



HAL
open science

Évolution de la virulence et COVID-19

Samuel Alizon, Yannis Michalakis, Mircea T Sofonea

► **To cite this version:**

Samuel Alizon, Yannis Michalakis, Mircea T Sofonea. Évolution de la virulence et COVID-19. [Rapport de recherche] 12, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); Institut de recherche pour le développement (IRD); Université de Montpellier (UM), FRA. 2020. hal-02950712

HAL Id: hal-02950712

<https://hal.science/hal-02950712>

Submitted on 30 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Évolution de la virulence et COVID-19

Groupe de modélisation de l'équipe ETE (CNRS, IRD, Université de Montpellier)

Le 27 août 2020

Contents

Préambule	2
Résumé	2
Virulence	2
Évolution et sélection naturelle	2
Héritabilité de la virulence	3
Valeur sélective	4
« Sauvetage évolutif »	4
Origines de la virulence	5
Théorie de l'avirulence	5
Compromis adaptatif	5
Infections multiples	6
Évolution rapide	7
Mutant unique	7
Diversité virale	7
Quelques co-facteurs	8
Structure spatiale	8
Transmission environnementale	9
Immunopathologie	9
Interventions en santé publique	9
Conclusion	9
Annexes	10
Cycle de vie et R_0	10
Équation de Price	11
Sources et remerciements	14
Références	14

Préambule

Ces notes, comme l'ensemble de nos travaux, sont à **visée académique**, fruit d'un travail de recherche fondamentale *indépendant des autorités compétentes en matière de santé*. En matière de santé publique et pour toute question, nous recommandons de consulter et suivre les instructions officielles disponibles sur <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>.

Résumé

Les virus évoluent rapidement du fait de leur taux de mutation élevé, leur grande taille de populations et leur temps de génération court. Cette évolution peut être neutre et ne pas affecter les caractéristiques des infections. Mais elle peut aussi être adaptative, c'est-à-dire conduire à une propagation accrue du virus. Par exemple, au cours de l'épidémie de 2013-2016 en Afrique de l'Ouest, le virus Ebola semble s'être adapté à mieux infecter les cellules humaines. Un trait particulièrement scruté est la virulence, c'est-à-dire le mal qu'un microbe fait à son hôte. Pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cette virulence semble avoir augmenté depuis sa détection dans les années 80. La question se pose donc de savoir dans quelle mesure la virulence causée par le nouveau virus SARS-CoV-2 pourrait évoluer au cours de la pandémie actuelle. Pour le moment, aucune évolution de la virulence n'a été détectée. L'absence de hausse est cohérente avec le fait qu'une virulence plus élevée du COVID-19 ne semble pas associée avec la propagation de virus. L'absence de baisse se comprend aussi vu que la transmission semble avoir lieu avant l'apparition des complications sévères de l'infection. Ce texte évoque donc des pistes théoriques en se basant principalement sur les connaissances issues d'autres virus.

Virulence

La virulence est un concept particulièrement délicat à manipuler car on l'appréhende assez naturellement mais sa définition est très variable selon les champs (Méthot and Alizon 2014). En biologie de l'évolution, on la définit souvent comme la baisse de valeur sélective d'un hôte du fait de l'infection (Read 1994). En fait, n'importe quelle mesure de virulence peut être utilisée dans certains des raisonnements que nous allons développer à condition qu'elle soit, au moins indirectement, liée à la propagation du virus (Alizon and Michalakakis 2015). Dans le cas des infections par le SARS-Cov-2, nous définirons la virulence comme la proportion des infections qui sont sévères, nécessitant souvent une hospitalisation, et qui représentent près d'une infection sur 40 en France (Sofonea et al. 2020).

La question qui se pose est de savoir comment cette virulence peut évoluer au cours du temps. Précisons qu'il s'agit de l'évolution au sens biologique. En effet, la découverte d'un traitement qui permettrait de soigner les cas critiques conduirait aussi à une baisse de cette virulence, mais indépendamment des processus évolutifs. Précisons aussi qu'il s'agit ici de la virulence d'une infection, ce qui est différent de la mortalité cumulée, qui dépend à la fois de la virulence et de la trajectoire épidémique, mesures de santé publique comprises.

Évolution et sélection naturelle

Les virus ne peuvent évoluer que s'il existe une diversité génétique. Dans le cas des virus ARN, comme le SARS-Cov-2, l'évolution est assez rapide car leurs tailles de populations sont très grandes, leurs taux de mutation généralement élevés et leurs temps de génération courts.

La vitesse d'évolution du SARS-Cov-2 est pour le moment estimée à 0,001 substitutions par site par an (Rambaut 2020; Dellicour et al. 2020), ce qui est dans la moyenne pour un virus ARN (Sanjuán 2012). En revanche, à ce jour quasiment toutes les substitutions, c'est-à-dire les mutations qui se sont fixées dans le génome du virus depuis son émergence (a priori) en Chine semblent neutres, c'est-à-dire qu'elle ne joueraient

pas sur la propagation du virus. Pour le moment, seule une de ces mutations (celle notée D614G dans la protéine Spike) pourrait s'être fixée suite à l'action de la sélection naturelle (Grubaugh, Hanage, and Rasmussen 2020), mais il n'est pas encore exclu que cette fixation soit le fait du hasard (Dearlove et al. 2020). Au passage, notons que ces mutations ne sont pas sans intérêt d'un point de vue de santé publique car elles permettent d'explorer la propagation passée de l'épidémie via des approches qualifiées de phylodynamique (Alizon and Saulnier 2017; Volz, Koelle, and Bedford 2013). Ainsi, grâce à quelques 200 génomes viraux issus de patients de hôpitaux français, nous avons pu analyser le début de l'épidémie de COVID-19 en France (Danesh et al. 2020). Malheureusement, depuis le mois d'avril 2020, la France a complètement décroché dans la publication des génomes, loin derrière le Royaume-Uni et en dessous de la Belgique ou de l'Espagne. En début de l'épidémie la majorité des génomes européens provenaient de France et qu'au mois de juillet on était à moins de 1 %, rendant les analyses phylodynamiques impossibles.

Revenons à la différence entre évolution et sélection naturelle. L'évolution ne sera due à la sélection naturelle qu'en présence de différences hérissables de la valeur sélective au sein d'une population. Ici, le trait d'intérêt affectant la valeur sélective est la virulence et la population correspond aux cas (infections). De plus, un événement de naissance est ici une nouvelle infection. Au final, la valeur sélective du virus (ou *fitness* en anglais) au niveau épidémiologique peut être approchée par le nombre d'infections secondaires, que l'on peut voir comme le nombre de « descendants » laissés par une infection.

Héritabilité de la virulence

Une des particularité de la COVID-19 est que la virulence de l'infection est très liée à l'âge avec une létalité qui augmente très fortement après 60 ans (Verity et al. 2020). Pour envisager que la sélection naturelle puisse agir sur l'évolution de la virulence, il faut qu'une partie des variations de virulence observées soit liée à des mutations dans le génome du virus affectant sa valeur sélective. Autrement dit, il faut que des virus possédant certaines mutations dans leurs génomes soient plus virulents que les autres. On parlera par la suite de « souches » afin de désigner des populations virales qui diffèrent phénotypiquement (par exemple avec des virulences différentes) et de génotype ou variant lorsqu'il s'agit de polymorphisme neutre.

Au premier abord, il peut sembler étrange que la virulence dépende de mutations dans le génome du virus car bien d'autres facteurs, tels que l'âge de la personne infectée, son sexe, son état de santé général, semblent plus importants. Pourtant, il existe des précédents pour d'autres infections virales humaines. Ainsi, dans le cas du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il est estimé que près du tiers de variations de virulence pourraient être liées à des mutations dans le génome du virus (Fraser et al. 2014). Plus récemment, on a montré que les papillomavirus humains (HPV) détectés dans des cancers du col de l'utérus avaient beaucoup plus de mutations dans le gène E7 que les HPV détectés dans des infections sans cancers (Mirabello et al. 2017). Dans le cas du virus de l'hépatite C (HCV), il existe même une interaction entre la génétique humaine et la génétique virale puisque les virus possédant une certaine mutation causent des infections plus sévères chez les humains qui possèdent une mutation dans le gène d'interféron $\lambda 4$ (Ansari et al. 2017). Enfin, pour les virus infectant des hôtes non humains, il existe de nombreuses études d'infections expérimentales qui montrent l'effet de mutations virales sur la virulence des infections.

À ce jour on sait que les alphacoronavirus, qui reviennent de manière saisonnière en causant des infections respiratoires, sont moins virulents pour l'homme que la plupart des betacoronavirus. Parmi ces derniers, il existe aussi un gradient car certains sont bénins, et d'autres au contraire comme le SARS-Cov de 2003 ou le MERS-Cov de 2010 ont une virulence 10 fois supérieure au SARS-Cov-2. Il n'existe à ce jour pas de démonstration que des génotypes de SARS-Cov-2 puissent différer en termes de virulence de l'infection qu'ils causent. Toutefois, des expériences de mutations générées *in vitro* permettent de montrer que certaines mutations dans le gène de la protéine Spike augmentent son affinité pour le récepteur ACE2, qui sert de point d'entrée dans la cellule et pourraient donc avoir des effets sur la virulence (Starr et al. 2020). Mais on reste loin d'une preuve *in vivo*.

Valeur sélective

La valeur sélective d'une lignée indique sa capacité à avoir des descendants au cours des générations suivantes. Quand on étudie des virus, cette lignée correspond à une souche et sa valeur sélective se mesure en nombre d'infections. Dans les cas les plus simples, la valeur sélective d'une souche virale est donnée par le nombre de reproduction de l'infection (R), c'est-à-dire le nombre moyen de personnes infectées par un individu infecté.

Pour le COVID-19, nous montrons en annexe que dans un modèle simple où une fraction α des infections sont sévères et une fraction $1 - \alpha$ sont légères, alors ce nombre peut s'écrire :

$$R = (1 - \alpha) \frac{\beta_\ell}{\gamma_\ell} + \alpha \frac{\beta_s}{\gamma_s} \quad (1)$$

où β_ℓ est le taux de transmission des infections légères et β_s celui des infections sévères, γ_ℓ est le taux de guérison des infections légères et γ_s celui des infections sévères. Par définition les taux sont des variables dont l'unité est l'inverse d'un temps. Par conséquent, $1/\gamma_s$ peut être interprété comme la durée moyenne de la période infectieuse pour une infection sévère.

Un des avantages de la sélection naturelle est qu'elle se capture relativement bien avec des modèles déterministes. En effet, en simplifiant, les souches virales ayant la valeur sélective la plus élevée (donc causant le plus d'infections secondaires) se propageant plus, elle devraient avoir tendance à remplacer les autres.

« Sauvetage évolutif »

La rareté actuelle de mutations fixées dans les populations virales de SARS-Cov-2 du fait de la sélection naturelle ne rend pas la question de l'adaptation du virus négligeable. Dans le cas de l'épidémie de virus Ebola en Afrique de l'Ouest entre 2013 et 2016 par exemple, il a été montré rétrospectivement que deux mutations conféraient au virus une meilleure capacité à infecter les cellules humaines. La démonstration était très élégante car il est compliqué de détecter de telles mutations. En effet, si vous remontez suffisamment près de la racine de l'arbre phylogénétique qui relie les différentes séquences de SARS-Cov-2, vous trouverez par définition des mutations qui sont ensuite présentes dans une grande partie des séquences. La difficulté est de montrer que ces mutations ne se sont pas fixées par hasard (évolution neutre) mais bien car elle conféraient un avantage au virus (évolution adaptative). Pour le virus Ebola, ils ont montré que la présence des mutations augmentait la capacité du virus à infecter des cellules humaines tout en diminuant sa capacité à infecter des cellules de chauve-souris, probablement hôte réservoir de l'infection (Urbanowicz et al. 2016).

Ce scénario d'adaptation du virus à son nouvel hôte une fois l'épidémie démarrée peut être qualifié de « sauvetage évolutif » dans la mesure où cet événement aléatoire permet au virus d'échapper à l'extinction en se transmettant mieux par le biais de mutations. Il existe d'autres exemples classiques dans la littérature, comme par exemple dans le cas de l'adaptation du virus du Chikungunya au moustique tigre (Schuffenecker et al. 2006; Alizon 2016).

Au passage, même si un mutant a un avantage sélectif, donc un nombre de reproduction (R_m) plus élevé que celui de la souche dite résidente (R_r), il n'est pas certain qu'il envahisse la population. En effet, comme par définition peu de personnes sont au début infectées par la souche mutante, les forces stochastiques (ou « hasard ») sont très fortes (Alizon 2020). Dans les cas les plus simples, on peut montrer que si l'on fait l'hypothèse que le mutant doit d'abord « coloniser » un hôte avant de pouvoir se répandre au reste de la population, la probabilité P_e d'émergence évolutive égale à

$$P_e = \frac{L m}{1 - R_r} \left(1 - \frac{1}{R_m} \right) \quad (2)$$

où L est la durée moyenne d'une infection et m est le taux de fixation d'une mutation avantageuse par unité de temps au cours d'une infection. Pour plus de détails, on peut se référer à la revue par (Gandon et al. 2013).

Plusieurs articles ont spéculé qu'une telle adaptation était en cours pour le SARS-Cov-2 car on distingue dans la phylogénie de la pandémie deux grandes lignées, dont l'une semble s'être plus propagée que l'autre à l'échelle mondiale (ceci peut se visualiser sur le site nextstrain.org). Mais la présence de mutations spécifiques à la ligne ne signifie pas pour autant qu'il y a eu adaptation car ces mutations ont très bien pu être fixées par hasard. Le taux de substitution était d'environ 10^{-3} substitutions par position génomique par an, la probabilité est relativement faible qu'une mutation fixée et neutre soit remplacée par une autre mutation neutre, *a fortiori* dans un contexte de croissance exponentielle. La démonstration nécessite donc une analyse des patients infectés afin de comparer les phénotypes des infections ou encore des analyses en culture cellulaire pour vérifier l'effet des mutations. À ce jour, comme mentionné plus haut dans la section sur la valeur sélective, ces analyses n'ont pas révélé d'effet adaptatif (Zhang et al. 2020).

Origines de la virulence

Théorie de l'avirulence

Si une variabilité génétique du SARS-Cov-2 en termes de virulence apparaît, car ce n'est pas encore le cas selon les dernières analyses, comment pourrait évoluer ce trait ? Instinctivement, on peut se dire que les souches les plus virulentes devraient être contre-sélectionnées. En effet, de leur point de vue, nuire à leur hôte c'est un peu tuer la poule aux oeufs d'ors. Cette intuition est souvent associée à Théobald Smith, un médecin américain disciple (à distance) de Pasteur (Méthot 2012). Son idée est que la virulence que nous observons parmi de nombreuses interactions entre hôtes et parasites est due à la nouveauté de leur association et qu'avec le temps on devrait observer la sélection des variétés « qui végètent », pour reprendre ses termes.

Certes, une virulence élevée peut être le signe d'une mal-adaptation du virus à son hôte. Ceci pourrait même être envisagé pour le SARS de 2003 et, encore plus, pour le MERS de 2010, où dans les deux cas la proportion d'hôtes qui décédaient de l'infection était très élevée. Mais la virulence peut aussi être en partie adaptative du point de vue du virus.

Compromis adaptatif

La théorie de l'avirulence a été remise en question au cours du XX^e siècle et surtout au début des années 80 avec l'hypothèse dite du compromis adaptatif. Celle-ci postule que la virulence n'est pas un trait de l'infection indépendant des autres. En particulier, les souches les plus virulentes peuvent avoir des avantages compétitifs en étant plus transmissibles, comme le propose Ewald (1983), ou en causant des infections dont les hôtes ont plus de mal à guérir, pour suivre Anderson and May (1982).

Cette idée des effets pléiotropiques de la virulence se voit déjà en étudiant notre équation de R du paragraphe sur la valeur sélective. En effet, plus les souches sont virulentes, plus c'est la composante de la valeur sélective associée aux infections sévères (donc β_s/γ_s) qui compte. Autrement dit, la virulence « optimale », du point de vue du virus, dépend de la contagiosité et de la durée d'infectiosité dans les infections sévères ou légères respectivement. Avec un modèle aussi simpliste, on prédit que soit le SARS-Cov-2 évoluera pour maximiser le plus possible sa virulence, soit pour la minimiser le plus possible.

Mais comme indiqué au paragraphe précédent, il a été montré que les souches les plus virulentes avaient parfois des valeurs de traits différentes, par exemple des taux de transmission plus élevés. Mathématiquement, ces relations de compromis peuvent se visualiser en ré-écrivant l'expression pour la valeur sélective en remplaçant les taux de transmission et de guérison par des fonctions de la virulence :

$$R = (1 - \alpha) \frac{\beta_\ell(\alpha)}{\gamma_\ell(\alpha)} + \alpha \frac{\beta_s(\alpha)}{\gamma_s(\alpha)} \quad (3)$$

Les prévisions deviennent alors bien plus difficiles car tout dépend de la forme exactes des fonctions $\gamma(\alpha)$ et $\beta(\alpha)$ et plus précisément de leurs dérivées en fonction de α .

Mathématiquement, le niveau de virulence α^* qui maximise la valeur sélective du virus, s'il existe, satisfait aux deux conditions

$$\left. \frac{dR}{d\alpha} \right|_{\alpha \rightarrow \alpha^*} = 0 \quad (4)$$

$$\left. \frac{d^2R}{d\alpha^2} \right|_{\alpha \rightarrow \alpha^*} < 0 \quad (5)$$

Le première condition indique que α^* est un extremum et la seconde que cet extremum est bien un maximum. En biologie de l'évolution, α^* est aussi appelé une stratégie évolutivement stable (ou ESS) car comme elle maximise la valeur sélective, aucun autre mutant ne peut l'envahir (Maynard-Smith and Price 1973).

Un tel niveau de virulence « optimal » pour le virus a été mis en évidence dans plusieurs cas dont la myxomatose chez les lapins (Dwyer, Levin, and Buttel 1990) ou le VIH chez l'homme (Fraser et al. 2014).

Enfin, dans le cas du COVID-19, même en l'absence de compromis adaptatif, par exemple dans le cas décrit par l'équation pour R dans le paragraphe sur la valeur sélective, on peut distinguer différents scénarios évolutifs. Ainsi, si le ratio β_ℓ/γ_ℓ , qui peut être interprété comme le nombre d'infections secondaires engendrées par une infection légère, est supérieur au ratio β_s/γ_s , qui correspond à la même quantité mais pour les infections sévères, alors la sélection naturelle favorisera des souches avec des valeurs de α plus faible. Dans le cas contraire, ce seront des valeurs de virulence plus élevées qui seront sélectionnées. Si les deux ratios sont identiques, la valeur de virulence n'a pas d'effet sur la valeur sélective du virus.

À ce jour, c'est probablement l'hypothèse la plus parcimonieuse car les durées des périodes infectieuses semblent identiques pour les infections légères et sévères (les complications ne se produisant qu'une fois que la majorité des transmissions ont eu lieu) et rien ne permet d'affirmer que les taux de transmission diffèrent en fonction de la sévérité des infections.

Infections multiples

Une autre hypothèse pour expliquer le maintien de la virulence, et qui n'exclut pas la précédente, se fonde sur la diversité génétique au sein d'un même individu infecté. On parle d'infections multiples. Dans ce cas, l'expression précédente de la valeur sélective (R) n'est plus valable et le succès d'une souche dépend de la nature de la souche déjà présente dans la population.

Il a été montré pour certains parasites, en particulier le paludisme des rongeurs, que les souches plus virulentes sont aussi de meilleures compétitrices (Roode et al. 2005). Autrement dit, lors d'une coinfection, donc lorsque plusieurs souches virales sont présentes simultanément dans un même hôte, la plus virulente parvient à se transmettre davantage que ses concurrentes au cours de l'infection. Au final, la fréquence des infections multiples dans la population détermine l'étendue de l'avantage sélectif dont bénéficie la souche plus virulente.

Attention, les infections multiples peuvent concerner plusieurs souches de la même espèce (par exemple deux souches de SARS-Cov-2) ou deux souches d'espèces différentes (par exemple une souche de SARS-Cov-2 et une souche de virus de la grippe). Dans le premier cas, des modèles mathématiques prédisent qu'en moyenne les infections multiples engendrent une augmentation de la virulence (Sofonea, Alizon, and Michalakis 2018). Dans le second cas (entre espèces différentes), les prévisions sont plus compliquées du fait de la multiplicité des scénarios.

Dans le cas de la COVID-19, on pourrait penser que les coinfections sont négligeables car il s'agit là d'une infection aiguë. Pourtant, certaines des premières analyses de génomique suggèrent qu'il pourrait exister un nombre non négligeable de coinfections par différentes souches de SARS-Cov-2 (Shen et al. 2020; Lythgoe et al. 2020). Toutefois, il se pourrait que cette forte prévalence des co-infections, c'est-à-dire l'infection simultanée d'un individu par plus d'une souche virale, soit liée à des phénomènes de co-transmission (Lythgoe et al. 2020), auquel cas on s'attendrait alors à une sélection de souches moins virulentes (Alizon 2013).

Évolution rapide

Jusqu'ici, nous nous sommes toujours placés sur un horizon temporel lointain. Autrement dit, nous considérons la virulence vers laquelle le système évoluerait *in fine*. Mais il est possible que la virulence moyenne fluctue avant que cet état soit atteint. L'application de l'équation de Price à l'épidémiologie permet de bien saisir cette dynamique hors équilibre (Day and Gandon 2007).

Mutant unique

Supposons d'abord pour simplifier qu'il n'existe que deux souches, une résidente et une mutante, un peu sur le modèle du sauvetage évolutif décrit ci-dessus. Alors, si on note par p la fréquence de la souche mutante parmi les infections légères et que l'on fait l'hypothèse que les infections sévères sont moins fréquentes (donc que α n'est pas trop grand), alors les variations de p au cours du temps sont gouvernées par l'équation

$$\frac{dp}{dt} = p(1-p)(\Delta\beta S - \Delta(\alpha\beta)S - \Delta\gamma) \quad (6)$$

où les Δ correspondent à des différences de traits entre le mutant et le résident. Ainsi, la proportion du mutant augmente d'autant plus qu'il y a de la variabilité génétique dans la population (donc que $p(1-p)$ est grand), que le mutant se transmet mieux que le résident ($\Delta\beta > 0$) et qu'il cause des infections plus longues ($\Delta\gamma < 0$). Le rôle de la virulence α est moins évident car celle-ci est pondérée par le taux de transmission ($\Delta\alpha\beta = \alpha_m\beta_m - \alpha_r\beta_r$), de telle sorte qu'un mutant plus virulent que le résident peut être favorisé si son taux de transmission est plus faible. L'interprétation est que comme les infections virulentes sont négligées, les produire correspond à une perte de progéniture du point de vue du virus.

Ces prévisions sont assez intuitives (à part l'interaction entre virulence et transmission) mais en utilisant un cycle de vie plus détaillé, par exemple avec une latence de l'infection, on obtient des résultats moins triviaux (Day et al. 2020). On peut aussi voir en annexe les équations du cas où la transmission depuis les infections sévères n'est pas négligée.

Diversité virale

Supposons maintenant qu'il existe n souches virales et que chacune de ces souches i cause des infections avec des traits propres (une virulence α_i , un taux de transmission β_i et un taux de guérison γ_i). À l'aide de calculs relativement compliqués détaillés en annexes, on peut trouver les équations différentielles qui gouvernent les variations de la valeur de virulence moyenne des infections dans la population (notée $\bar{\alpha}$). Attention, il faut suivre ces valeurs de virulence au sein des infections sévères mais aussi au sein des infections légères, car ces dernières peuvent causer des infections sévères.

Si l'on considère pour simplifier un cas où toutes les souches ont le même taux de transmission, hypothèse motivée par le fait que les charges virales sont similaires chez les individus symptomatiques et asymptomatiques (Lavezzo et al. 2020), on obtient alors

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{\alpha}^\ell}{dt} &\approx -\beta \text{Var}^\ell(\alpha) S - \text{Cov}^\ell(\alpha, \gamma) \\ &\quad + \beta(1 - \bar{\alpha}^s)(\bar{\alpha}^s - \bar{\alpha}^\ell) a \frac{I_T^s}{I_T^\ell} S \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{\alpha}^s}{dt} &\approx a\beta \text{Var}^s(\alpha) S - d \text{Cov}^s(\alpha, \gamma) \\ &\quad + \beta \bar{\alpha}^\ell (\bar{\alpha}^\ell - \bar{\alpha}^s) \frac{I_T^\ell}{I_T^s} S \end{aligned} \quad (8)$$

Les paramètres et notations sont décrits dans le tableau suivant.

Notation	Descriptif
s	relatif aux infections sévères
ℓ	relatif aux infections légères
S	nombre d'hôtes sensibles
I_i^s	infections sévères par la souche i
I_T^ℓ	nombre total d'infections légères
α	virulence (proportion de I^s)
β	taux de transmission
γ	taux de guérison
a	augmentation de transmission des I^s
d	diminution de durée des I^s
$\text{Var}(x)$	variance génétique du trait x
$\text{Cov}(x, y)$	covariance entre les traits x et y
\bar{x}^ℓ	valeur moyenne de x parmi les I^ℓ

Ces équations nous indiquent que tant qu'il existe de la variance génétique pour notre trait d'intérêt ($\text{Var}(\alpha) > 0$), la virulence moyenne diminuera dans le compartiment des infections légères (I^ℓ) et augmentera dans celui des infections sévères (I^s). Donc les infections légères engendreront de plus en plus d'infections légères et *vice versa* pour les infections sévères. Si la covariance entre la virulence et le taux de guérison est négative, donc si les infections plus virulentes ont des périodes infectieuses plus longues, la virulence moyenne peut augmenter dans les deux compartiments. Les derniers termes des équations précédentes indiquent des processus d'homogénéisation au niveau de la diversité génétique entre les deux types d'infections (sévères et légères). On voit d'ailleurs que si la valeur de trait est la même pour les deux (donc si $\bar{\alpha}^\ell = \bar{\alpha}^s$), alors ce terme disparaît.

Le point le plus important est que ces effets sélectifs sont liés à la dynamique des populations. En effet, les variances sont pondérées par le nombre d'hôtes sensibles (S). Du coup, en début d'épidémie, l'effet est très prononcé (augmentation de virulence parmi les infections sévères et diminution parmi les infections légères). Au fur et à mesure que la population s'immunise, cet effet va s'estomper et les autres termes, en particulier la covariance entre virulence et guérison, vont alors avoir plus d'importance. Ceci peut donc facilement engendrer des variations de virulence moyenne au cours de la dynamique épidémiologique. Des expériences sur des virus infectant des bactéries ont pu mettre en évidence de telles dynamiques (Berngruber et al. 2013).

Quelques co-facteurs

À partir du moment où la virulence est adaptative pour un parasite, que ce soit du fait d'un compromis adaptatif ou d'infections multiples, plusieurs facteurs peuvent favoriser des souches plus ou moins virulentes. On l'a vu par exemple avec la dynamique hors équilibre où les souches plus virulentes ont un avantage en phase de croissance exponentielle de l'épidémie et un désavantage lorsque la vague épidémique redescend. Ces différents facteurs ont été listés récemment par Cressler et al. (2015).

Structure spatiale

On pense que les infections qui causent des infections courtes et très contagieuses sont apparues avec les grandes agglomérations humaines (Alizon 2016). En effet, dans les petites populations, seuls les parasites qui causent des infections suffisamment longues peuvent être transmis à de nouveaux hôtes. Ces effets ont été testés en laboratoire, par exemple avec des virus infectant des mites. Les résultats ont montré que moins l'environnement permet aux hôtes de se déplacer, moins les souches virales virulentes sont favorisées (Boots and Meador 2007). Toutefois, il faut se garder de la simplification selon laquelle plus ils y a d'échanges et plus on sélectionnerait des souches virulentes car en fonction du cycle de vie des parasites on peut aussi observer un effet inverse (Lion and Boots 2010).

Transmission environnementale

Une des inconnues du SARS-Cov-2 est sa capacité à se transmettre indirectement, par exemple via des « fomites » telles que les poignées de porte ou le papier. Ce processus appelé transmission environnementale découple de fait la durée de l'infection de la transmission puisque cette dernière ne dépend plus des contacts entre l'hôte infecté et un autre susceptible mais bien plus de la durée de contagiosité du virus à l'air libre par exemple. Au passage, cela illustre l'importance de prendre en compte l'ensemble du cycle de vie du virus pour saisir les pressions de sélections en jeu et prévoir l'évolution de la virulence. En tout cas, des données issues d'autres virus respiratoires suggèrent que plus les virus peuvent persister longtemps dans l'environnement, plus ils sont virulents (Walther and Ewald 2004).

Immunopathologie

Le système immunitaire est aux fondements de notre identité biologique (Pradeu 2012). Classiquement, son efficacité à « nous défendre » contre des parasites est mise en avant mais on parle moins des coûts qui lui sont associés. Ceux-ci sont soit constitutifs, soit exprimés uniquement en présence d'une infection. Ce dernier est souvent lié à un phénomène appelé immunopathologie, que l'on pourrait définir ici comme une augmentation de la virulence de l'infection associée à la réponse de l'hôte. Par définition, cette réponse n'est pas adaptative pour le parasite. Les modèles théoriques prédisent que, dans un scénario avec compromis adaptatif entre virulence et taux de transmission, plus l'immunopathologie est forte, plus les souches virulentes sont favorisées (Alizon and Baalen 2005).

Dans le cas de la COVID-19, tout comme dans le cas du SARS de 2003, l'immunopathologie semble particulièrement importante dans les cas sévères (Tay et al. 2020). Diminuer cette pathologie dysimmune, par exemple avec des traitements appropriés, pourrait donc en théorie sélectionner des souches moins virulentes. Toutefois, pour que cette pression de sélection s'applique, il faudrait que la transmission du virus continue après le début des traitements. En effet, toujours du point de vue du virus, si la transmission s'arrête avec le traitement le résultat est le même que si l'hôte était décédé. Ce type de scénario correspondrait donc plus à un traitement prophylactique diminuant uniquement l'immunopathologie (et pas la transmission du virus).

Interventions en santé publique

Par définition, toute intervention de santé publique agit comme une pression de sélection sur les populations microbiennes (Alizon and Méthot 2018). L'exemple le plus frappant est la résistance aux antibiotiques. Plusieurs types de modèles montrent que si la virulence est corrélée au taux de transmission, alors interférer avec le cycle de vie du parasite peut avoir des effets à long terme. Toutefois, les exemples d'évolution de la virulence en réaction à des traitements demeurent limités. Le plus connu est sans doute celui de la maladie de Marek chez les poulets où les traitements qui bloquent la virulence du virus, transformant de fait les poulets en « porteurs sains », semblent avoir favorisé la propagation de souches hyper-virulentes (Read et al. 2015). Mais, en règle générale, plus on exerce une action qui amène une population virale près de l'extinction, plus la pression de sélection qui risque de s'exercer sur la virulence est forte si cette dernière est liée à la fitness du virus.

Conclusion

Pour plusieurs infections virales humaines, par exemple celle causée par le VIH, on a pu montrer qu'une partie des variations de sévérité pouvaient être attribuée à la diversité génétique du virus (l'autre partie étant expliquée par les variations humaines et l'environnement). On sait aussi que ce trait, que l'on peut appeler la virulence du virus, peut évoluer relativement rapidement. Dans le cas de l'épidémie récente d'Ebola, on a ainsi pu mettre en évidence des mutations qui confèrent au virus une meilleure capacité à infecter les cellules humaines.

Il n'existe à ce jour aucune preuve de l'existence de souches de SARS-Cov-2 qui différeraient au niveau des infections qu'elles causent (Zhang et al. 2020). Cela n'empêche pas d'explorer les scénarios évolutifs qui pourraient se dérouler si une telle diversité virale émergeait. Ainsi, plusieurs facteurs pourraient conduire à une augmentation ou à une diminution de la virulence des infections par le SARS-Cov-2. Ceux-ci sont résumés dans le Tableau ci-dessous.

Rappelons qu'il s'agit ici de l'évolution de la virulence des infections, ce qui est différent du nombre de décès. En effet, un virus extrêmement virulent peut ne causer que peu d'infections (et donc peu de décès). À l'inverse, un virus de virulence faible qui se répand largement peut au final causer une mortalité très importante. La virulence en tant que trait ne présage donc en rien de la prévalence. En théorie, il se pourrait même que le virus ait disparu avant que sa virulence ait évolué de manière significative. Toutefois, au vu de l'ampleur de la pandémie, une disparition rapide semble peu probable...

Pas d'évolution de la virulence ?

La *diversité virale du virus est limitée*.

Le virus est *déjà bien adapté à l'espèce humaine* et on n'a pas encore détecté de souche avec un potentiel de transmission différent.

Les infections plus virulentes ne semble *pas plus contagieuses* (il n'est pas clair que la charge virale soit plus élevée).

La virulence ne semble *pas diminuer la transmission* (les effets délétères se produisent qu'après que la majorité des transmissions a eu lieu).

Vers une baisse de virulence ?

Reflux de l'épidémie : les infections virulentes sont favorisées en phase de croissance exponentielle et défavorisée quand l'épidémie diminue.

Sélection contre les symptômes (isolement qui limite la transmission), et donc potentiellement contre la virulence.

La virulence est en grande partie liée aux *pathologies dysimmunes*, a priori peu adaptative pour le virus et sa transmission.

La *co-transmission* de différentes souches pourrait limiter la compétition entre elles.

Vers une hausse de virulence ?

La *connectivité mondiale* et la croissance exponentielle de l'épidémie favorisent la transmission aux dépens de la durée d'infection.

Les *co-infections* potentielles avec d'autres infections respiratoires qui pourraient favoriser des souches plus virulentes.

Des *traitements prophylactiques ou vaccins* avec certains modes d'actions pourraient favoriser des souches plus virulentes.

Annexes

Cycle de vie et R_0

On considère un cycle de vie simplifié où les infections sont soit légères (I^l), soit sévères (I^s). La raison de cette simplification est que par rapport à des modèles qui tentent de faire des prévisions sur le temps court, et doivent par conséquent inclure des effets mémoire (Sofonea et al. 2020), nous allons nous placer sur un temps plus long. Si on note S le nombre d'hôtes susceptibles, les variations des tailles de populations du

système sont gouvernées par les équations suivantes :

$$\frac{dS}{dt} = - (I^\ell + d I^s) \beta S \quad (9)$$

$$\frac{dI^\ell}{dt} = (1 - \alpha) (I^\ell + a I^s) \beta S - \gamma I^\ell \quad (10)$$

$$\frac{dI^s}{dt} = \alpha (I^\ell + a I^s) \beta S - d \gamma I^s \quad (11)$$

En linéarisant le système, nous allons pouvoir étudier la stabilité de l'état d'équilibre sans infection trivial qui est noté $(S_0, 0, 0)$.

Pour cela nous introduisons la matrice jacobienne

$$J = \begin{bmatrix} (1 - \alpha)\beta S_0 - \gamma & a(1 - \alpha)\beta S_0 \\ \alpha\beta S_0 & a\alpha\beta S_0 - d\gamma \end{bmatrix} \quad (12)$$

Nous introduisons ensuite les matrices F et V telles que $J = F - V$, $F > 0$ et $V > 0$:

$$F = \begin{bmatrix} (1 - \alpha)\beta S_0 & a(1 - \alpha)\beta S_0 \\ \alpha\beta S_0 & a\alpha\beta S_0 \end{bmatrix} \quad (13)$$

$$V = \begin{bmatrix} \gamma & 0 \\ 0 & d\gamma \end{bmatrix} \quad (14)$$

D'après le théorème de la génération suivante (Diekmann, Heesterbeek, and Metz 1990; Driessche and Watmough 2002; Hurford, Cownden, and Day 2010), la valeur propre dominante de la matrice J est strictement positive si le rayon spectral (noté λ) de la matrice $F.V^{-1}$ est strictement plus grand que 1.

Ici,

$$F.V^{-1} = \begin{bmatrix} 1 - \alpha & a(1 - \alpha) \\ \alpha & a\alpha \end{bmatrix} \frac{\beta S_0}{d\gamma} \quad (15)$$

La condition d'invasion, qui correspond aussi à celle du nombre de reproduction de base, est donc

$$R_0 = (a\alpha - \alpha d + d) \frac{\beta S_0}{d\gamma} \quad (16)$$

Ce qui donne au final l'équation du texte principal avec la notation $\beta_s = a\beta$ et $\gamma_s = d\gamma$.

Équation de Price

Supposons qu'il existe n souches virales différentes dans la population, chacune causant des infections pouvant avoir des traits d'histoire de vie différents. Ainsi, une souche i aura par exemple un taux de transmission β_i . De plus une proportion α_i des infections sera associée à des symptômes sévères et une proportion $1 - \alpha_i$ à des symptômes plus légers. Les nombres d'infections légères et sévères sont notées I_i^ℓ et I_i^s respectivement tandis que les hôtes sensibles sont notés S .

En négligeant la démographie (donc les naissances et les morts naturelles), on peut ré-écrire le système épidémiologique pour $i \in [[1, n]]$:

$$\frac{dS}{dt} = - (I_i^\ell + d I_i^s) \beta_i S \quad (17)$$

$$\frac{dI_i^\ell}{dt} = (1 - \alpha_i) (I_i^\ell + a I_i^s) \beta_i S - \gamma_i I_i^\ell \quad (18)$$

$$\frac{dI_i^s}{dt} = \alpha_i (I_i^\ell + a I_i^s) \beta_i S - d \gamma_i I_i^s \quad (19)$$

où β_i est le taux de transmission de la souche i , α_i la proportion des infections qui sont sévères (notre mesure de virulence), γ_i le taux auquel finit la période infectieuse des infections. Enfin, le taux de transmission pourrait être modifié dans les infections sévères (par un facteur a) ainsi que le taux de guérison (par un facteur d), afin par exemple de prendre en compte les possibilités d'auto-isolement de personnes très symptomatiques.

La dynamique de la population totale peut s'écrire

$$\frac{dS}{dt} = - \left(\bar{\beta}^\ell I_T^\ell + \bar{\beta}^s d I_T^s \right) S \quad (20)$$

$$\frac{dI^\ell}{dt} = \left((\bar{\beta}^\ell - \bar{\alpha}\bar{\beta}^\ell) I_T + (\bar{\beta}^s - \bar{\alpha}\bar{\beta}^s) a I_T^s \right) S - \bar{\gamma}^\ell I_T^\ell \quad (21)$$

$$\frac{dI^s}{dt} = \left(\bar{\alpha}\bar{\beta}^\ell I_T + \bar{\alpha}\bar{\beta}^s a I_T^s \right) S - d \bar{\gamma}^s I_T^s \quad (22)$$

où la notation \bar{x}^ℓ désigne la valeur moyenne du trait x dans les infections peu sévères, c'est-à-dire

$$\bar{x}^\ell = \sum_{i=1}^n \frac{I_i^\ell}{I_T^\ell} x_i \quad (23)$$

À l'aide d'étapes qui sont décrites plus en détails dans (Day and Gandon 2007), on peut montrer que les variations de la moyenne de ce trait sont gouvernées par l'équation

$$\frac{d\bar{x}^\ell}{dt} \approx \left(\text{Cov}^\ell(x, \beta) - \text{Cov}^\ell(x, \beta\alpha) + (\bar{\beta}^s - \bar{\alpha}\bar{\beta}^s) (\bar{x}^s - \bar{x}^\ell) a \frac{I_T^s}{I_T^\ell} \right) S - \text{Cov}^\ell(x, \gamma) \quad (24)$$

D'une manière similaire, on peut montrer que pour les valeurs moyennes du trait dans les infections sévères on a

$$\frac{d\bar{x}^s}{dt} \approx \left(\bar{\alpha}\bar{\beta}^\ell (\bar{x}^\ell - \bar{x}^s) \frac{I_T^\ell}{I_T^s} + a \text{Cov}^s(x, \beta\alpha) \right) S - d \text{Cov}^s(x, \gamma) \quad (25)$$

Intéressons nous au cas de la virulence, définie ici via la proportion des infections qui sont sévères (soit, pour la souche i , α_i). Alors on a

$$\frac{d\bar{\alpha}^\ell}{dt} \approx \left(\text{Cov}^\ell(\alpha, \beta) - \text{Cov}^\ell(\alpha, \beta\alpha) + (\bar{\beta}^s - \bar{\alpha}\bar{\beta}^s) (\bar{\alpha}^s - \bar{\alpha}^\ell) a \frac{I_T^s}{I_T^\ell} \right) S - \text{Cov}^\ell(\alpha, \gamma) \quad (26)$$

Considérons un cas simple où le taux de transmission ne varie pas en fonction des souches. Alors, les expressions précédentes se simplifient en

$$\frac{d\bar{\alpha}^\ell}{dt} \approx -\beta \text{Var}^\ell(\alpha) S - \text{Cov}^\ell(\alpha, \gamma) + \beta (1 - \bar{\alpha}^s) (\bar{\alpha}^s - \bar{\alpha}^\ell) a \frac{I_T^s}{I_T^\ell} S \quad (27)$$

$$\frac{d\bar{\alpha}^s}{dt} \approx a \beta \text{Var}^s(\alpha) S - d \text{Cov}^s(\alpha, \gamma) + \beta \bar{\alpha}^\ell (\bar{\alpha}^\ell - \bar{\alpha}^s) \frac{I_T^\ell}{I_T^s} S \quad (28)$$

On cerne alors mieux la dynamique de ce trait. Les premiers éléments des termes de droite des deux équations précédentes nous indiquent que tant qu'il existe de la variance génétique, la virulence sera contre-sélectionnée à chaque fois qu'une infection légère cause des nouvelles infections et sélectionnée à chaque fois qu'une infection sévère en cause. La transmission accrue des infections sévères (paramètre a) amplifie cet effet.

Les seconds éléments des termes de droite indiquent quant à eux que la virulence est contre-sélectionnée si elle est positivement corrélée au taux de fin d'infections. Là encore, cet effet est amplifié dans les infections sévères si ces dernières durent moins longtemps (le facteur d).

Enfin, les troisièmes éléments indiquent que des variations entre les infections sévères et plus légères se moyennent.

Cas avec deux souches

Considérons pour simplifier qu'il n'existe que deux souches virales, la souche actuelle (appelée « résidente » et notée r) et une nouvelle souche aux propriétés différentes (appelée « mutant » et notée m).

On peut alors suivre la proportion du mutant parmi les infections légères (I) et les infections sévères (J), que l'on notera respectivement p et q . Par définition, $p = I_m/I$ et $q = J_m/J$.

Par conséquent, on a aussi

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\frac{dI_m}{dt} I - \frac{dI}{dt} I_m}{I^2} \quad (29)$$

avec

$$\frac{dI_m}{dt} = (1 - \alpha_m) (I_m + a J_m) \beta_m S - \gamma_m I_m \quad (30)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \alpha_m) (I_m + a J_m) \beta_m S + (1 - \alpha_r) (I_r + a J_r) \beta_r S - (\gamma_m I_m + \gamma_r I_r) \quad (31)$$

On a donc après quelques calculs,

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= [(\beta_m - \beta_r - (\beta_m \alpha_m - \beta_r \alpha_r)) S - (\gamma_m - \gamma_r)] p (1 - p) \\ &\quad - ((1 - \alpha_r) (1 - q) \beta_r p - (1 - \alpha_m) q \beta_m (1 - p)) \frac{J}{I} S \end{aligned} \quad (32)$$

En notant par $\Delta\beta$ la différence $\beta_m - \beta_r$, $\Delta\gamma$ celle entre γ_m et γ_r et $\Delta(\alpha\beta) = \beta_m \alpha_m - \beta_r \alpha_r$,

$$\frac{dp}{dt} = (\Delta\beta S - \Delta(\alpha\beta) S - \Delta\gamma) p (1 - p) \quad (33)$$

$$- ((\Delta\beta - \Delta(\alpha\beta)) p q + \beta_r (1 - \alpha_r) p - \beta_m (1 - \alpha_m) q) \frac{J}{I} S \quad (34)$$

Si on suppose que les infections sévères sont peu fréquentes par rapport aux infections non sévères ($J \ll I$), alors cette équation se simplifie en

$$\frac{dp}{dt} = (\Delta\beta S - \Delta(\alpha\beta) S - \Delta\gamma) p (1 - p) \quad (35)$$

Le produit final du terme de droite, $p(1 - p)$ correspond à la variance génétique dans la population. On remarque qu'il est maximal pour $p = 0.5$, ce qui correspond aussi au maximum de diversité génétique.

Les autres termes nous disent que le mutant augmente en fréquence dans la population s'il a un taux de transmission plus élevé (donc si $\Delta\beta > 0$), s'il cause des infections plus longues ($\Delta\gamma < 0$) et s'il cause moins d'infections sévères que le résident $\beta_m \alpha_m < \beta_r \alpha_r$. Notez que ce dernier effet est amplifié par la valeur du taux de transmission (plus le mutant se transmet mieux que le résident, plus il a intérêt à avoir une virulence faible pour contre-balancer ce désavantage sélectif).

D'une manière similaire, on peut montrer que

$$\begin{aligned} \frac{dq}{dt} &= \frac{\frac{dJ_m}{dt} J - \frac{dJ}{dt} J_m}{J^2} \\ &= (\Delta(\alpha\beta) a S - d \Delta\gamma) q (1 - q) - \Delta(\alpha\beta) \frac{I}{J} S p q + (\alpha_r \beta_r q - \alpha_m \beta_m p) \frac{I}{J} S \end{aligned}$$

Sources et remerciements

- L'équipe de modélisation de l'équipe ETE est composée de Samuel Alizon, Thomas Bénéteau, Marc Choisy, Gonché Danesh, Ramsès Djidjou-Demasse, Baptiste Elie, Yannis Michalakis, Bastien Reyné, Quentin Richard, Christian Selinger, Mircea T. Sofonea.
- Contribution à ce travail :
 - première version du rapport : SA
 - corrections et suggestions : YM, MTS
 - validation : ensemble de l'équipe
 - contacts : covid-ete@ouvaton.org
 - site : <http://covid-ete.ouvaton.org>
- **Recherche en danger** : Les travaux de l'équipe de modélisation de l'équipe ETE ont été rendus possibles par la liberté de recherche que les postes permanents et les crédits récurrents garantissent. Tout ceci est remis en cause par la loi LPPR que le gouvernement veut imposer au mépris des actrices et des acteurs de la recherche publique. Pour plus d'informations, voir par exemple l'analyse du Groupe Jean-Pierre Vernant. Par conséquent nous refuserons de répondre aux sollicitations médiatiques qui ne portent pas sur la LPPR.
- Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International.

Références

- Alizon, Samuel. 2013. "Parasite Co-Transmission and the Evolutionary Epidemiology of Virulence." *Evolution* 67 (4): 921–33. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2012.01827.x>.
- . 2016. *C'est Grave Docteur Darwin ? L'évolution, Les Microbes et Nous*. Paris, France: Le Seuil.
- . 2020. "Les Hasards Variables Des émergences Virales." *La Recherche*, March. <https://www.larecherche.fr/covid-19-coronavirus-epid%C3%A9miologie/les-hasards-variables-des-%C3%A9mergences-virales>.
- Alizon, Samuel, and Minus van Baalen. 2005. "Emergence of a Convex Trade-Off Between Transmission and Virulence." *Am. Nat.* 165 (6): E155–E167. <https://doi.org/10.1086/430053>.
- Alizon, Samuel, and Pierre-Olivier Méthot. 2018. "Reconciling Pasteur and Darwin to Control Infectious Diseases." *PLoS Biol* 16 (1): e2003815. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003815>.
- Alizon, Samuel, and Yannis Michalakis. 2015. "Adaptive Virulence Evolution: The Good Old Fitness-Based Approach." *Trends Ecol Evol* 30 (5): 248–54. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2015.02.009>.
- Alizon, Samuel, and Emma Saulnier. 2017. "Phylogénie Des Infections Virales." *Virologie* 21 (3): 119–29. <https://doi.org/10.1684/vir.2017.0696>.
- Anderson, R. M., and R. M. May. 1982. "Coevolution of Hosts and Parasites." *Parasitology* 85: 411–26.
- Ansari, M. Azim, Vincent Pedernana, Camilla L. C. Ip, Andrea Magri, Annette Von Delft, David Bonsall, Nimisha Chaturvedi, et al. 2017. "Genome-to-Genome Analysis Highlights the Effect of the Human Innate and Adaptive Immune Systems on the Hepatitis C Virus." *Nature Genetics* 49 (5): 666–73. <https://doi.org/10.1038/ng.3835>.
- Berngruber, Thomas W, Rémy Froissart, Marc Choisy, and Sylvain Gandon. 2013. "Evolution of Virulence in Emerging Epidemics." *PLoS Pathog.* 9 (3): e1003209. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003209>.

- Boots, Michael, and Michael Meador. 2007. “Local Interactions Select for Lower Pathogen Infectivity.” *Science* 315 (5816): 1284–6. <https://doi.org/10.1126/science.1137126>.
- Cressler, Clayton E, David V McLeod, Carly Rozins, Josée Van Den Hoogen, and Troy Day. 2015. “The Adaptive Evolution of Virulence: A Review of Theoretical Predictions and Empirical Tests.” *Parasitology* 143 (7): 915–30. <https://doi.org/10.1017/S003118201500092X>.
- Danesh, Gonché, Baptiste Elie, Yannis Michalakis, Mircea T. Sofonea, Antonin Bal, Sylvie Behillil, Grégory Destras, et al. 2020. “Early Phylodynamics Analysis of the COVID-19 Epidemics in France.” *medRxiv*, June, 2020.06.03.20119925. <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20119925>.
- Day, Troy, and Sylvain Gandon. 2007. “Applying Population-Genetic Models in Theoretical Evolutionary Epidemiology.” *Ecol. Lett.* 10 (10): 876–88. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2007.01091.x>.
- Day, Troy, Sylvain Gandon, Sébastien Lion, and Sarah P. Otto. 2020. “On the Evolutionary Epidemiology of SARS-CoV-2.” *Current Biology* 0 (0). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.031>.
- Dearlove, Bethany, Eric Lewitus, Hongjun Bai, Yifan Li, Daniel B. Reeves, M. Gordon Joyce, Paul T. Scott, et al. 2020. “A SARS-CoV-2 Vaccine Candidate Would Likely Match All Currently Circulating Strains.” *bioRxiv*, April, 2020.04.27.064774. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.064774>.
- Dellicour, Simon, Keith Durkin, Samuel L. Hong, Bert Vanmechelen, Joan Martí-Carreras, Mandev S. Gill, Cécile Meex, et al. 2020. “A Phylodynamic Workflow to Rapidly Gain Insights into the Dispersal History and Dynamics of SARS-CoV-2 Lineages.” *bioRxiv*, May, 2020.05.05.078758. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.078758>.
- Diekmann, O, J A Heesterbeek, and J A Metz. 1990. “On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio R_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations.” *J. Math. Biol.* 28 (4): 365–82. <https://doi.org/10.1007/BF00178324>.
- Driessche, P. van den, and James Watmough. 2002. “Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission.” *Math. Biosci.* 180 (1-2): 29–48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6).
- Dwyer, G., S. A. Levin, and L. Buttel. 1990. “A Simulation Model of the Population Dynamics and Evolution of Myxomatosis.” *Ecological Monographs* 60 (4): 423–47.
- Ewald, P. W. 1983. “Host-Parasite Relations, Vectors, and the Evolution of Disease Severity.” *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 14: 465–85. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.14.110183.002341>.
- Fraser, Christophe, Katrina Lythgoe, Gabriel E Leventhal, George Shirreff, T Déirdre Hollingsworth, Samuel Alizon, and Sebastian Bonhoeffer. 2014. “Virulence and Pathogenesis of HIV-1 Infection: An Evolutionary Perspective.” *Science* 343 (6177): 1243727. <https://doi.org/10.1126/science.1243727>.
- Gandon, S., M. E. Hochberg, R. D. Holt, and T. Day. 2013. “What Limits the Evolutionary Emergence of Pathogens?” *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* 368: 20120086. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0086>.
- Grubaugh, Nathan D., William P. Hanage, and Angela L. Rasmussen. 2020. “Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear.” *Cell* 182 (4): 794–95. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040>.
- Hurford, Amy, Daniel Cownden, and Troy Day. 2010. “Next-Generation Tools for Evolutionary Invasion Analyses.” *J. R. Soc. Interface* 7 (45): 561–71. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0448>.
- Lavezzo, Enrico, Elisa Franchin, Constanze Ciavarella, Gina Cuomo-Dannenburg, Luisa Barzon, Claudia Del Vecchio, Lucia Rossi, et al. 2020. “Suppression of a SARS-CoV-2 Outbreak in the Italian Municipality of Vo.” *Nature*, June, 1–1. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>.
- Lion, Sébastien, and Mike Boots. 2010. “Are Parasites ‘Prudent’ in Space?” *Ecol. Lett.* 13 (10): 1245–55. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2010.01516.x>.

- Lythgoe, Katrina A., Matthew David Hall, Luca Ferretti, Mariateresa de Cesare, George MacIntyre-Cockett, Amy Trebes, Monique Andersson, et al. 2020. “Shared SARS-CoV-2 Diversity Suggests Localised Transmission of Minority Variants.” *bioRxiv*, June, 2020.05.28.118992. <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.118992>.
- Maynard-Smith, J., and G. R. Price. 1973. “The Logic of Animal Conflict.” *Nature* 246 (5427): 15–18. <https://doi.org/10.1038/246015a0>.
- Méthot, Pierre-Olivier. 2012. “Why Do Parasites Harm Their Host? On the Origin and Legacy of Theobald Smith’s ‘Law of Declining Virulence’ — 1900-1980.” *Hist. Phil. Life Sci.* 34: 561–601.
- Méthot, Pierre-Olivier, and Samuel Alizon. 2014. “What Is a Pathogen? Toward a Process View of Host-Parasite Interactions.” *Virulence* 5 (8): 775–85. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.960726>.
- Mirabello, Lisa, Meredith Yeager, Kai Yu, Gary M. Clifford, Yanzi Xiao, Bin Zhu, Michael Cullen, et al. 2017. “HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis.” *Cell* 170 (6): 1164–1174.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.001>.
- Pradeu, Thomas. 2012. *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*. New York, USA: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199775286.001.0001>.
- Rambaut, Andrew. 2020. “Phylogenetic Analysis of 176 Genomes 6 Mar 2020.” *Virological*. <http://virological.org/t/phylogenetic-analysis-176-genomes-6-mar-2020/356>.
- Read, Andrew. 1994. “The Evolution of Virulence.” *Trends Microbiol.* 2 (3): 73–76. [https://doi.org/10.1016/0966-842X\(94\)90537-1](https://doi.org/10.1016/0966-842X(94)90537-1).
- Read, Andrew F, Susan J Baigent, Claire Powers, Lydia B Kgosana, Luke Blackwell, Lorraine P Smith, David A Kennedy, Stephen W Walkden-Brown, and Venugopal K Nair. 2015. “Imperfect Vaccination Can Enhance the Transmission of Highly Virulent Pathogens.” *PLoS Biol* 13 (7): e1002198. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002198>.
- Roode, Jacobus C. de, Michelle E. H. Helinski, M. Ali Anwar, and Andrew F. Read. 2005. “Dynamics of Multiple Infection and Within-Host Competition in Genetically Diverse Malaria Infections.” *Am. Nat.* 166 (5): 531–42. <https://doi.org/10.1086/491659>.
- Sanjuán, Rafael. 2012. “From Molecular Genetics to Phylodynamics: Evolutionary Relevance of Mutation Rates Across Viruses.” *PLoS Pathog* 8 (5): e1002685. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002685>.
- Schuffenecker, Isabelle, Isabelle Iteman, Alain Michault, Séverine Murri, Lionel Frangeul, Marie-Christine Vaney, Rachel Lavenir, et al. 2006. “Genome Microevolution of Chikungunya Viruses Causing the Indian Ocean Outbreak.” *PLoS Med* 3 (7): e263. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030263>.
- Shen, Zijie, Yan Xiao, Lu Kang, Wentai Ma, Leisheng Shi, Li Zhang, Zhuo Zhou, et al. 2020. “Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients with Coronavirus Disease 2019.” *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa203>.
- Sofonea, Mircea T., Samuel Alizon, and Yannis Michalakis. 2018. “Why Multiple Infections Favour Virulent Parasites.” *bioRxiv*, January, 258004. <https://doi.org/10.1101/258004>.
- Sofonea, Mircea T., Bastien Reyné, Baptiste Elie, Ramsès Djidjou-Demasse, Christian Selinger, Yannis Michalakis, and Samuel Alizon. 2020. “Epidemiological Monitoring and Control Perspectives: Application of a Parsimonious Modelling Framework to the COVID-19 Dynamics in France.” *medRxiv*, May, 2020.05.22.20110593. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110593>.
- Starr, Tyler N., Allison J. Greaney, Sarah K. Hilton, Katharine H. D. Crawford, Mary Jane Navarro, John E. Bowen, M. Alejandra Tortorici, Alexandra C. Walls, David Veeler, and Jesse D. Bloom. 2020. “Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding.” *bioRxiv*, June, 2020.06.17.157982. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.157982>.
- Tay, Matthew Zirui, Chek Meng Poh, Laurent Réna, Paul A. MacAry, and Lisa F. P. Ng. 2020. “The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention.” *Nature Reviews Immunology* 20 (6): 363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.

Urbanowicz, Richard A., C. Patrick McClure, Anavaj Sakuntabhai, Amadou A. Sall, Gary Kobinger, Marcel A. Müller, Edward C. Holmes, Félix A. Rey, Etienne Simon-Loriere, and Jonathan K. Ball. 2016. “Human Adaptation of Ebola Virus During the West African Outbreak.” *Cell* 167 (4): 1079–1087.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.013>.

Verity, Robert, Lucy C. Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg, et al. 2020. “Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-Based Analysis.” *The Lancet Infectious Diseases* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

Volz, Erik M, Katia Koelle, and Trevor Bedford. 2013. “Viral Phylodynamics.” *PLoS Comput Biol* 9 (3): e1002947. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002947>.

Walther, B. A., and P. W. Ewald. 2004. “Pathogen Survival in the External Environment and the Evolution of Virulence.” *Biol. Rev.* 79 (04): 849–69. <https://doi.org/10.1017/S1464793104006475>.

Zhang, Xiaonan, Yun Tan, Yun Ling, Gang Lu, Feng Liu, Zhigang Yi, Xiaofang Jia, et al. 2020. “Viral and Host Factors Related to the Clinical Outcome of COVID-19.” *Nature*, May, 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>.