

Host-Parasite Interactions: The Evolution of Virulence

Minus van Baalen
CNRS, located at IBENS, Paris

Communicable diseases



Communicable diseases



Parasites évoluent !

[npost.com](#) Personalize Your Post | Go to [mywashingtonpost.com](#)

News OnPolitics Entertainment Live Online Camera Works Marketplace Jobs

MAIL NEWSLETTERS | ARCHIVES

SEARCH: Search Option:

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)

Parasites évoluent



BBC NEWS UK EDITION



WATCH BBC NEWS IN VIDEO

Front Page
World



Africa

Americas

Asia-Pacific

Europe

Middle East

South Asia

From Our Own Correspondent

UK

England

Northern Ireland

Scotland

Wales

Business

Last Updated: Monday, 31 January, 2005, 09:20 GMT

[E-mail this to a friend](#)

[Printable version](#)

Vietnam bird flu deaths increase

A 10-year-old girl has died of bird flu in Vietnam, the country's 12th confirmed victim in a month.

Medical official Ngo Van Hoang said the girl developed a high fever and bad cough a week after helping her family bury some dead chickens.

The spike in deaths has raised worries the disease, which last year hit 10 Asian countries, could re-emerge.

It has also renewed scientists' fears that the virus could mutate into a form that is easily spread human-to-human.

Vietnamese officials are investigating whether a 13-year-old girl and her mother from Dong Thap province, who both died of the virus in the last two weeks, infected each other, or caught the disease from infected ducks.



More than 200,000 chickens were culled in Vietnam in January

SEE ALSO:

[Bird flu 'passed between humans'](#)
28 Jan 05 | Health

[New bird flu outbreak in Thailand](#)
20 Jan 05 | Asia-Pacific

[Vietnam fights bird flu outbreak](#)
21 Dec 04 | Asia-Pacific

[Q&A: Avian flu](#)
28 Sep 04 | Health

RELATED INTERNET LINKS:

[Avian flu](#)

The BBC is not responsible for the content of external internet sites

TOP ASIA-PACIFIC STORIES

[Second step in Aceh rebel talk](#)
[Indonesia landslide buries dozens](#)

The New York Times

ME PAGE | MY TIMES | TODAY'S PAPER | VIDEO

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

AFRICA | AMERICAS | ASIA PACIFIC | EUROPE | MIDDLE EAST

Africa

ed: Monday, 31 January
his to a friend

Virulent TB in South Africa May Imperil Millions

By MICHAEL WINES, Published: January 28, 2007

BBC NEWS

LISTEN LIVE World News

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

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

HOME PAGE | MY TIMES | TODAY'S PAPER | VIDEO | MOST POPULAR | TIMES TOP STORIES

WHO warns over global epidemic

The New York Times

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

AFRICA | AMERICAS | ASIA PACIFIC | EUROPE | MIDDLE EAST

Deadly Bacteria Found to Be More Common

By KEVIN SACK, Published: October 17, 2007

ATLANTA, Oct. 16 — Nearly 19,000 new cases, account

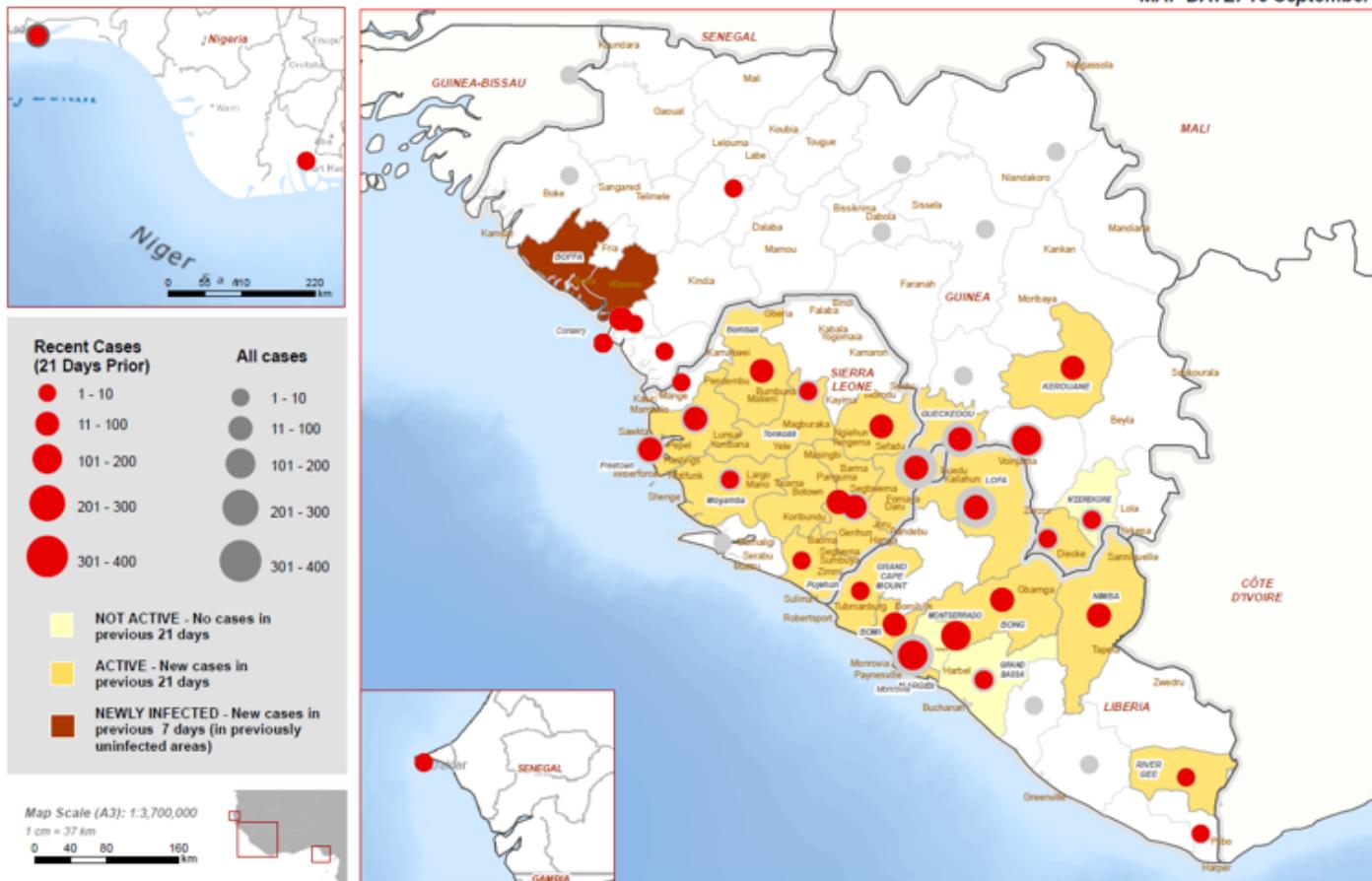
Students Fall Ill in New York, and Swine Flu Is Like

EBOLA OUTBREAK RESPONSE: REGIONAL CONFIRMED AND PROBABLE CASES

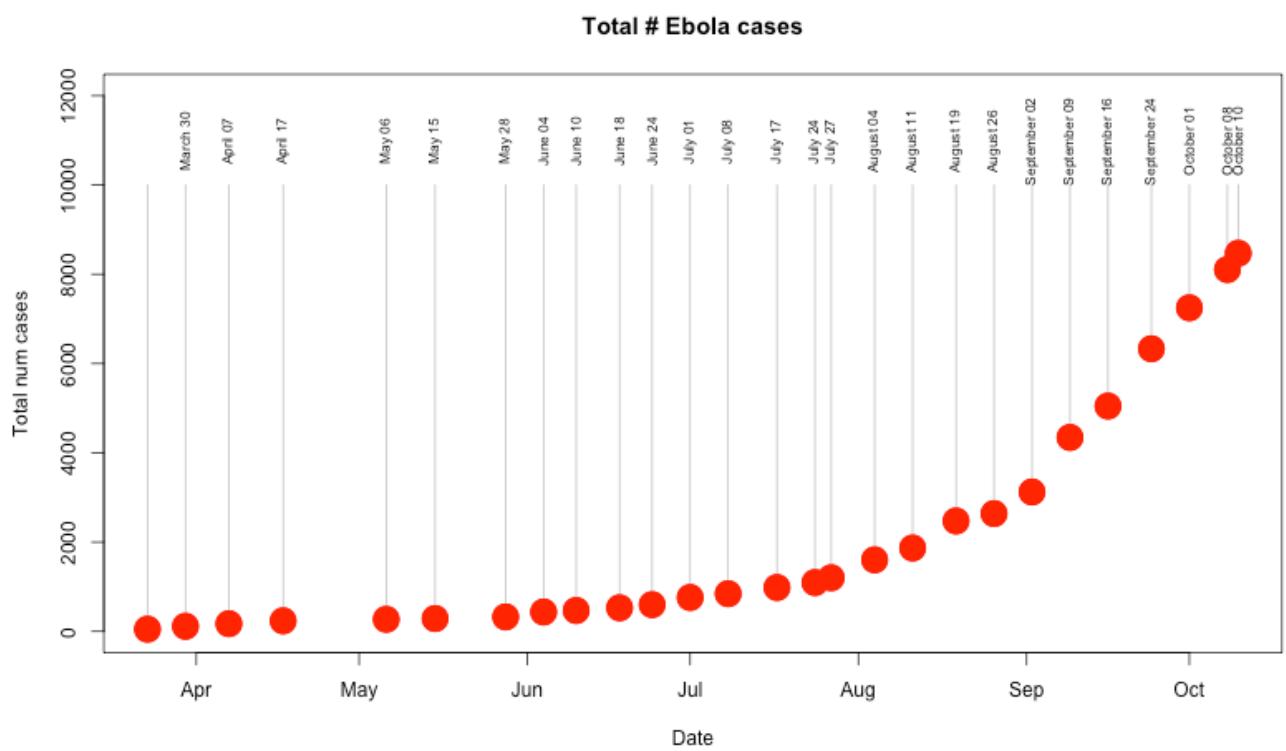


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply official endorsement or acceptance by the part of the United Nations Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. The dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

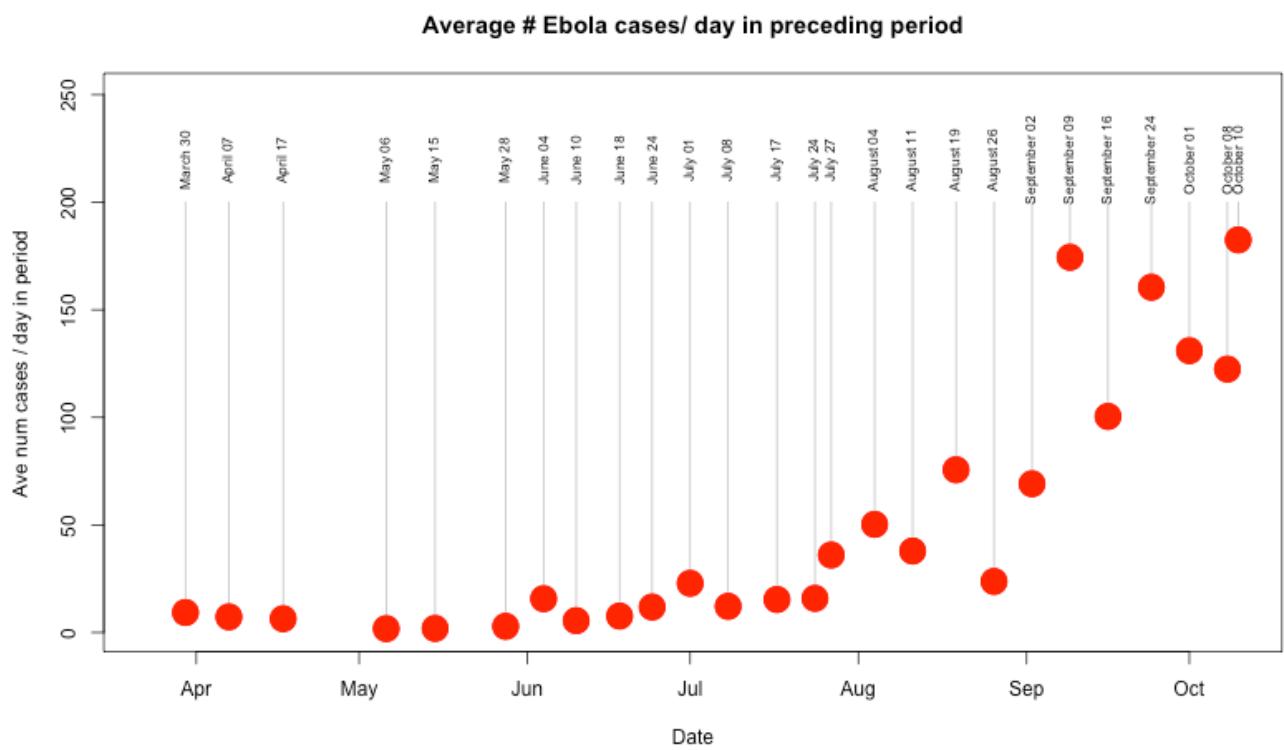
MAP DATE: 16 September



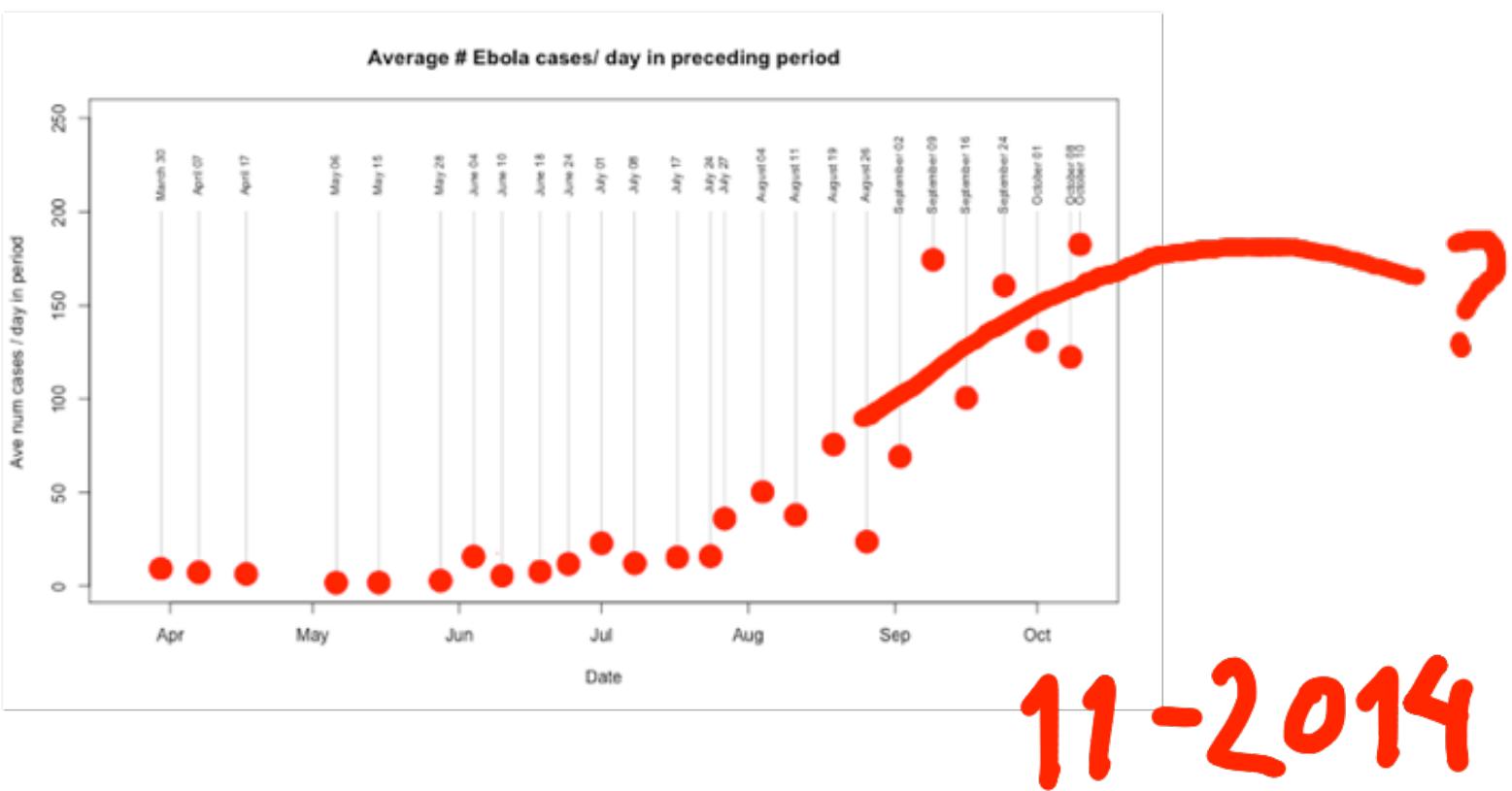
Ebola: reported cases



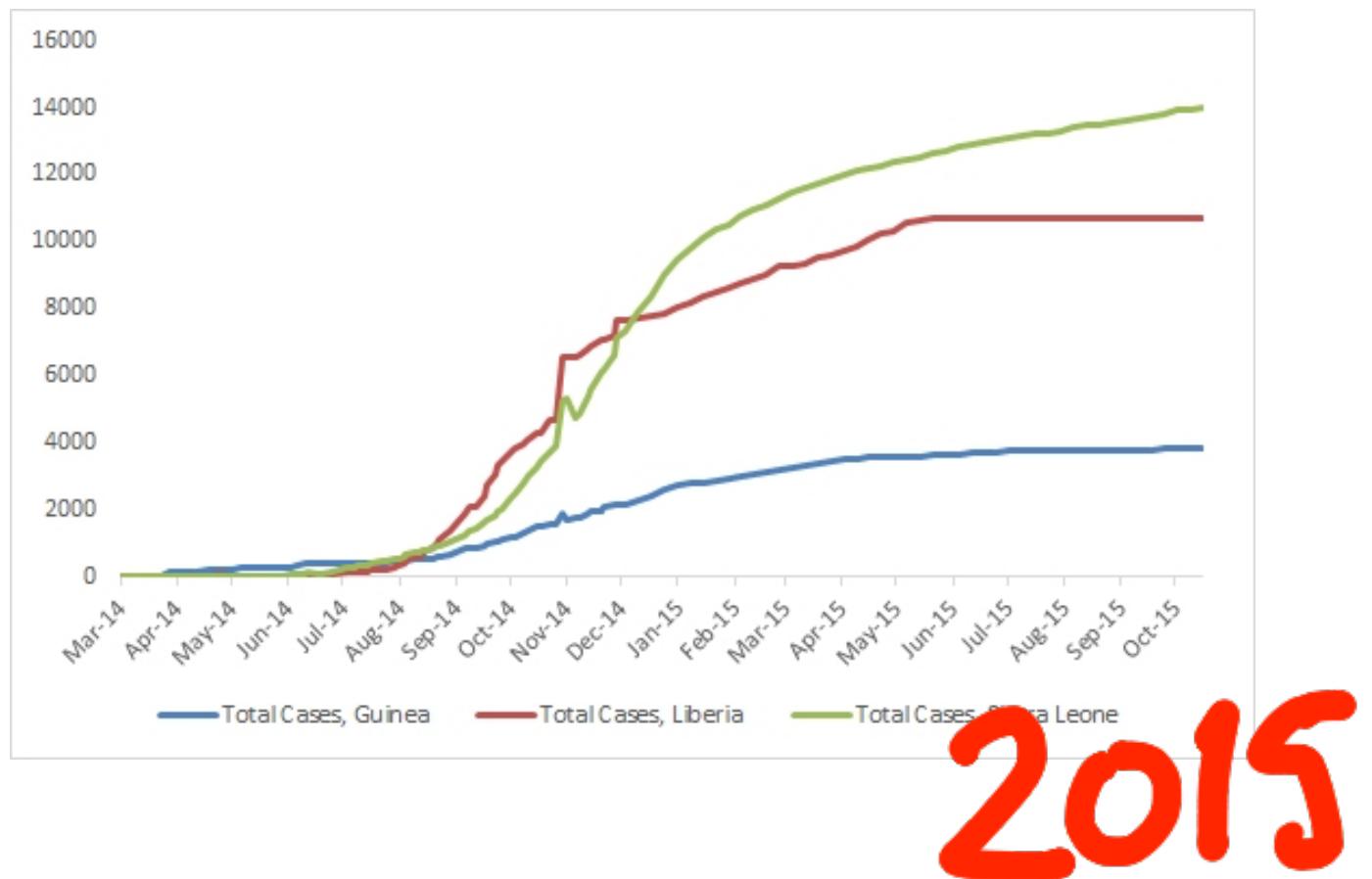
Ebola: cases per time unit



Ebola: cases per time unit



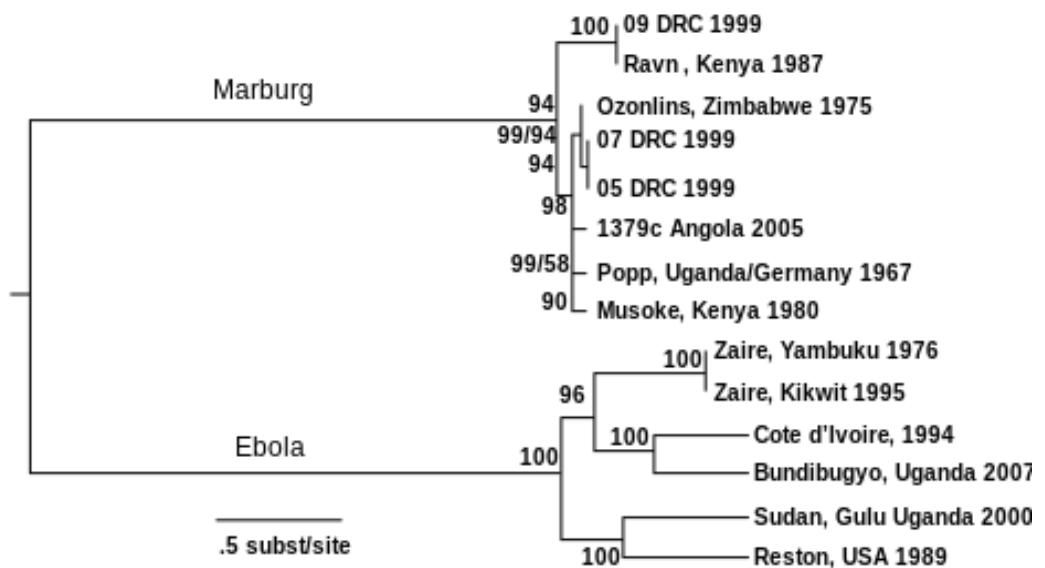
Ebola: cumulative cases



AP Photo/Jerome Delay

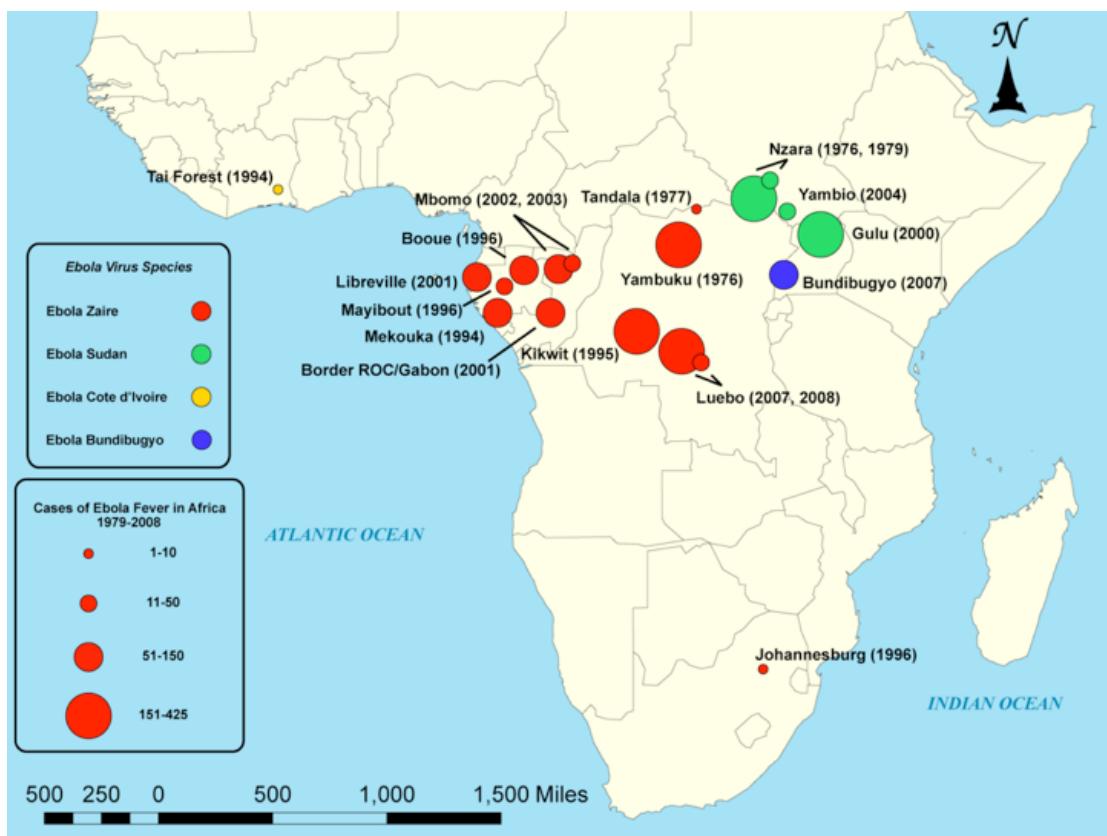


Ebola is evolving

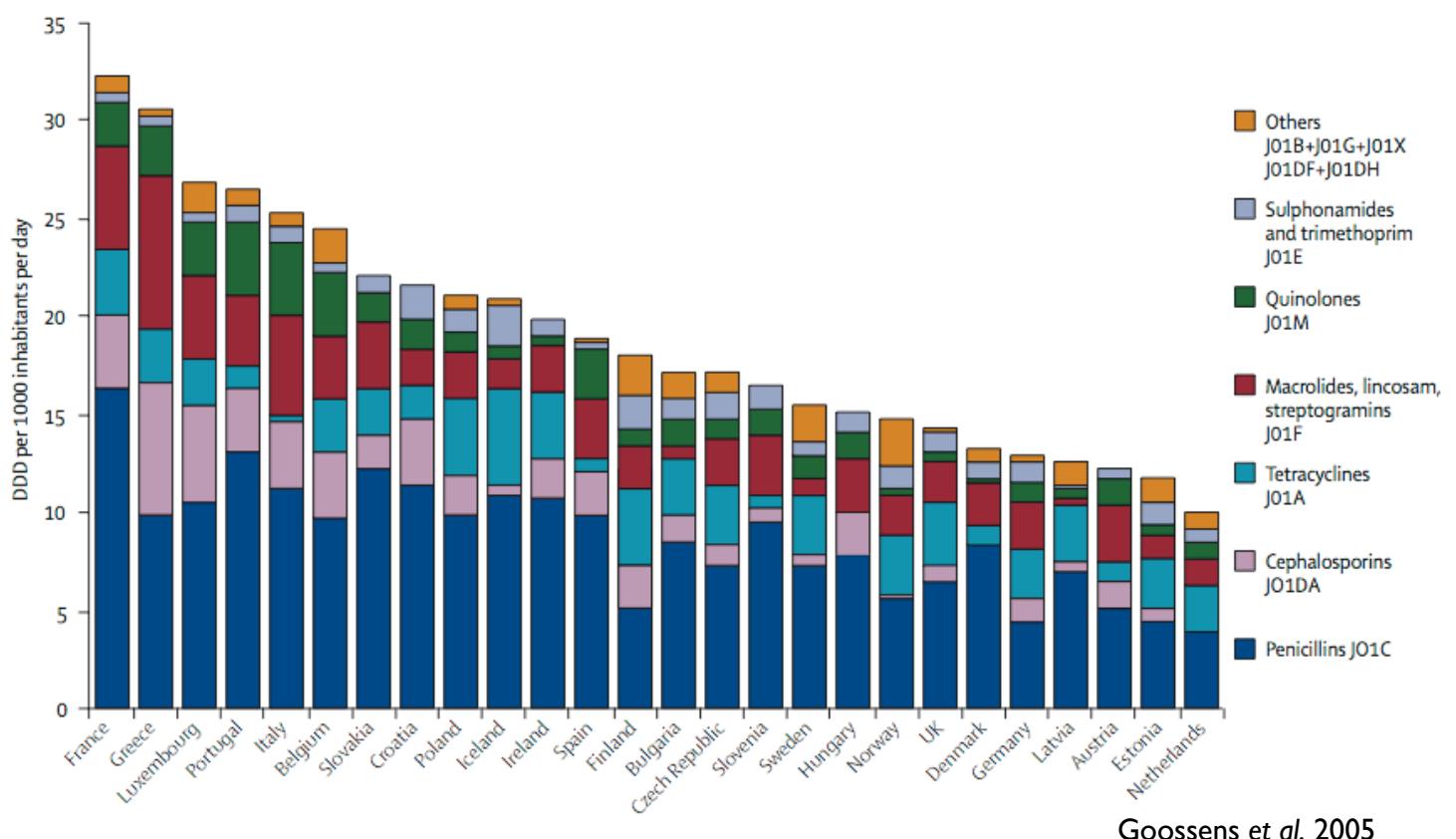


Wikipedia

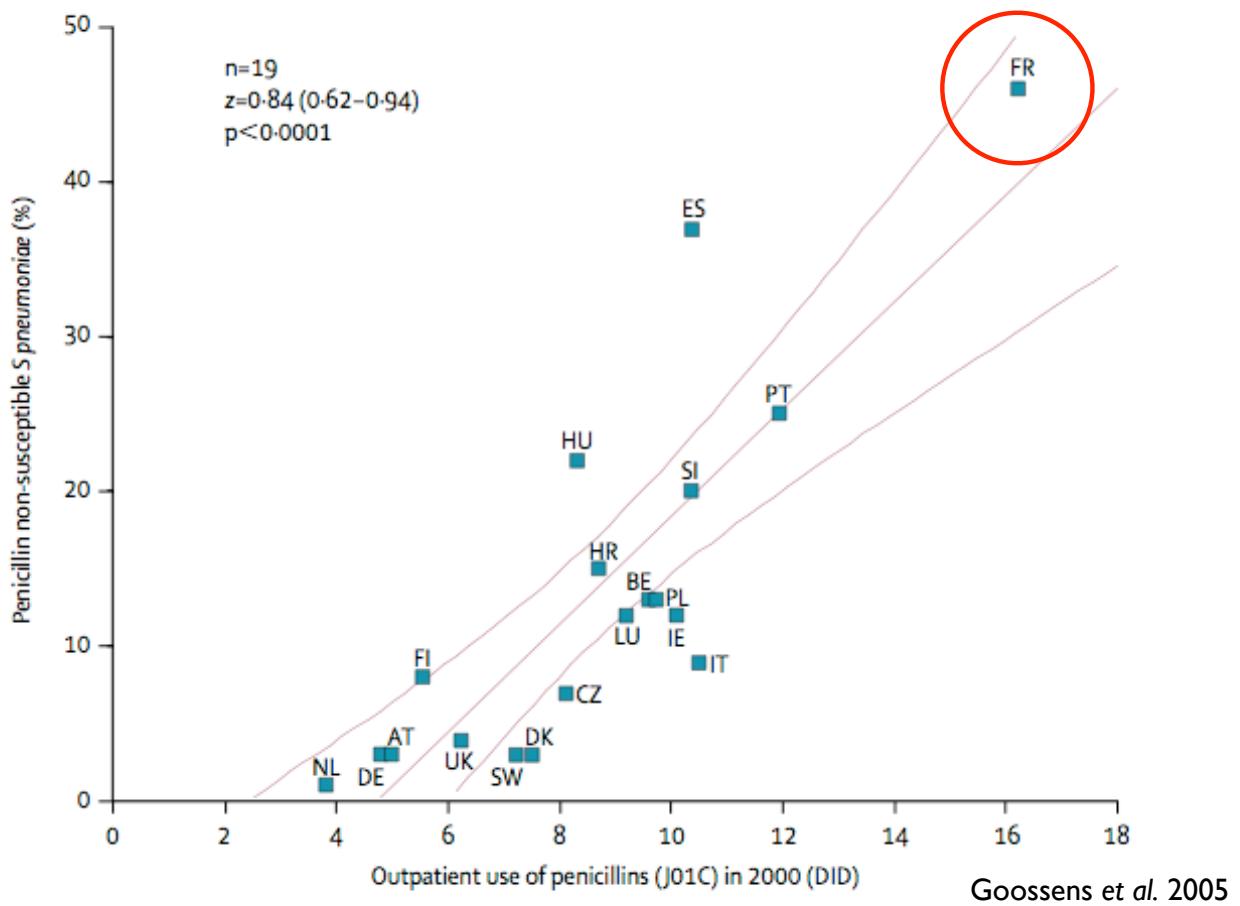
Ebola: evolution?



Préscriptions d'antibiotiques



Antibiotics & resistance



Maladies transmissibles

- Major cause human mortality
 - malaria, tuberculose, HIV
- Other costs
 - "morbidity"
 - reduction of fertility
- Epidemiology: understand & predict

What is a parasite ?

What is a parasite ?

- Mortality
 - considerable variation
 - + Ebola virus : 0.5 day^{-1}
 - + Influenza : $0.05 - 0.005 \text{ day}^{-1}$
 - + *Campilobacter* (stomach) : 0.00005 day^{-1}
 - + *Escherichia coli* : $0 - 0.05 \text{ day}^{-1}$
- morbidity
- sterilisation, castration

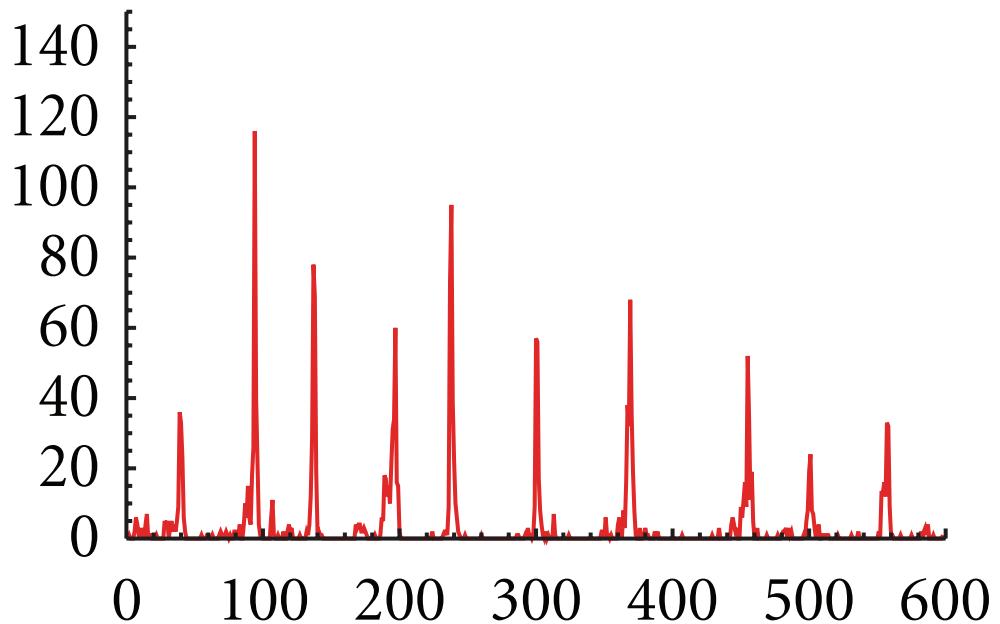
Qu'est-ce qu'un parasite ?

- Définition :
 - un parasite diminue la **fitness** de son hôte
- Mais la fitness dépend 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 ?

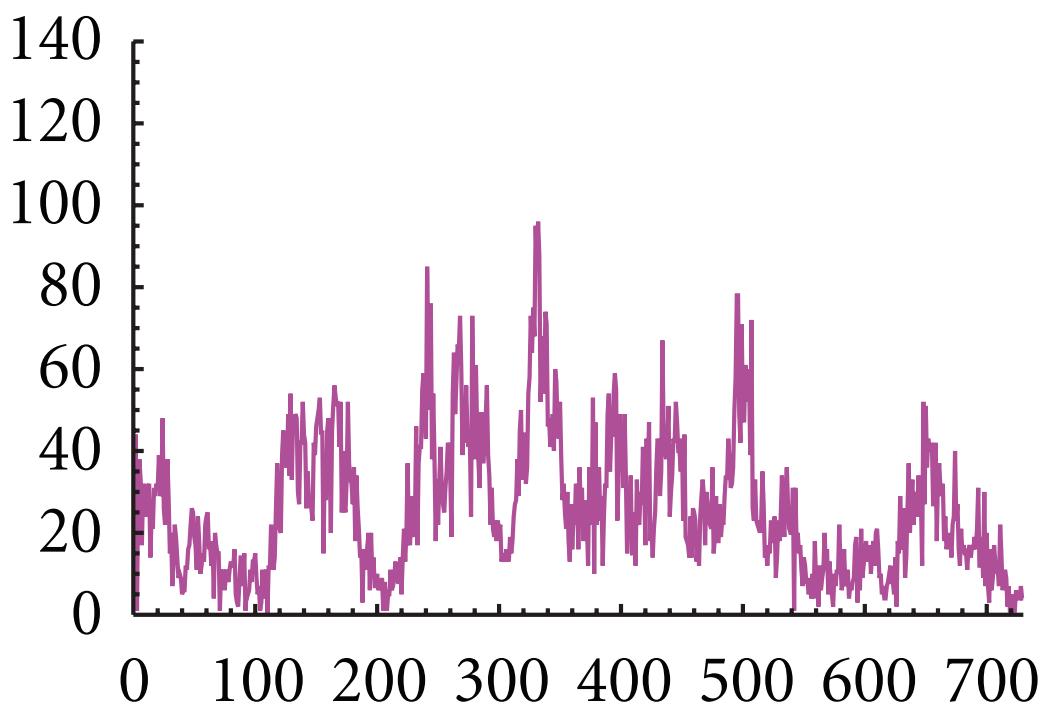
Exemple : dynamique épidémique



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

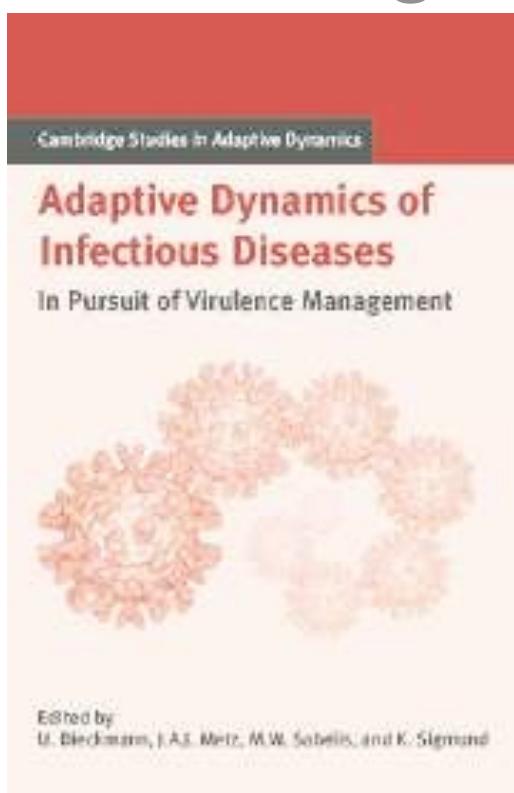
« Virulence Management »

- 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 ?

Intuitive?

Block transmission

⇒

oblige parasites to be more prudent

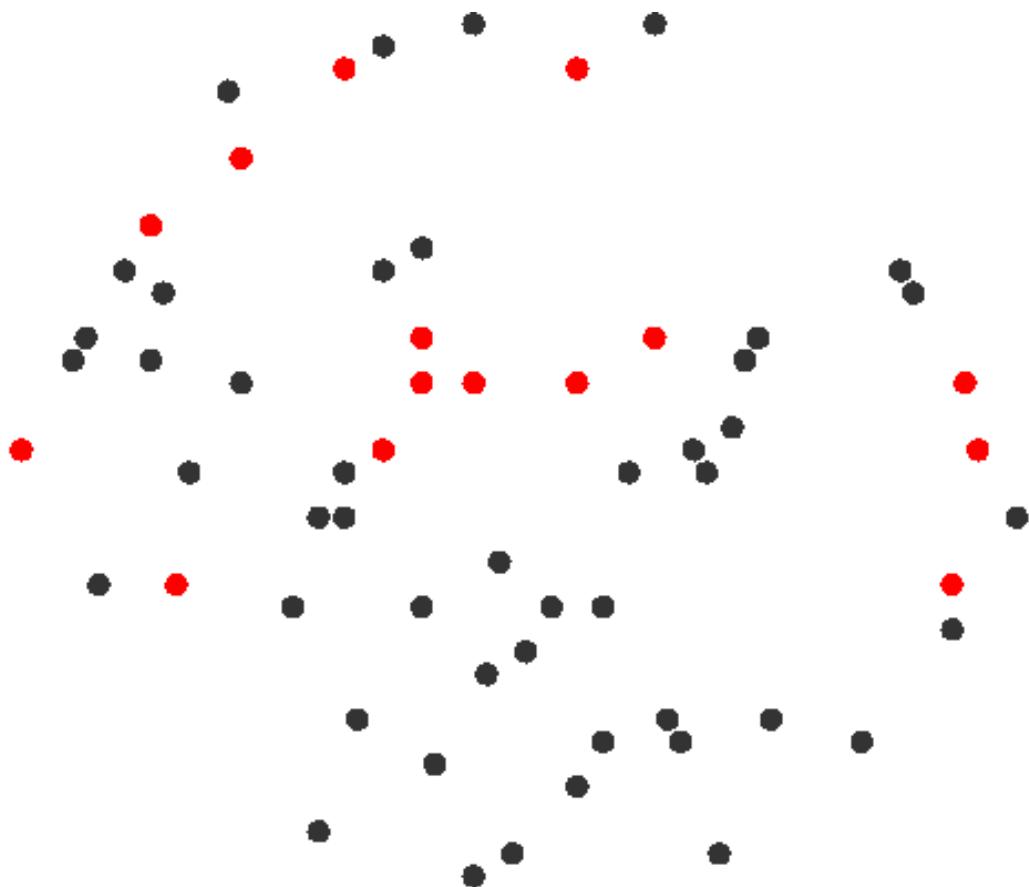
⇒

less virulent

Host-Microparasite Interactions



Follow % 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

Virulence

- augmentation mortalité par le parasite
 - 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, » stérilisation
 - pas considérés ici

Taux de reproduction de base

Population sans parasites en équilibre

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

Parasite envahit si

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

$$\frac{\beta \bar{S}}{\mu + \alpha} > 1 \quad R_0 > 1$$

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
 $(D = 1 - \text{proportion infections empêchées})$

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

réduit l'incidence du parasite

- une bonne chose !

...mais quelle réponse **évolutive** ?

- Ewald (1994) suggère virulence réduite
- 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

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

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 **prédir** la réponse evolutive
 - + stratégies evolutivement stable
 - + branchement évolutif

Articles par Metz, Kisdi, Geritz, Law, Rand, Dieckmann...

L'invasion des mutants

- Resident I en équilibre endémique

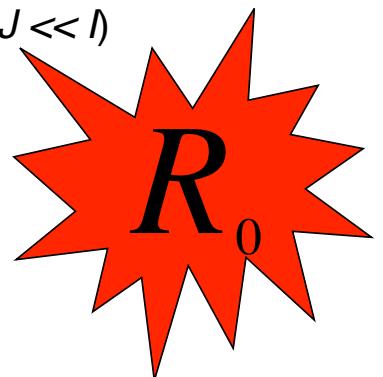
$$dI/dt = 0$$

- 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

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

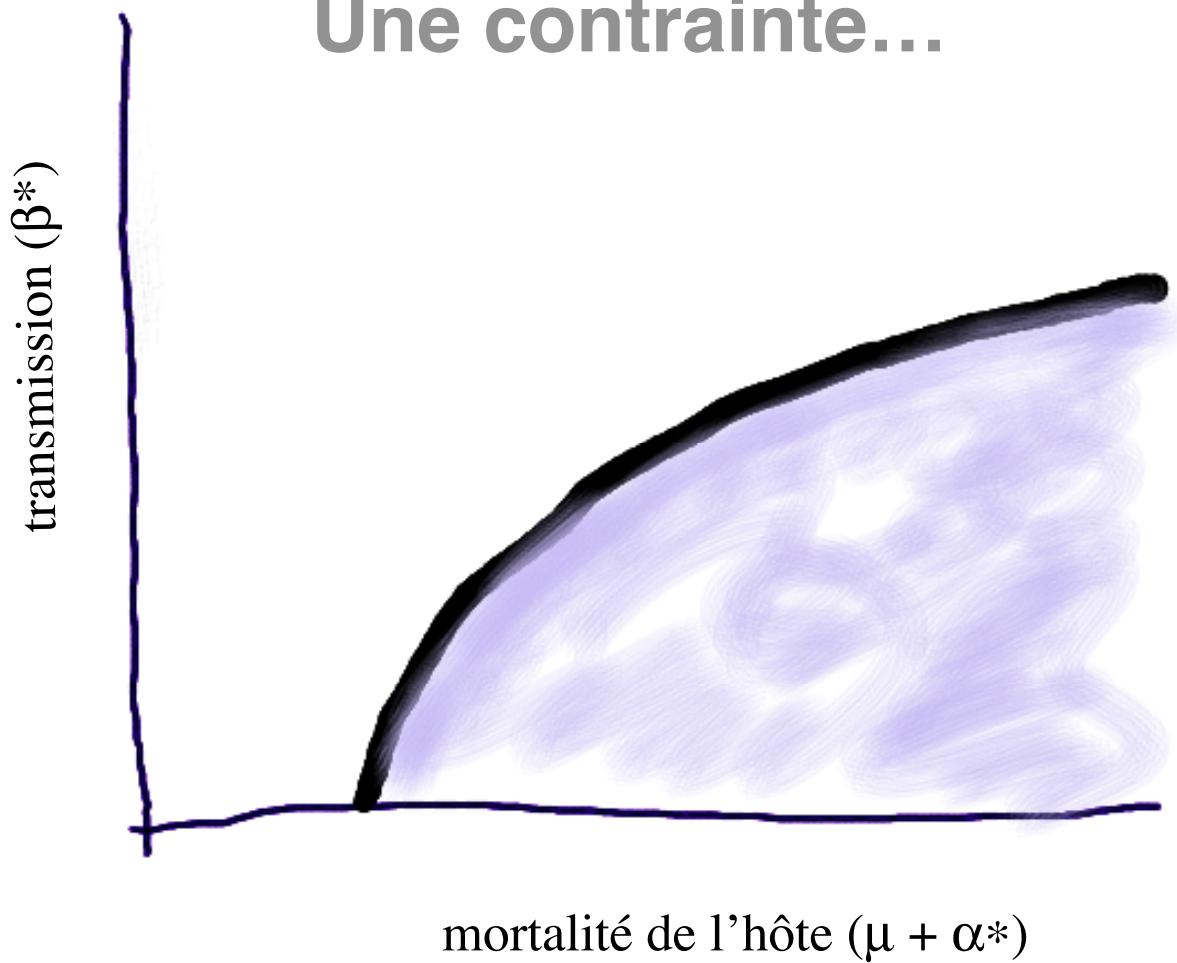
$$\frac{\beta^*}{\mu + \alpha^*} > \frac{\beta}{\mu + \alpha}$$

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

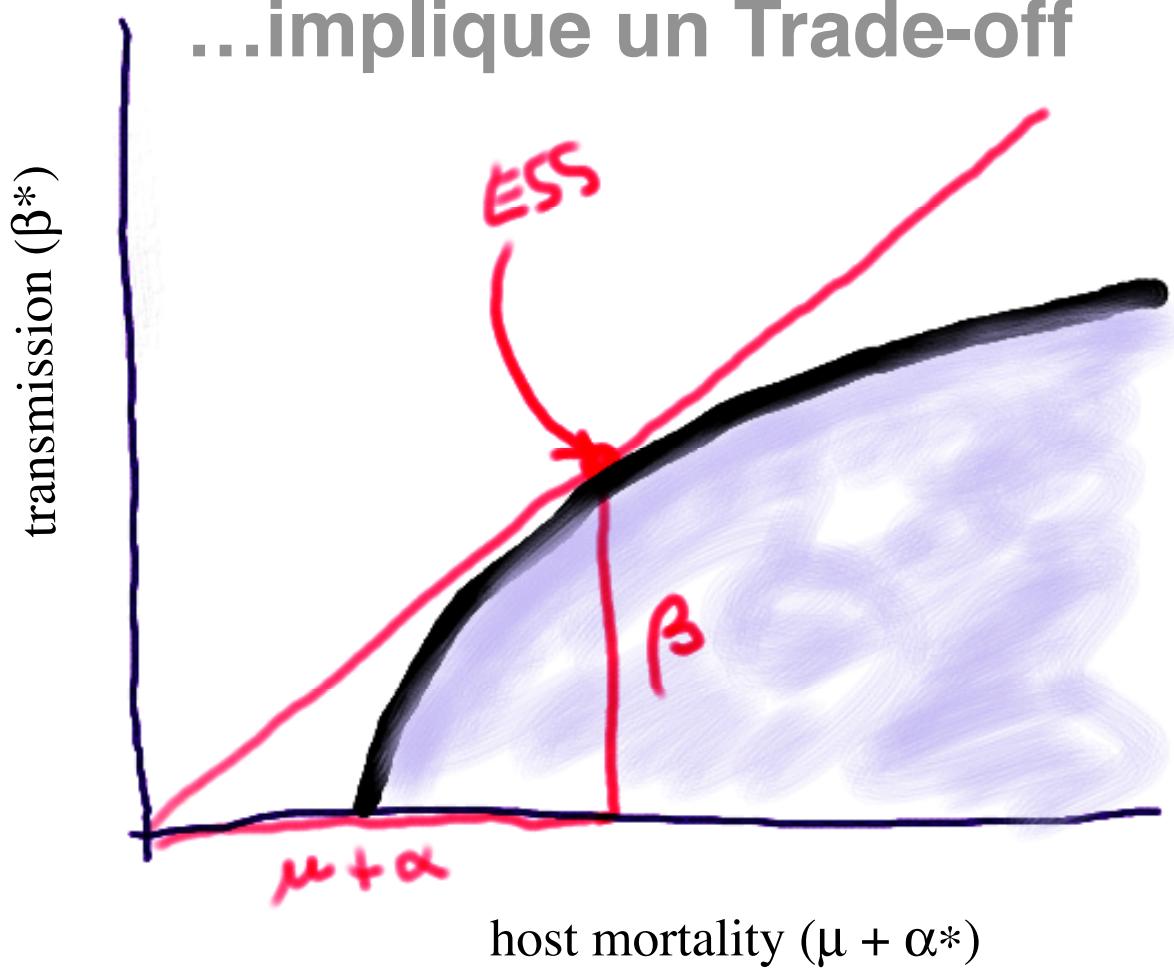
ESS

- 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...



...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 duration de l'infection
 - mais pas **les deux en même temps**
- ce dilemme est capturé par l'analyse graphique...

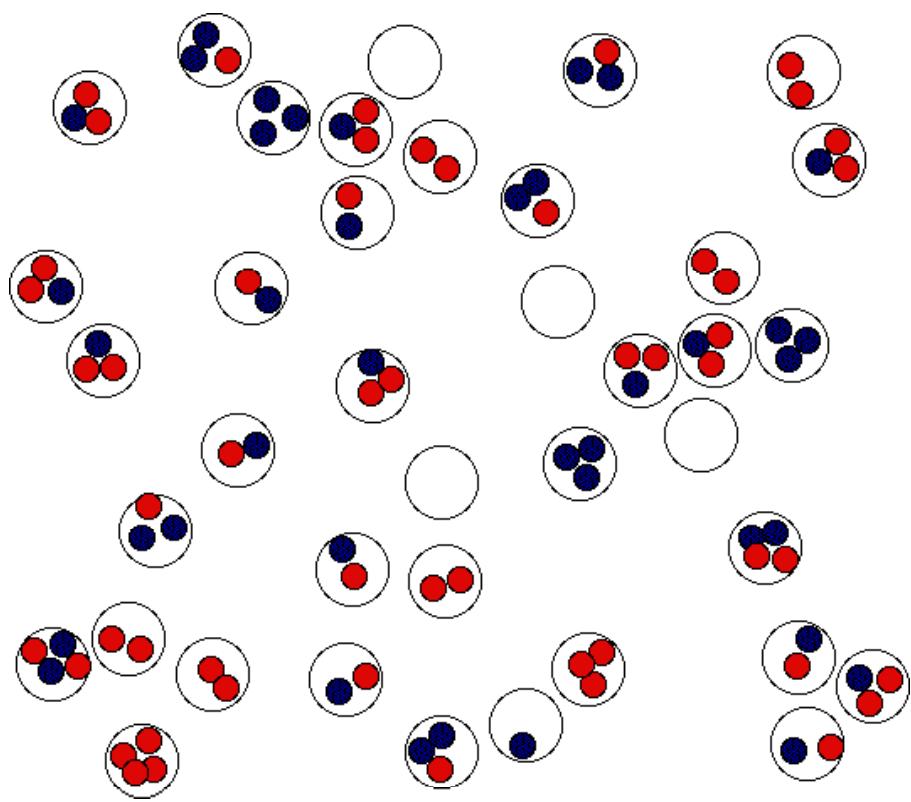
...mais... la réalité ?

- 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)

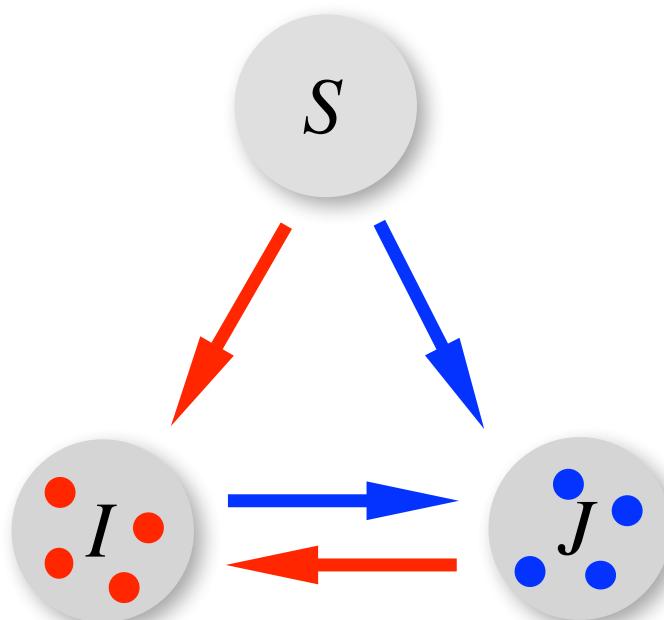
E+E+Superinfection

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

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\mu + \alpha) I \\ &\quad - \sigma(\alpha, \alpha^*) \beta^* JI + \sigma(\alpha^*, \alpha) \beta JI\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dJ}{dt} &= \beta^* SJ - (\mu + \alpha^*) J \\ &\quad + \sigma(\alpha, \alpha^*) \beta^* JI - \sigma(\alpha^*, \alpha) \beta JI\end{aligned}$$

Superinfection



Superinfection

- Aggressivité : capacité **virer autres souches**
 $\sigma(\alpha, \alpha^*) = \sigma_A$
- Défensivité : capacité **résister autres souches**
 $\sigma(\alpha^*, \alpha) = \sigma_D$

Superinfection

σ : Agressivité intra-hôte

Invasion

le mutant envahit si

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

fitness **≠** 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 ($\beta^* I$)

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