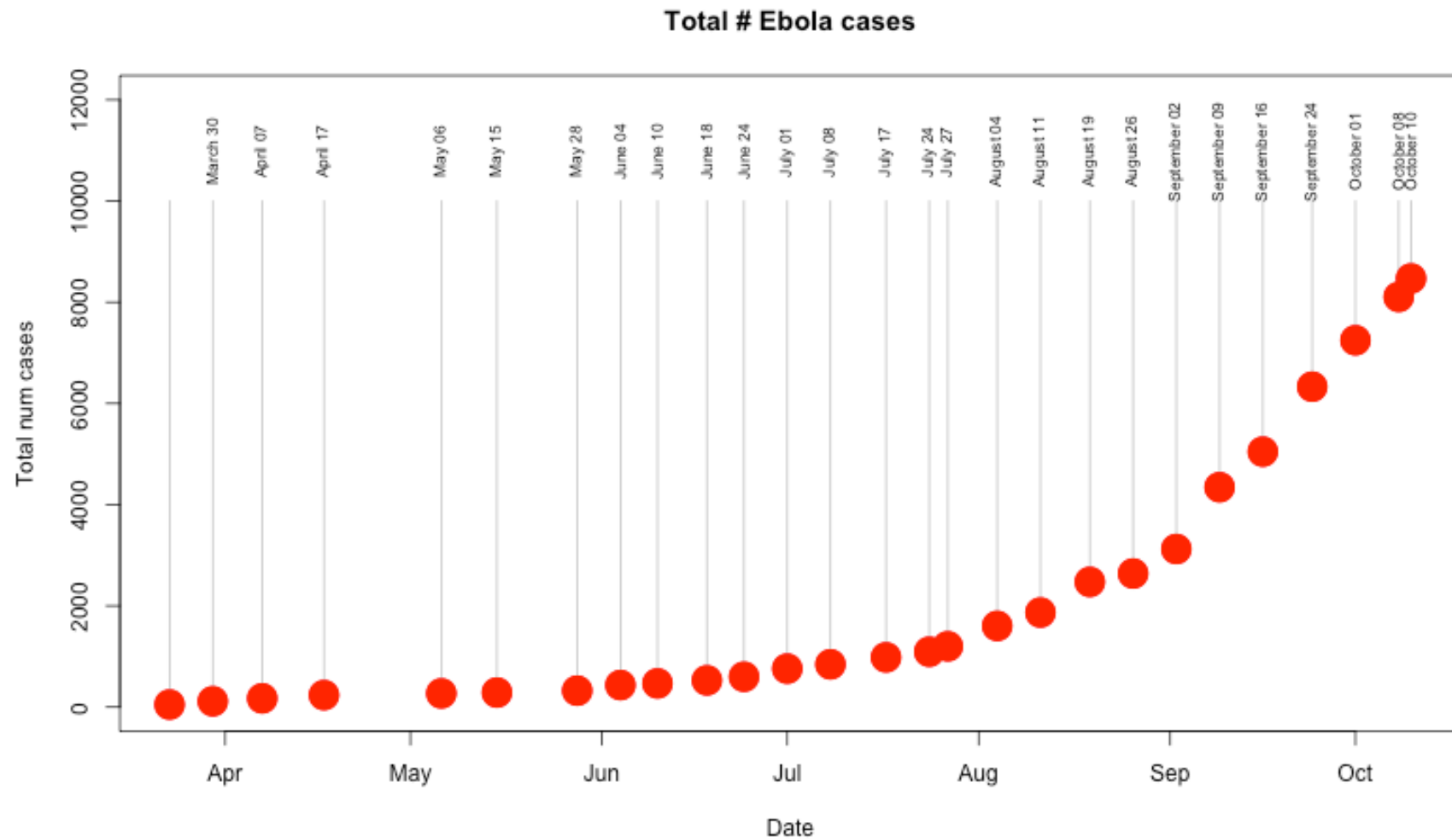
- NOT ACTIVE - No cases in previous 21 days
- ACTIVE - New cases in previous 21 days
- NEWLY INFECTED - New cases in previous 7 days (in previously uninfected areas)

Map Scale (A3): 1:3,700,000

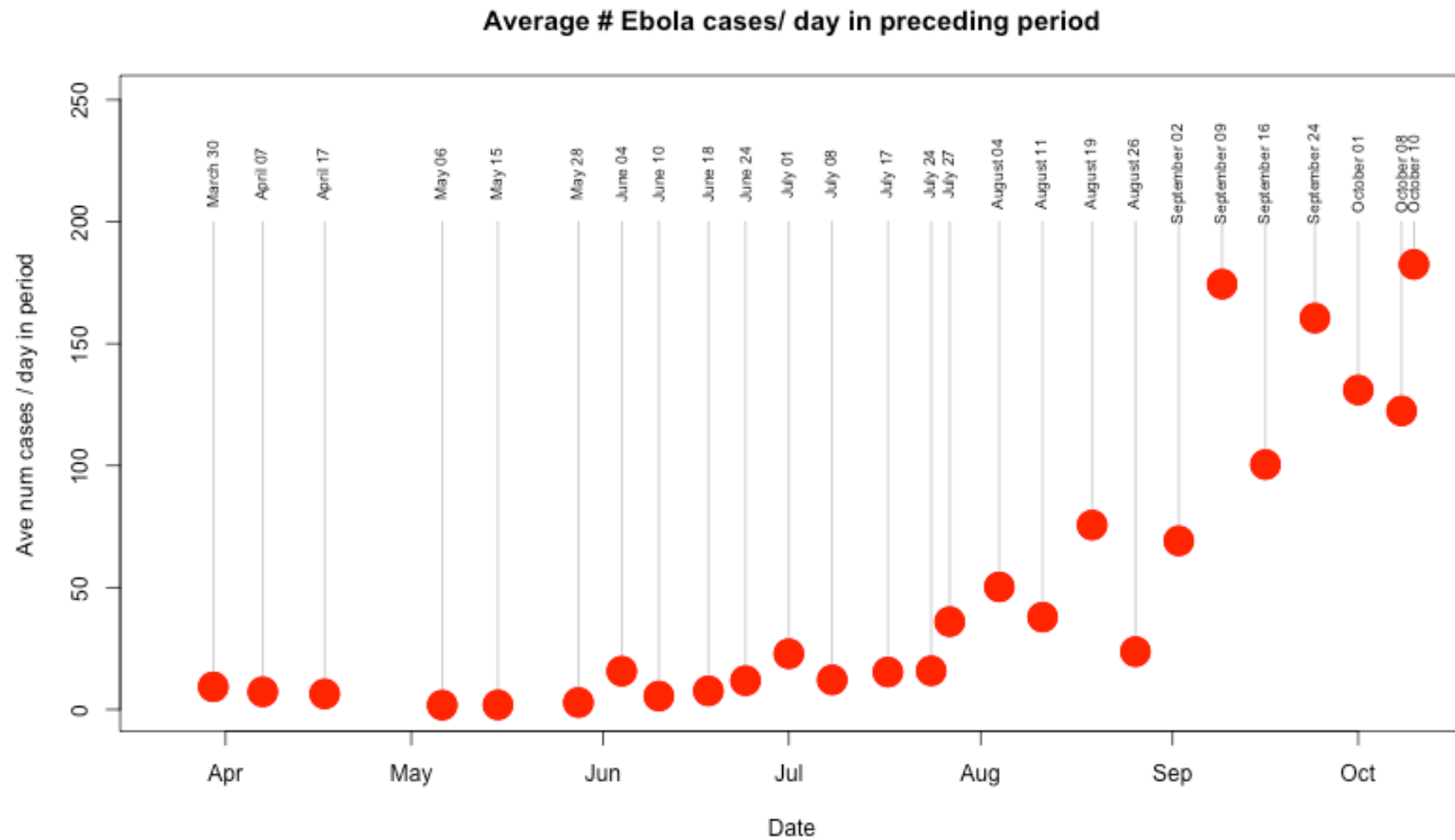
1 cm = 37 km



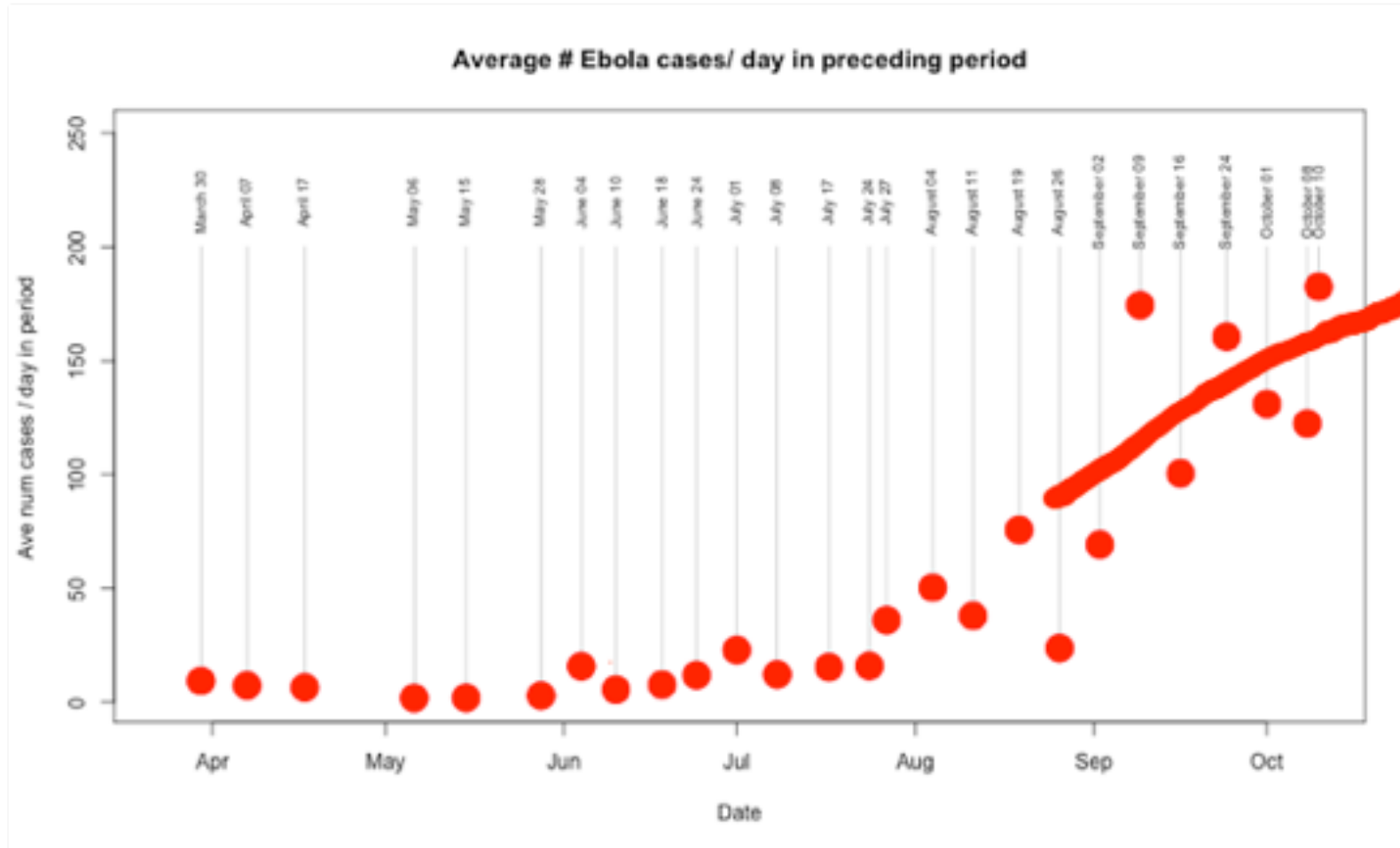
Ebola: reported cases



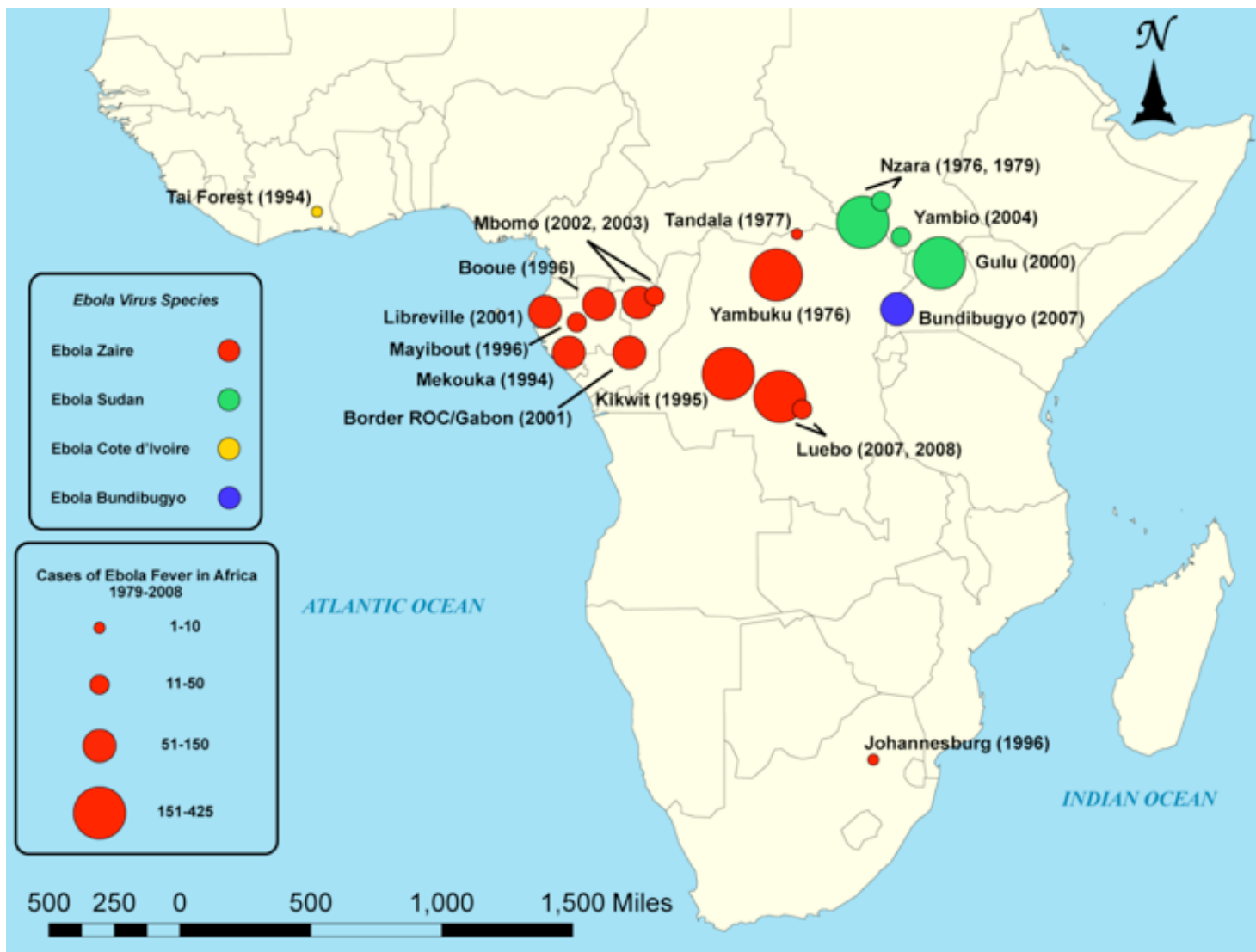
Ebola: cases *per time unit*



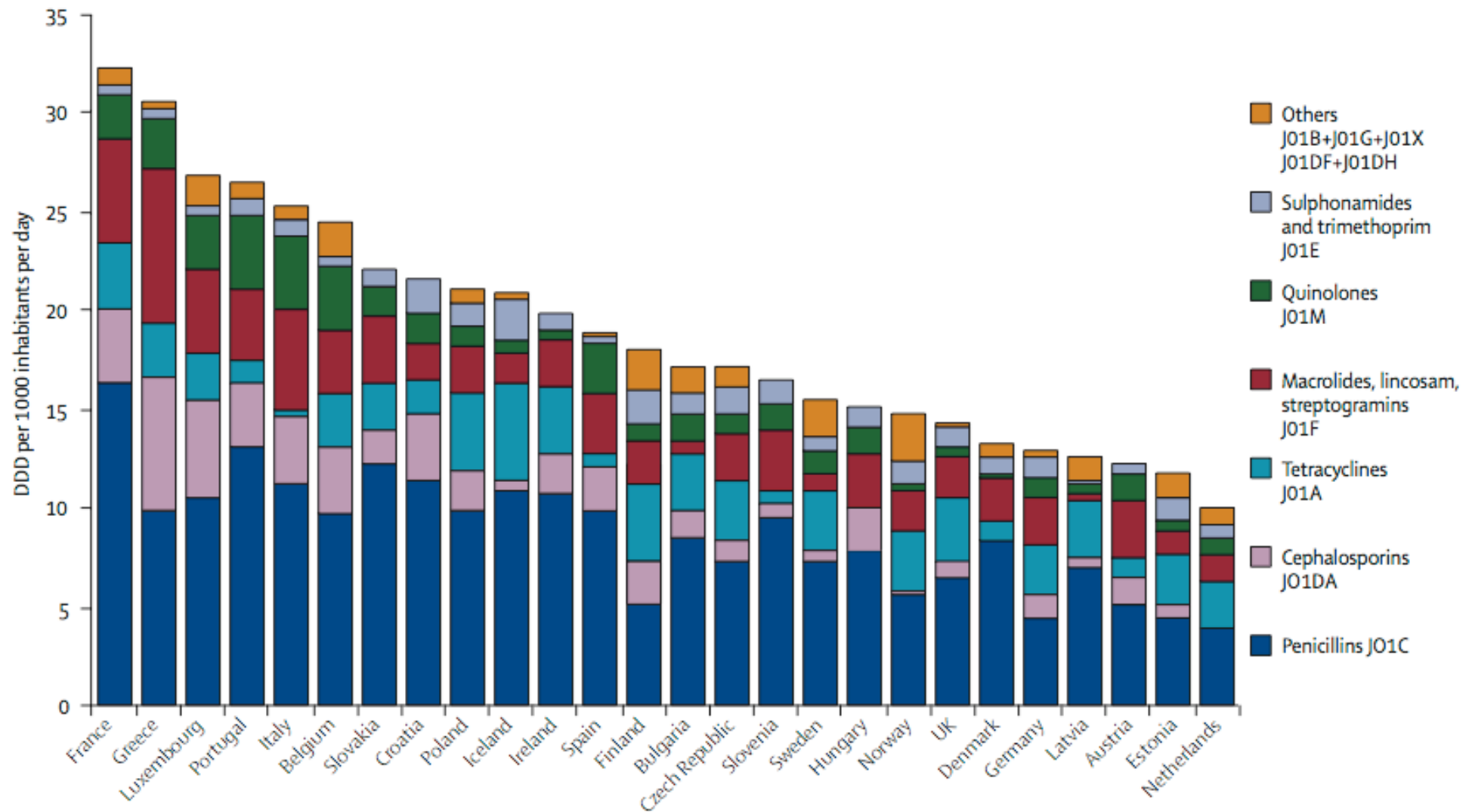
Ebola: cases *per time unit*



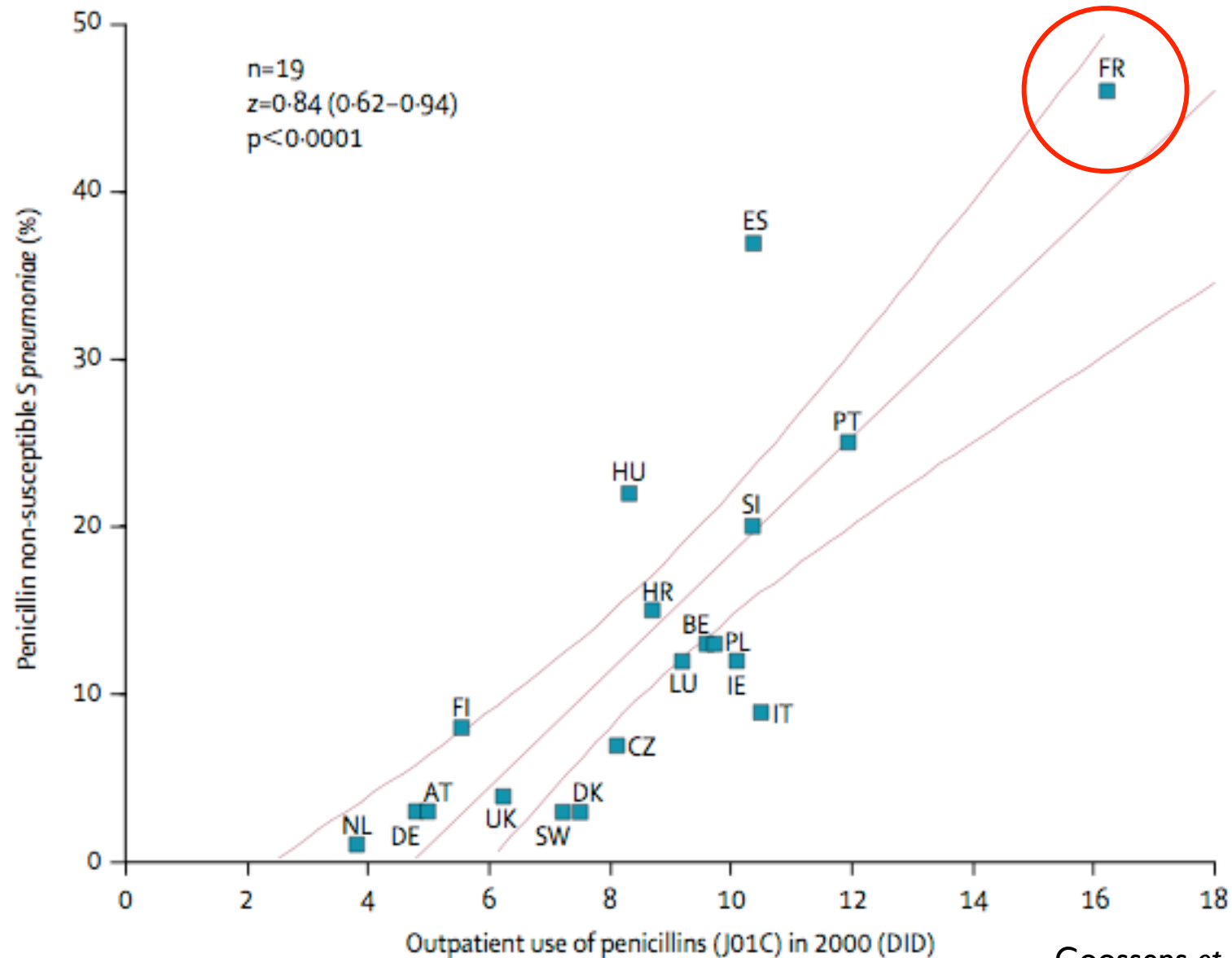
Ebola: evolution?



Préscriptions d'antibiotiques



Antibiotiques et résistance



Maladies transmissibles

- Cause majeure de mortalité
 - paludisme, tuberculose, VIH
- Autres coûts
 - « morbidité »
 - réduction de la fertilité
- Epidémiologie : comprendre & prédire

Qu'est-ce que c'est un parasite ?

- mortalité
 - variation considérable
 - + Ebola virus : 0.5 day^{-1}
 - + Influenza : $0.05 - 0.005 \text{ day}^{-1}$
 - + *Campilobacter* (estomac) : 0.00005 day^{-1}
 - + *Escherichia coli* : $0 - 0.05 \text{ day}^{-1}$
- « morbidité » (autres effets)
- stérilisation, castration

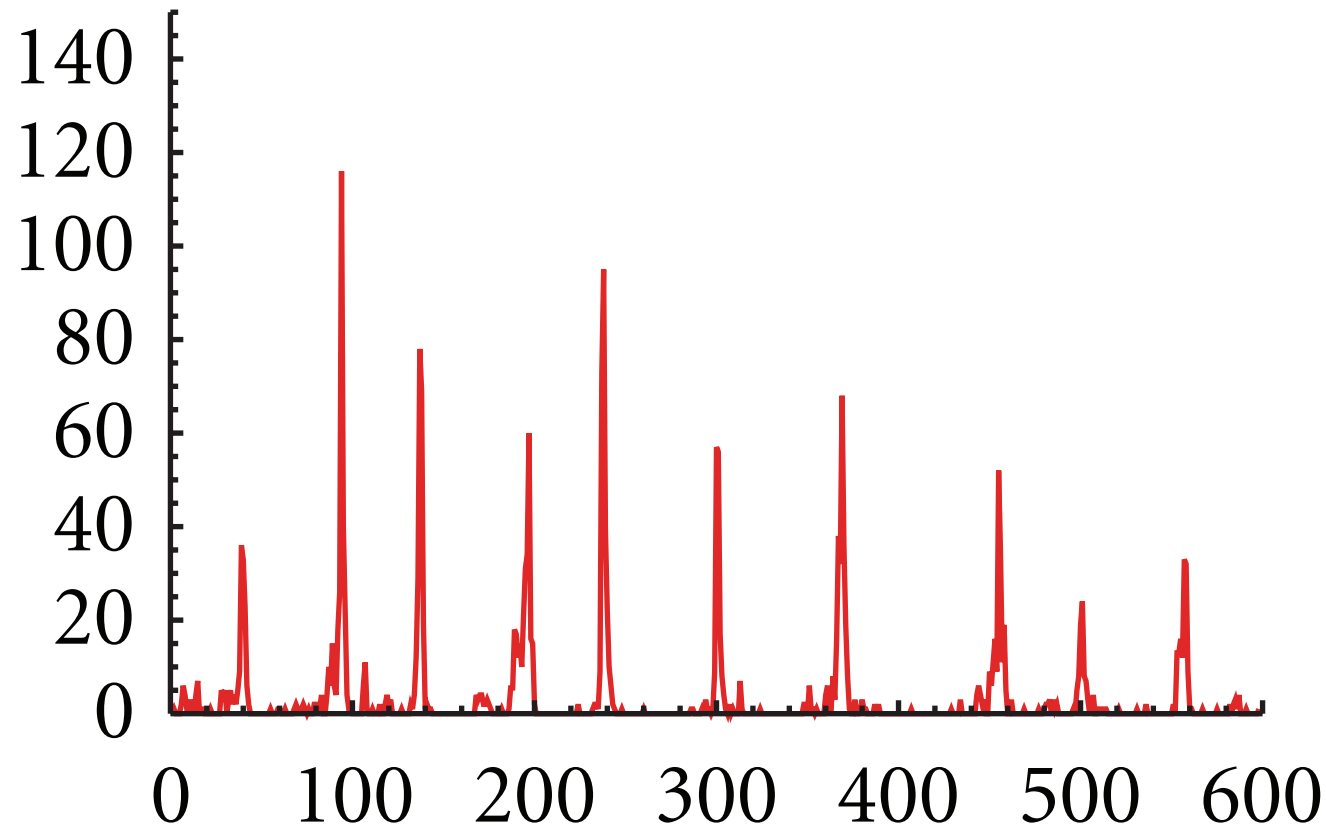
Qu'est-ce qu'un parasite ?

- Définition :
 - un parasite diminue la **fitness** de son hôte
- Mais la fitness dépends de beaucoup de choses...

Epidémiologie

- Quelles maladies peuvent envahir ?
- Quel type de dynamique ?
 - maladies épidémiques
 - maladies endémiques
- Qu'est-ce que on peut faire contre ?

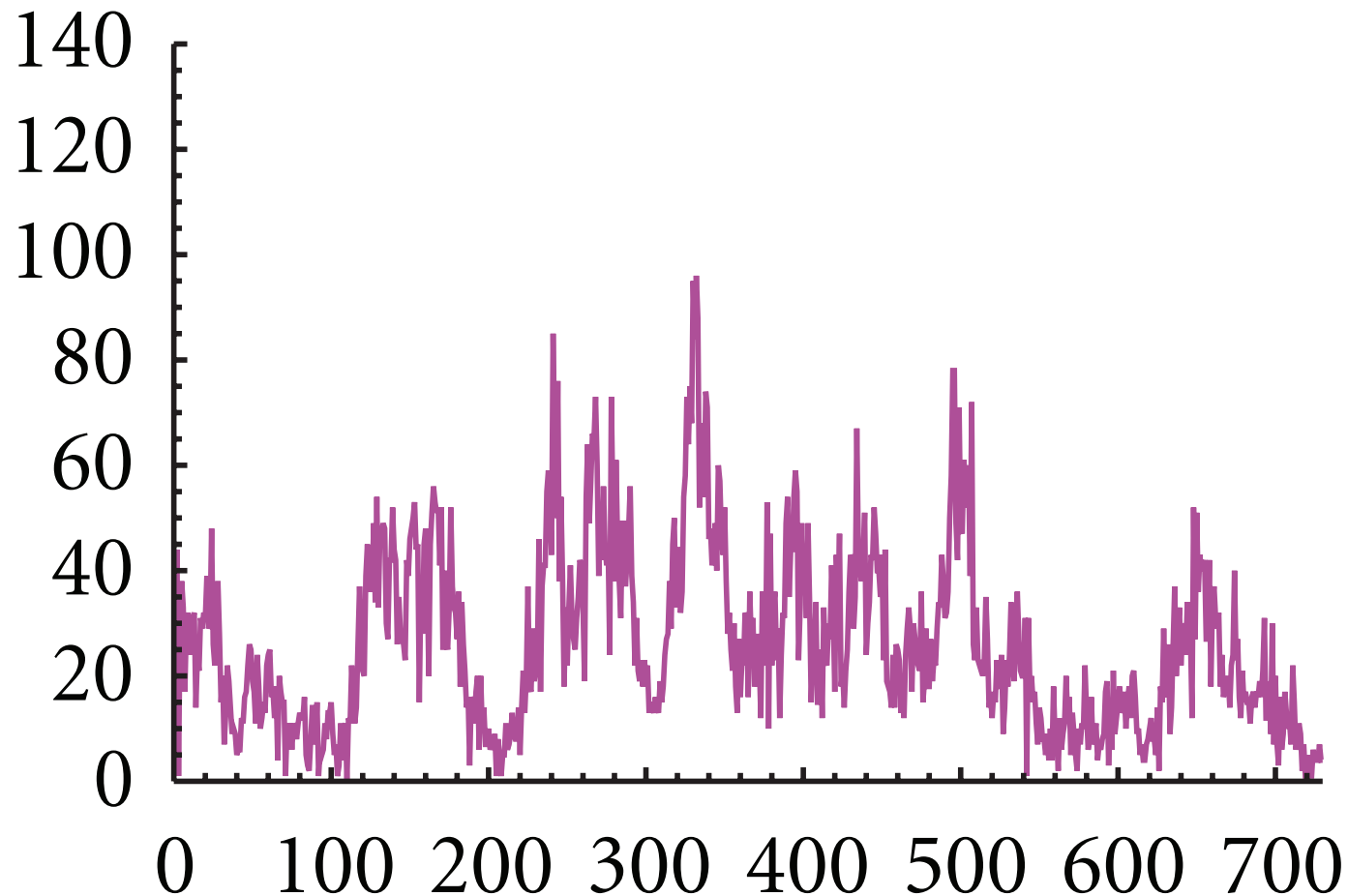
Exemple : dynamique épidémique



rougeole (measles) dans une petite ville

(Vasco 2012)

Exemple : dynamique **endémique**



coqueluche (pertussis) dans une grande ville

(Vasco 2012)

Epidémiologie

- Quelles maladies peuvent envahir ?
- Quel type de dynamique ?
 - maladies épidémiques
 - maladies endémiques
- Qu'est-ce que on peut faire contre ?
 - établir aspects clés
 - vaccination, quarantaine, *etc.*

(Anderson & May 1991)

Evolution

- Les parasites évoluent !
- Déjà adaptés aux défences naturelles de l'hôte
 - Resistance
 - Immunité
 - Tolérance
- Intervention humaine qu'une facteur de plus
- Conséquences évolutives ?
 - Ewald 1994

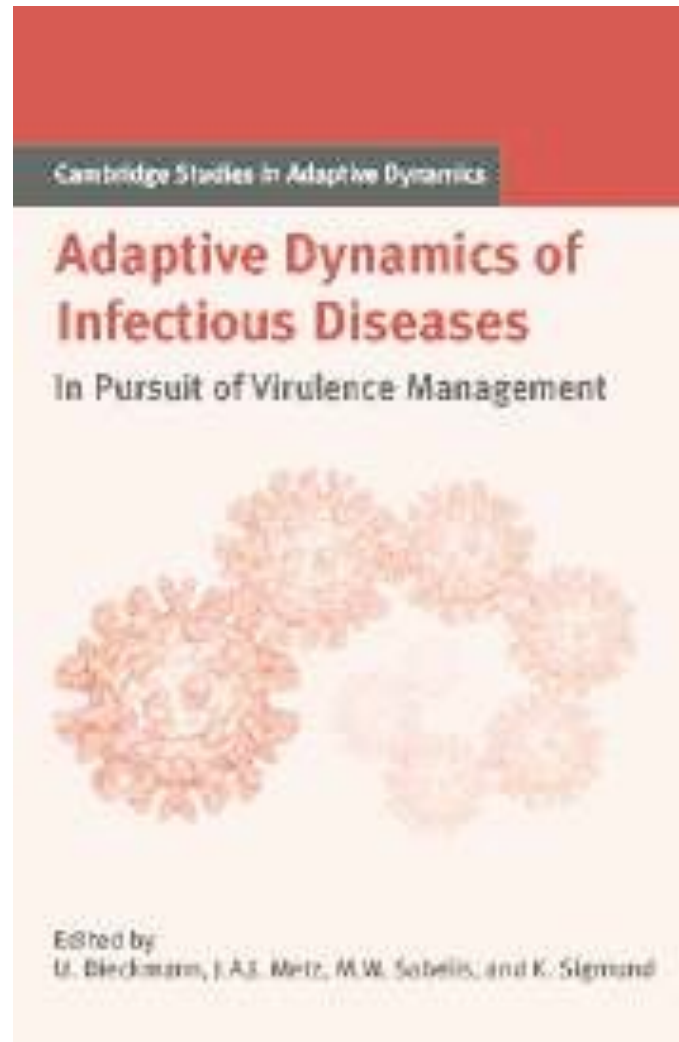
« Virulence Management »

- Parasites exploitent leurs hôtes
- comment évoluent leurs stratégies ?
- quel **niveau de virulence** est favorisé ?
- comment dépend-il des conditions ?
- est-ce possible de l'influencer ?
 - May & Anderson, **Paul Ewald**

Lutte anti-parasites

- A l'intérieur de l'hôte
 - + *e.g.*, traitement antibiotique
- Comportement de l'hôte
 - + *e.g.*, visite médicale, hospitalisation, assurance
- Population
 - + *e.g.*, politique de la santé publique, vaccination, sanitation

« Virulence Management » ?



Le raisonnement de Paul Ewald

Empêcher la **transmission**



oblige parasites d'être plus prudents



moins virulents

Paul Ewald's Hypothesis

Si un hôte malade rencontre

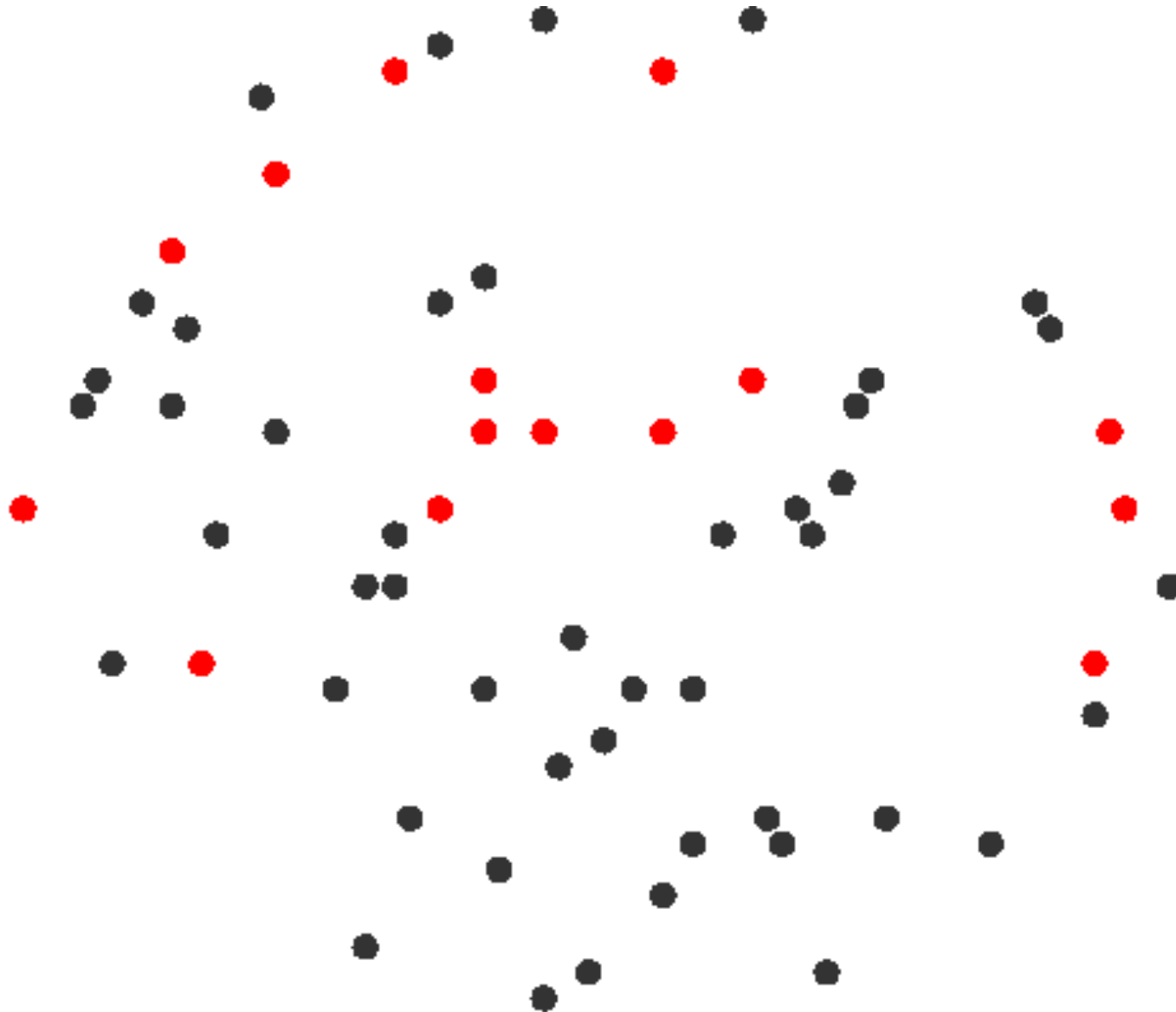
- peu d'autres hôtes :
 - virulence diminue
- beaucoup d'autres hôtes :
 - virulence augmente

Intuitif ?

Interaction Hôte-Microparasite



Suivre le % **infection**



$t = 40.$

Epidémiologie

$$\frac{dS}{dt} = [\text{host reproduction}] - \mu S - \beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \alpha)I$$

Individu



Population

β paramètre de transmission

μ mortalité de base

α mortalité induite, **virulence**

Taux de reproduction de base

Population sans parasites en équilibre

$$[\text{host reproduction}] = \mu \bar{S}$$

Parasite envahit si

$$\beta \bar{S} > \mu + \alpha$$

$$\frac{\beta \bar{S}}{\mu + \alpha} > 1$$

$$R_0 > 1$$

Taux de reproduction de base

Epidemiologie + Intervention

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= [\text{host reproduction}] - \mu S - D\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= D\beta SI - (\mu + \alpha)I\end{aligned}$$

D facteur d'intervention

($D = 1$ – proportion infections empêchées)

Taux de reproduction de base

- Parasites **envahissent** si

$$D\beta\bar{S} > \mu + \alpha$$

- C'est à dire, si

$$\frac{D\beta\bar{S}}{\mu + \alpha} < 1$$

le parasite **disparaîtra**

Empêcher la Transmission

- Parasites **disparaissent** de la population si

$$D < \frac{1}{R_0}$$

- Exercices similaires pour calculer la proportion de vaccination minimale, *etc.*

Empêcher la transmission

reduit l'incidence du parasite

- une bonne chose !

...mais quelle réponse **evolutive** ?

- Ewald (1994) suggère virulence reduite
- encore mieux !

Epidémiologie

$$\frac{dS}{dt} = [\text{host reproduction}] - \mu S - \beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \alpha)I$$

Individu
↓
Population

β paramètre de transmission
 μ mortalité de base
 α mortalité induite, **virulence**

Epidémiologie + Evolution

$$\frac{dS}{dt} = [\text{host reproduction}] - \mu S - \beta SI - \beta^* SJ$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \alpha)I$$

$$\frac{dJ}{dt} = \beta^* SJ - (\mu + \alpha^*)J$$

I souche résidente, J souche **mutante**

« Dynamique adaptative »

- théorie des jeux dans un cadre écologique
- pour **deriver** la valeur sélective (fitness)
 - + en lieu de simplement *supposer* l'expression
- pour **predire** la réponse évolutive
 - + stratégies évolutivement stable
 - + branchement évolutif

L'invasion des mutants

- Resident / en équilibre endémique

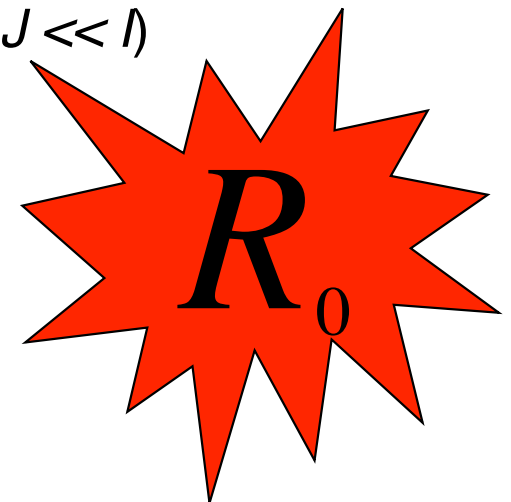
$$dI/dt = 0$$

- Le mutant J envahit si

$$dJ/dt > 0$$

(quand il est rare, $J \ll I$)

- Invasion si $\frac{\beta^* \bar{S}}{\mu + \alpha^*} > 1$



Invasion

- Mutant J envahit si

$$\frac{\beta^* \bar{S}}{\mu + \alpha^*} > 1 = \frac{\beta \bar{S}}{\mu + \alpha}$$

$$\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*} > \frac{\beta}{\mu + \alpha}$$

La virulence **optimale** maximise $\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*}$

ESS

- La sélection naturelle favorise les parasites
 - qui maximisent

$$\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*}$$

- exploitent leurs hôtes d'une façon optimale
 - les individus infectés, pas la population !

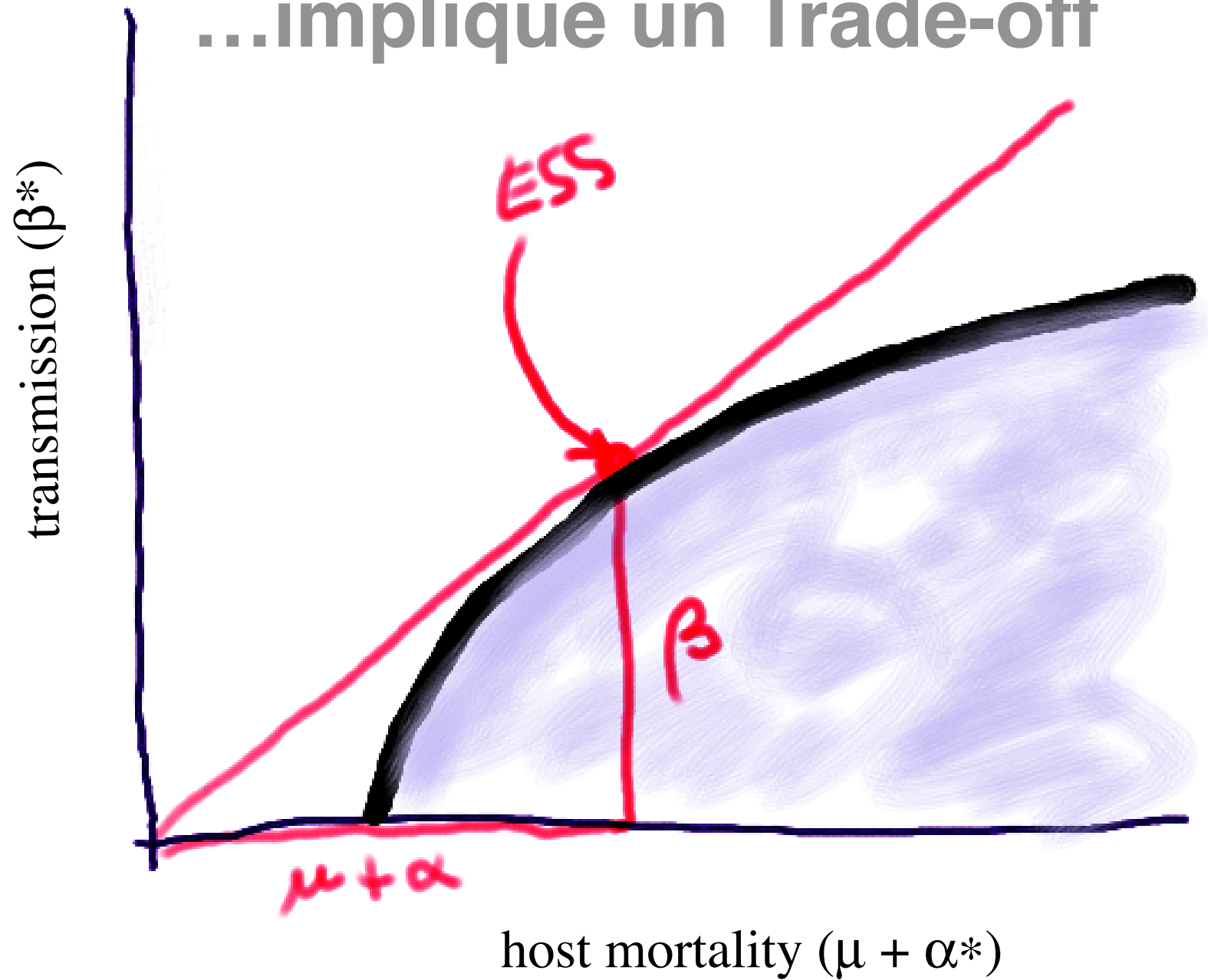
Une contrainte...

transmission (β^*)

mortalité de l'hôte ($\mu + \alpha^*$)



...implique un Trade-off



Epidémiologie + Evolution + Intervention

$$\frac{dS}{dt} = [\text{host repr.}] - \mu S - D\beta SI - D\beta^* SJ$$

$$\frac{dI}{dt} = D\beta SI - (\mu + \alpha)I$$

$$\frac{dJ}{dt} = D\beta^* SJ - (\mu + \alpha^*)J$$

I souche résidente, J souche **mutante**
 D **modification** de transmission

Invasion

- Mutant J envahit si

$$\frac{D\beta^*\bar{S}}{\mu + \alpha^*} > 1 = \frac{D\beta\bar{S}}{\mu + \alpha}$$

$$\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*} > \frac{\beta}{\mu + \alpha}$$

La virulence **optimale** maximise $\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*}$

Evolution

- Les parasites maximisent

$$\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*}$$

une quantité qui **ne dépend pas** de D !

Conséquences

- La virulence dépend de la forme du trade-off
 - la relation entre transmission et mortalité
 - déterminée par la **physiologie de l'hôte/ parasite**
- La virulence ne dépend *pas* de facteurs externes
 - + à l'exception du taux de mortalité de base
 - **pas de rôle pour l'épidémiologie**

Virulence Déterminée au...

~~niveau de la population~~

~~interactions sociales, interactions écologiques, compétition, ressources, santé publique~~

niveau de l'individu

virulence



niveau intra-hôte

physiologie, dynamique intra-hôte, choses moléculaires, médicaments, antibiotiques

Conséquences

- Virulence depend de la forme du trade-off
 - + dépend de la physiologie de l'hôte
 - + dynamique intra-hôte du parasite
 - + système immunitaire
- La virulence ne dépend *pas* de facteurs externes

Le dilemme du parasite

Le dilemme du parasite

- Un parasite peut
 - augmenter sa transmission, ou
 - prolonger la durée de l'infection
 - mais pas **les deux en même temps**
- ce dilemme est capturé par l'analyse graphique...

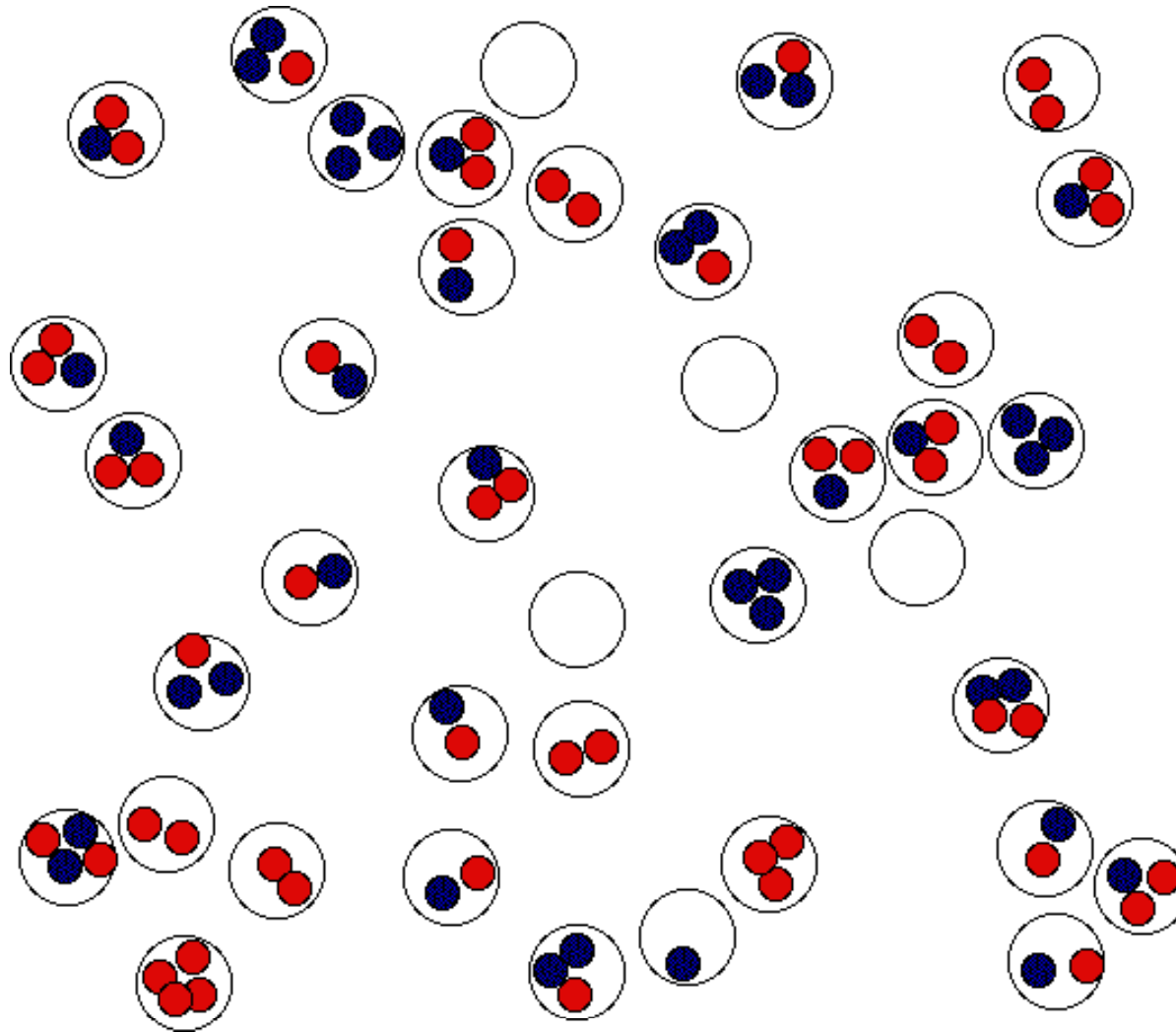
...mais... la réalité ?

- dans le modèle :
durée de l'infection = survie de l'hôte
- souvent pas très réaliste :
 - infections terminées par le système immunitaire (guérison)
 - **compétition** avec d'autres parasites

Infections multiples



Infections multiples



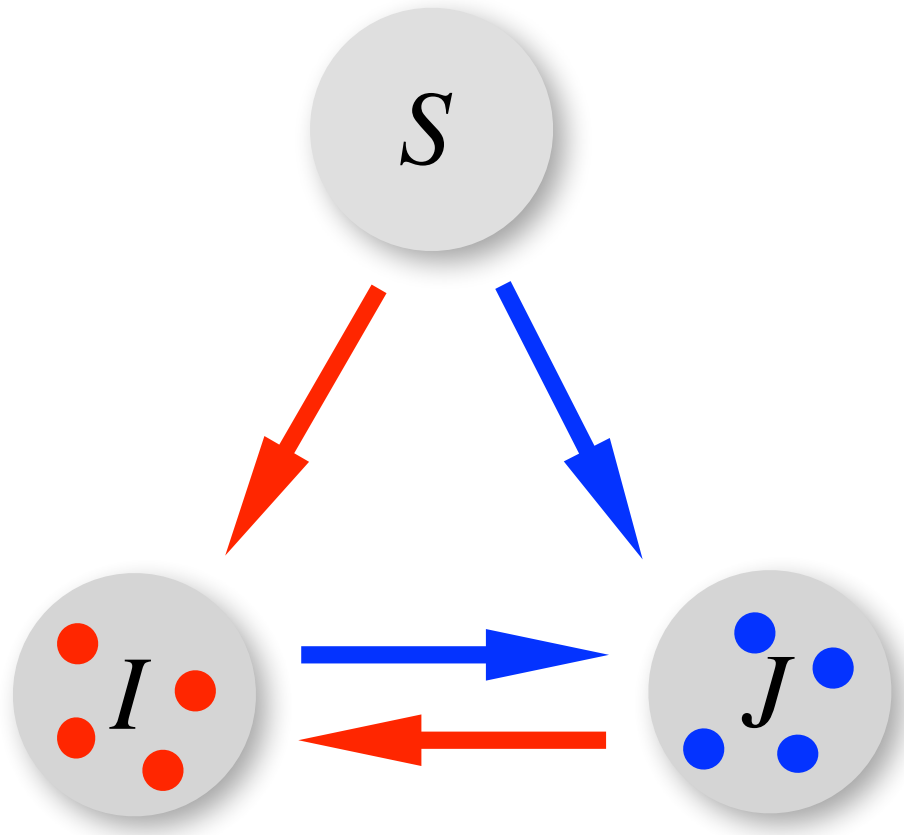
Infections multiples

- parasites **partagent** leurs hôtes
- réduit transmission en long terme
- favorise transmission en court terme
- mène à une **virulence augmentée**
 - + Eshel 1977
 - + Levin & Pimentel 1981
 - + Nowak & May 1994
 - + van Baalen & Sabelis 1995

Modèles compétition intra-hôte

- Superinfection
 - la souche la plus virulente remplace les autres
 - (Levin & Pimentel 1981, Nowak & May 1994)
 - chaque souche a une chance de gagner
 - Gandon et al. 2001, 2002)
- Coinfection
 - les souches coexistent à l'intérieur de l'hôte
 - (Eshel 1977, van Baalen & Sabelis 1995)

Superinfection



Superinfection

σ : Aggressivité intra-hôte

Invasion

le mutant envahit si

$$\frac{\beta^* \bar{S} + \sigma \beta^* \bar{I}}{\mu + \alpha^* + \sigma \beta \bar{I}} > 1$$

fitness $\neq$ taux de reproduction de base !

$$R_0 = \frac{\beta^* \bar{S}}{\mu + \alpha^*}$$

- virulence optimale maximise

$$\frac{\beta^* \bar{S} + \sigma \beta^* \bar{I}}{\mu + \alpha^* + \sigma \beta \bar{I}}$$

- en contraste avec cas simple, dépend de plein de choses
 - densité hôtes saines,
 - densité hôtes infectés (avec souche résidente)
 - stratégie de la souche résidente

Cas simple

- supposons σ constant
- virulence optimale maximise

$$\frac{\beta}{\mu + \alpha + \sigma\beta^*\bar{I}}$$

- presque comme résultat déjà obtenu, sauf que virulence dépend du ‘force d’infection’ du résident (β^*/I)

Résumé

Modèle simple sans compétition intra-hôte :

- pas de « virulence management »

Avec compétition intra-hôte :

- infection difficile → moins d'infections multiples
- moins d'infections multiples → virulence diminuée

Ewald:

« C'est ce que je dis tout le temps ! »

Virulence & infections multiples

niveau populationnel

interactions sociales, interactions écologiques, compétition, ressources, santé publique



niveau individuel

infectivité, mortalité, immunité, comportement, visites médicales, vaccination



niveau intra-hôte

physiologie, dynamique intra-hôte, aspects moléculaires, médication

Complications

- Cas modélisé : parasite spécialiste
 - transmission homme à homme
- Souvent : plusieurs espèces hôtes

Parasites multi-hôtes

- cycles
 - vecteurs : paludisme
 - hôtes alternatifs : schistosomiase
 - rôles écologiques alternatifs : choléra
- sauts d'une espèce à l'autre
 - SRAS
 - grippe aviaire

Complications

- Génétique
- Sexe et recombinaison
- Système immunitaire
- Structure spatiale/sociale

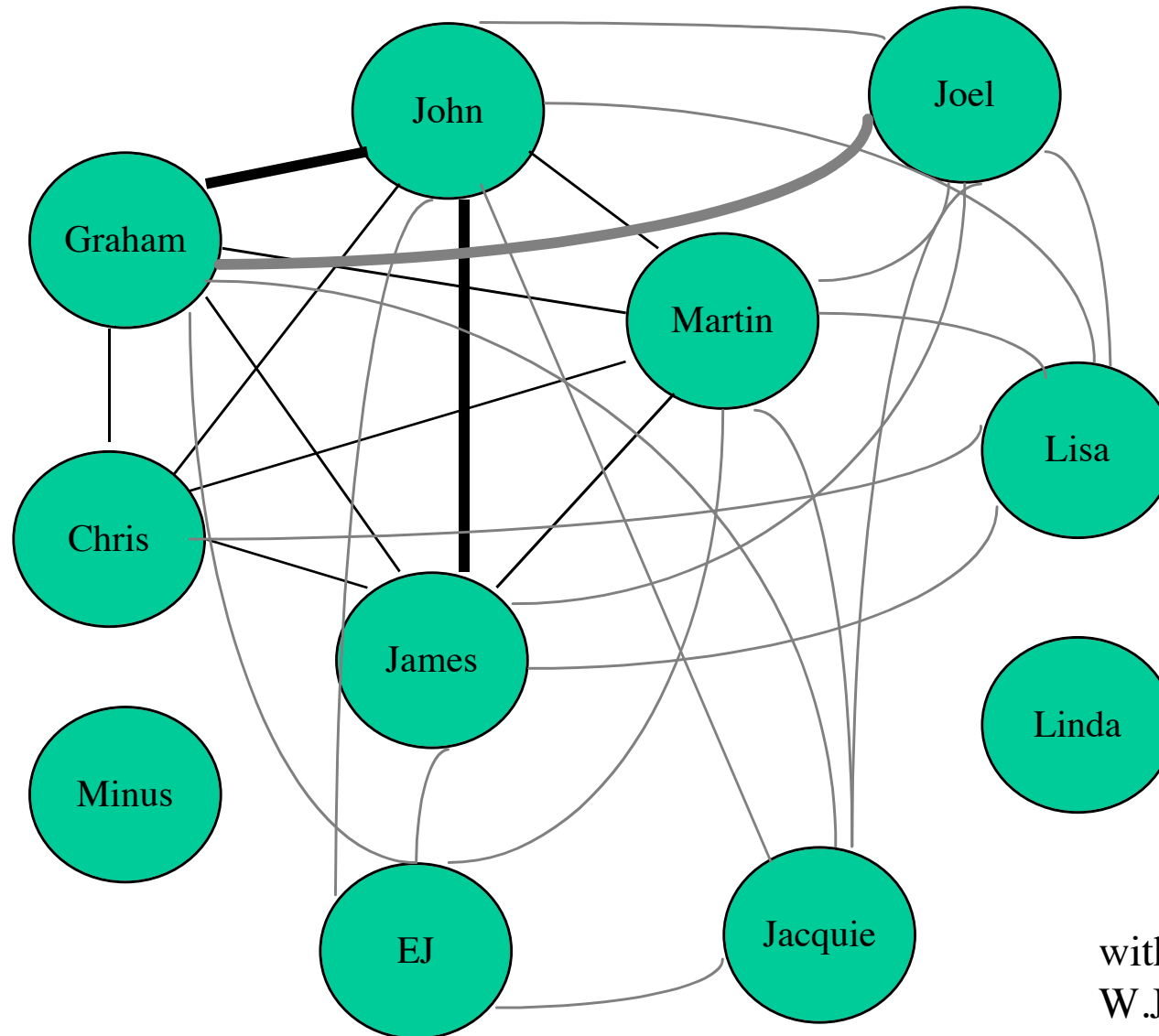
Transmission

- β_{xy} infections par unité de temps
- Proportionnel **rencontres** individus sains et infectés
- Double densité : 4 fois plus de rencontres ?!?
- Structure de **contact**

Network model:

are my friends' friends friends of mine?

14th October 1996,
University of Warwick



with kind permission by
W. John Edmunds

