



HAL
open science

Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés

Samuel Alizon

► **To cite this version:**

Samuel Alizon. Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés. Evolution [q-bio.PE]. Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), 2006. Français. NNT : . tel-01638064

HAL Id: tel-01638064

<https://hal.science/tel-01638064v1>

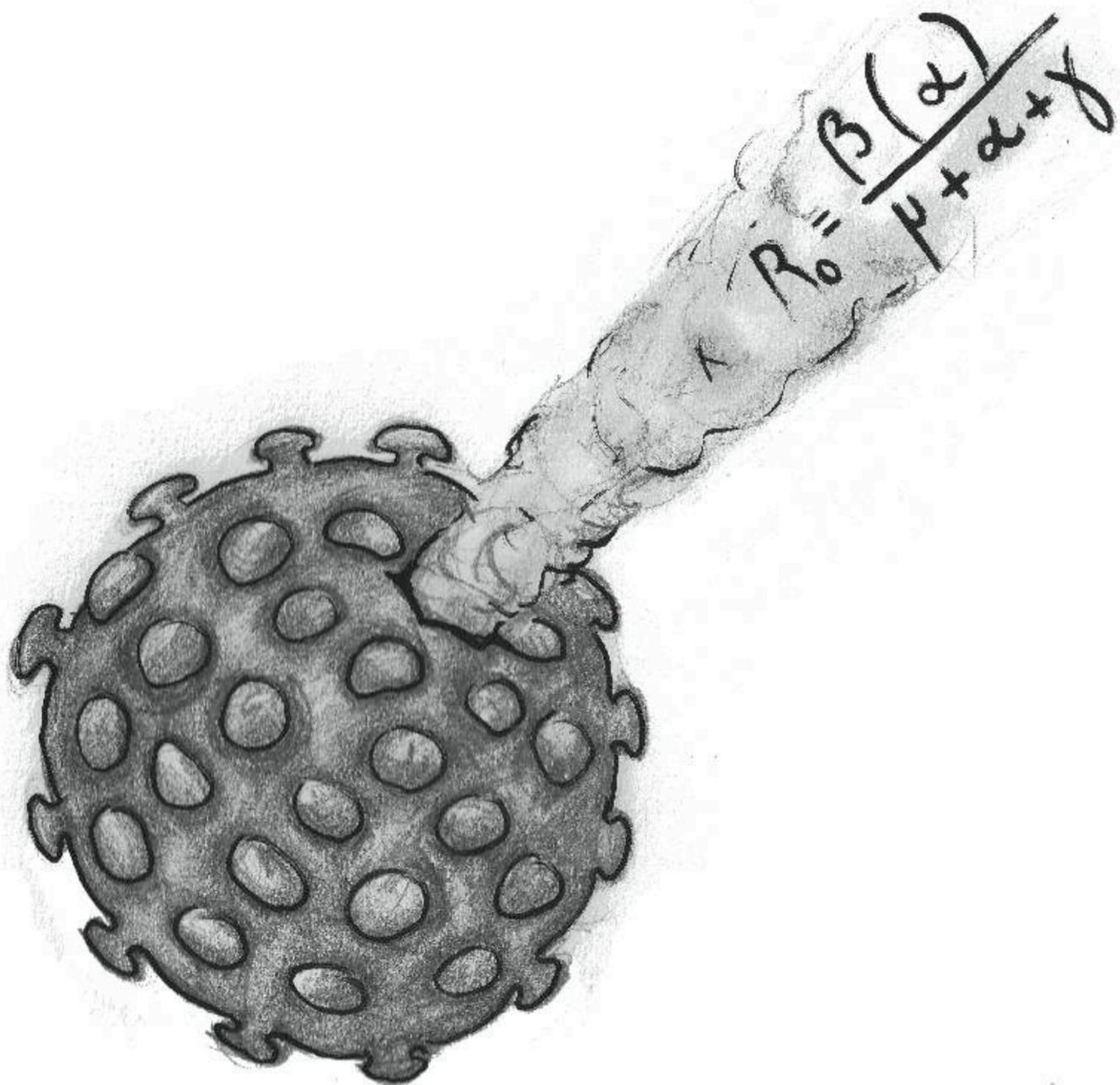
Submitted on 19 Nov 2017

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 des parasites : apports des modèles emboîtés

Samuel Alizon



Fanny

Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés

Thèse de doctorat présentée par Samuel Alizon pour obtenir le grade de docteur de l'Université Paris 6 – Pierre et Marie Curie (spécialité : diversité du vivant).

Cette thèse a été dirigée par Minus van Baalen.

La soutenance a eu lieu le 24 octobre 2006 à l'Université Paris 6 devant un jury composé de Sylvain Gandon, Sam P. Brown, Andrea L. Graham, Jean-Baptiste André, Régis Ferrière et Minus van Baalen.

Laboratoire « Fonctionnement et évolution des systèmes écologiques »
Unité Mixte de Recherche CNRS, ENS, UPMC 7625
Université Paris 6 – Pierre et Marie Curie, Bâtiment A, 7^e étage, case courrier 237
7 quai Saint-Bernard, 75252 PARIS Cedex 05

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Minus van Baalen qui a accepté de m'encadrer en thèse bien que m'ayant déjà supporté en DEA. Il m'a fait partager sa passion pour les questions d'évolution tout en m'apportant les moyens de les aborder. Cette thèse doit énormément à ses connaissances encyclopédiques sur tout ce qui a trait à l'écologie ou l'évolution, à son esprit d'analyse, son « flair » scientifique, sa pédagogie et sa bonne humeur.

Je tiens ensuite à remercier Sylvain Gandon, Sam P. Brown, Andrea L. Graham, Jean-Baptiste André et Régis Ferrière pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

François Taddei et Oliver Kaltz ont accepté de constituer mon comité de thèse. Il n'y eut qu'une seule réunion, mais elle fut très fructueuse !

Le travail de thèse est un travail d'équipe. À ce titre, je salue d'abord Sébastien Lion qui a partagé avec moi bon nombre d'heures de discussions, de programmation, de cours, de séminaires et de déjeuners. En ce qui concerne l'équipe au sens propre, je remercie toute l'équipe d'Éco-Évolution Mathématique de Régis Ferrière et surtout notre « G.O. », Amaury Lambert, qui a permis des réunions hebdomadaires (et des piques-niques) sur bien des sujets passionnants.

Merci à Romain Gallet et à tout le réseau *Pseudomonas fluorescens* du laboratoire d'écologie qui m'ont initié aux joies de la collaboration avec des expérimentateurs et m'ont montré que malgré des approches différentes nous avons des intérêts communs.

Merci encore à Jacob Koella, Louis Lambrechts et Simon Fellous qui ont passé du temps pour m'expliquer les complexités du paludisme et ses aspects épidémiologiques.

Je voudrais aussi remercier François Taddei et Ariel Lindner (et tous les membres d'AIV) pour m'avoir proposé de servir de « cobaye » pour leur formation doctorale interdisciplinaire. Ce fut une expérience scientifique et humaine très riche.

Enfin, parmi les chercheurs que j'ai côtoyés pendant ces années de thèse je voudrais remercier Yannis Michalakis pour ses conseils, en belote comme en recherche, Rémy Froissart pour toutes ces discussions, scientifiques et autres, Jean-Baptiste André pour ses conseils et son enthousiasme, Sylvain Gandon pour ses avis sur mes manuscrits, Olivier Tenaillon pour ses séminaires d'évolution si stimulants et Vincent Jansen pour avoir poursuivi une collaboration depuis 5 ans déjà. Merci enfin à Troy Day pour ses commentaires sur le chapitre V.

La recherche ne saurait être selon moi dissociée de l'enseignement. Je tiens donc d'abord à remercier Amaury Lambert, cette fois en tant que tuteur pédagogique, pour m'avoir appris que ce qui n'est pas répété au moins trois fois en cours ne sert à rien. Merci aussi à Joël Pothier et Philippe Andrey qui ont guidé mes premiers pas d'enseignant en informatique.

Grâce à Régis Ferrière, Florence Hulot, David Laloi et François Sarrazin, j'ai eu la chance d'enseigner l'écologie et l'évolution. Ce fut un gros travail, mais il m'a permis de faire le point

sur mes connaissances et d'apprendre bien des choses. Je salue aussi les autres compagnons d'enseignement qu'ont été Johanna Clémencet, Mathias Gauduchon, Sébastien Lion, Jérôme Mathieu, Florence Noel, Grégory Paul et Xavier Raynaud.

Je n'ai découvert les problématiques relatives à l'histoire de l'évolution de la virulence que tardivement et regrette de n'avoir eu le temps de les approfondir. Je souhaite toutefois remercier chaleureusement Michel Morange, bien que nos échanges soient récents. Il m'a rapidement fait connaître des articles éclairants sur le sujet, ce qui a donné un peu plus de consistance au versant « historique » de cette thèse. Toujours dans les sciences humaines, je remercie aussi Thomas Pradeu qui m'a fait découvrir toute la richesse d'idées que les philosophes peuvent apporter à la recherche en biologie.

Mener de front un travail scientifique tout en participant aux mobilisations pour défendre la recherche fut éreintant en 2003, mais ce fut aussi une expérience unique. Je tiens donc à saluer ici Amaury, Cathy, Diane, Dominique, Emmanuelle, Etienne, Florence, Florent, François, Georges, Guillaume, Isabelle, Julien, Marion, Mathieu, Medhi, Pierre, Philippe, Rémy, Seb, Stéphanie, Thomas, Tristan, Yasmine, Wenceslas et bien d'autres. . .

L'illustration de la couverture a été réalisée par Fanny. Grâce au travail de relecture d'Anne, Michel, Sébastien et surtout d'Hélène, j'ai pu clarifier des passages de la thèse et supprimer de nombreuses coquilles. De son côté, Minus a permis que la version anglaise ne soit pleine de « *frenchisms* ».

Je terminerai en remerciant tou-te-s les membres des laboratoires d'écologie et de parasitologie qui ont fait de cette expérience scientifique une expérience humaine.

Sommaire

Sommaire	3
1 Introduction	4
1.1 L'homme et ses parasites : un combat contre l'Hydre ?	4
1.1.1 Que sont les parasites ?	4
1.1.2 Les parasites évoluent vite	9
1.1.3 La médecine darwinienne	13
1.2 Modélisation de l'évolution de la virulence	16
1.2.1 Qu'est ce que la virulence ?	16
1.2.2 « Sagesse traditionnelle »	17
1.2.3 Compromis évolutif entre transmission et virulence	18
1.2.4 Virulence et type d'interaction hôte-parasite	20
1.2.5 Gestion de la virulence	21
1.2.6 Évolution de la virulence et système immunitaire	23
1.3 Modèles emboîtés et évolution de la virulence	24
1.3.1 Importance d'une approche mathématique	25
1.3.2 Modèles intra-hôtes et système immunitaire	28
1.3.3 Compromis évolutif entre transmission et virulence	28
1.3.4 Application du modèle général à des cas particuliers	29
1.3.5 Infections multiples	29
2 Modélisation du système immunitaire	31
2.1 Introduction	31
2.2 Importance d'une modélisation explicite	32
2.2.1 Prédire le devenir d'une infection	32
2.2.2 Les lymphocytes comme cible	33
2.2.3 Immunologie écologique	33
2.2.4 La réponse immunitaire : une pression de sélection sur le parasite	34
2.2.5 Coût de la réponse immunitaire pour l'hôte	34
2.3 Différentes catégories de modèles intra-hôtes	34
2.3.1 Modèles d'infections aiguës	35
2.3.2 Modèles d'infections persistantes	38
2.3.3 Vers un modèle unifiant ?	40
2.4 Perspectives	41
2.4.1 Prédire le devenir de l'infection	41

2.4.2	Modéliser l'extinction	42
2.4.3	Évolution du système immunitaire	43
2.4.4	Comprendre les infections multiples	44
2.4.5	Les modèles emboîtés comme nouvelle approche de l'immunité	44
3	Émergence d'un compromis évolutif	46
3.1	Études de l'évolution de la virulence	46
3.2	Présentation du modèle	47
3.2.1	Description du système	47
3.2.2	Interactions entre parasites et lymphocytes	48
3.2.3	Taux de transmission des parasites et mortalité induite	49
3.3	Résultats	50
3.3.1	Compromis entre transmission et virulence	50
3.3.2	Influence des paramètres sur le compromis	50
3.3.3	Robustesse de la convexité des courbes de compromis	52
3.3.4	Variabilité du niveau optimal de virulence	54
3.3.5	Conséquences des vaccins imparfaits sur l'évolution de la virulence	56
3.3.6	Une relation de compromis brouillée	58
3.4	Discussion	58
3.4.1	Conséquences des traitements pour l'hôte et la population	59
3.4.2	Conséquences pour les études expérimentales	60
3.4.3	Perspectives	60
4	Compromis évolutifs et parasites à vecteur	62
4.1	Introduction	62
4.2	Le modèle	64
4.2.1	Dynamiques intra-hôte du parasite	64
4.2.2	Modélisation du système immunitaire	65
4.2.3	Dynamiques épidémiologiques	65
4.3	Résultats	68
4.3.1	Une fonction de transmission sigmoïde	68
4.3.2	Émergence d'un compromis entre transmission et virulence	69
4.3.3	Influence des paramètres sur la virulence optimale	69
4.3.4	Le taux de maturation optimal	71
4.3.5	Conséquences de politiques sanitaires	72
4.4	Discussion	72
4.4.1	Transmission	73
4.4.2	À propos de la valeur de VES	74
4.4.3	Croissance ou maturation ?	74
4.4.4	Quel stade de vie cibler ?	75
4.4.5	Perspectives	76

5	Infections multiples et évolution de la virulence	78
5.1	Introduction	78
5.1.1	Virulence et infections multiples	78
5.1.2	Coinfections ou superinfections ?	80
5.1.3	Apports d'un modèle emboîté	80
5.2	Le modèle intra-hôte	81
5.2.1	Interactions entre parasites et lymphocytes	82
5.2.2	Déterminants antigéniques	83
5.2.3	Coexistence à long terme	84
5.3	Un modèle épidémiologique avec plusieurs souches	86
5.3.1	Structures et variables du modèle épidémiologique	86
5.3.2	Taux de reproduction de base du mutant (R_0)	88
5.4	Évolution de la virulence	89
5.5	Discussion	92
5.5.1	Entre écologie et évolution	92
5.5.2	Modélisation du système immunitaire et infections multiples	93
5.5.3	Évolution de la virulence et infections multiples	93
5.5.4	Sélection de parentèle ou proximité antigénique ?	94
5.5.5	Perspectives	95
6	Discussion générale	97
6.1	De l'utilité des modèles emboîtés	97
6.1.1	Un compromis évolutif robuste mais variable	97
6.1.2	Infections multiples et virulence	97
6.1.3	Conséquences évolutives de traitements antiparasites	98
6.2	Liens avec l'expérimentation	99
6.2.1	Nécessité d'études d'évolution expérimentale	99
6.2.2	Mise en évidence expérimentale du compromis évolutif	100
6.2.3	Immunité, traitements et évolution	100
6.3	Perspectives	101
6.3.1	Épidémiologie évolutive	101
6.3.2	Influence des traits d'histoire de vie de l'hôte	102
6.3.3	Modélisation du système immunitaire	103
6.3.4	Interactions entre parasites	104
6.3.5	Vers une gestion de la virulence ?	105
Annexes		108
A.1	Abbréviations et symboles	109
A.2	L'hydre de Lerne	110
A.3	Calcul de l'ESS	111
A.4	Condition de convexité	112
A.5	Effet de la valeur seuil de densité des stades sexués	114
A.6	Cas sans effet délétère des stades sexués	116
A.7	Cas avec un taux de transmission linéaire	117
A.8	Modèle épidémiologique	118

A.9 Succès reproducteur du second parasite	120
Table des figures	122
Table des tableaux	123
Bibliographie	124
Résumé	145

Chapitre 1

Introduction

1.1 L'homme et ses parasites : un combat contre l'Hydre ?

Il est temps de refermer le livre des maladies infectieuses, d'annoncer que la guerre contre la peste a été gagnée et de basculer les ressources nationales vers des problèmes chroniques tels que le cancer et les maladies cardio-vasculaires.

William H. Stewart, responsable de la santé publique des USA en 1969
(cité par [Anker et Schaaf 2002](#))

Loin des prévisions optimistes des années 70, les maladies infectieuses sont encore et toujours une des principales causes de mortalité à l'échelle du globe. Il faut dire qu'en 30 ans sont apparues entre autres pandémies, celles causées par le VIH, l'hépatite C, la dengue. On a aussi assisté à la ré-émergence du paludisme, du choléra et de la maladie du sommeil.

Dans un rapport de 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) indique que les maladies infectieuses sont à l'origine de 41 % des décès dans le monde et que ce pourcentage est bien plus élevé dans les pays les plus pauvres (plus de 70 % en Afrique, par exemple). Le tableau 1.1 met en évidence la part importante des principales maladies infectieuses dans la mortalité mondiale par rapport aux autres causes de mortalité.

À cela, il faut ajouter la menace de maladies infectieuses émergentes telles que la maladie de Creutzfeldt-Jacob depuis 1986 ou le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) et la grippe aviaire (H5N1) depuis 2003. Cette dernière est prise d'autant plus au sérieux que certaines études ([Taubenberger et al. 2005](#)) suggèrent une possible origine aviaire de la grippe espagnole de 1918–1919 qui a causé plus de 20 millions de morts dans le monde, soit plus encore que la première guerre mondiale.

1.1.1 Que sont les parasites ?

Histoire du concept de parasite

Le terme de parasite est ancien et polysémique. Son étymologie remonte au mot de grec ancien *parasitos* [παράσιτος ; de *para* qui signifie « à côté » et *sitos* qui signifie « nourriture »] qui désignait l'assistant d'un prêtre, qui prenait soin des provisions des dieux et était invité à prendre part aux

repas communs. Par extension, s'est développé un sens plus péjoratif : Térence définit le parasite comme un « *commensal attaché à la table d'un riche, et qui devait le divertir* ».

Le sens biologique de parasite apparaît au début du XVIII^e siècle. Le dictionnaire de Trévoux évoque déjà les « *plantes parasites* » dans son édition de 1721 mais il faut attendre quelques dizaines d'années pour que le terme soit appliqué en zoologie. Ainsi, dans son histoire naturelle des animaux, [Cuvier \(1798\)](#) donne deux exemples de parasites : les poux et les ricins (sorte de poux).

On considère souvent que la première définition biologique d'une espèce parasite est celle formulée par [van Beneden \(1875\)](#) :

Le parasite est celui qui fait profession de vivre aux dépens de son voisin et dont toute l'industrie consiste à l'exploiter avec économie, sans mettre sa vie en danger. C'est un pauvre qui a besoin de secours pour ne pas mourir sur la voie publique, mais qui pratique le précepte de ne pas tuer la poule pour avoir les œufs. On voit qu'il se distingue du commensal qui est simplement un compagnon de table. Le carnassier tue sa proie pour s'en repaître ; le parasite ne la tue pas, il profite au contraire de tous les avantages dont jouit l'hôte auquel il s'impose.

On remarque que cette définition insiste sur le fait qu'un parasite ne tue pas son hôte, ce qui a des implications en termes d'évolution, comme nous le verrons plus tard. Aujourd'hui, la définition s'est encore modifiée et le dictionnaire nous indique :

parasite *n.m. BIOL.* Être vivant qui puise les substances qui lui sont nécessaires dans ou sur l'organisme d'un autre, appelé hôte.

Le petit Larousse illustré, 2002

Mis à part le style, on note une différence de fond avec la définition précédente : le parasite peut tuer son hôte. Comme de nombreux auteurs ([Anderson et May 1982](#), [Ewald 1983](#)), nous retiendrons dans un premier temps cette acception large de parasite, qui regroupe les parasites multicellulaires, unicellulaires ou sous-cellulaires. On estime qu'une telle définition englobe près

TAB. 1.1 – Causes de mortalité dans le monde en 2002.

Ces chiffres proviennent du *Rapport mondial sur la santé de l'OMS de 2004*. Les décès sont donnés en millions d'individus.

	Nombre de décès	Part dans la mortalité mondiale
Maladie infectieuses	610,3	41,0 %
dont :		
maladies respiratoires	94,6	6,3 %
VIH	84,5	5,7 %
diarrhées	62,0	4,2 %
paludisme	46,5	3,1 %
tuberculose	34,7	2,3 %
Maladie non infectieuses	697,8	46,8 %
Accidents	182,0	12,2 %

de 50 % des espèces connues (Price 1977, Windsor 1998). Certains se refusent à classer les virus (et les prions) dans la même catégorie que les autres parasites. Ceci renvoie à un débat ancien et complexe sur la définition d'un « être vivant ». En tout état de cause, nous incluons ici les virus dans notre définition de parasite car elle est justement utilisée dans une acception très large. Nous considérerons donc aussi bien des parasites bactériens que viraux, fongiques et eucaryotes.

L'histoire des parasites

L'histoire des hommes et celle de leurs parasites sont liées. McNeill (1976) montre que les principaux changements de modes de vie ont été le plus souvent accompagnés par des changements de parasites. Ainsi, selon cet historien, la sédentarisation a engendré une proximité avec les fèces qui a favorisé de nouvelles infections ; dans la préhistoire, les vers et les protozoaires devaient être les principaux parasites de l'homme car ils ne déclenchent pas toujours de réponse immunitaire et peuvent ainsi se maintenir dans de petites populations d'hôtes ; l'interdiction de manger du porc dans les religions juive et musulmane pourrait provenir d'une lutte primitive contre des parasites ; la forte incidence de l'anomalie génétique causant l'anémie falciforme (maladie qui affecte les globules rouges mais protège du paludisme) dans les régions d'Afrique frappées depuis des millénaires par le paludisme, est encore une illustration de l'influence des parasites sur l'évolution de l'espèce humaine.

Toujours d'après McNeill, avec le développement de l'agriculture et l'émergence de villes, se mettent en place de grandes densités d'hommes qui permettent à des micro-parasites, tels que virus et bactéries, de se maintenir sans hôtes intermédiaires. Les plus anciens textes de l'Antiquité évoquent les épidémies. C'est le cas pour les textes babyloniens de 1800 av. J.-C. (*L'épopée de Gilgamesh*), égyptiens de 2000 av. J.-C. et chinois de 1300 av. J.-C. Dès le IV^e siècle avant notre ère, le fondateur de la médecine grecque, Hippocrate, avait décrit avec précision certaines maladies (oreillons, paludisme, tuberculose, diphtérie). McNeill estime qu'à partir d'environ 500 av. J.-C., les micro-parasites des populations de « l'Ancien Monde » étaient homogénéisés, c'est-à-dire que *grosso modo* on retrouvait les mêmes types de parasites dans toutes les populations (toutefois, il reconnaît lui-même que cette affirmation manque de preuves précises). Jusque là, chaque contact entre deux populations distantes pouvait engendrer de nouvelles épidémies.

Cette homogénéisation ne mit bien sûr pas fin aux épidémies et nombre d'entre elles eurent des conséquences historiques majeures. En 430 av. J.-C. à Athènes, une maladie décrite par Thucydide (et qui pourrait correspondre à une forme de rougeole) tua le quart de l'infanterie : la Cité ne se releva pas de cette saignée. Au XIV^e siècle, la réussite de l'invasion de l'Europe par les Mongols alla de pair avec la première grande épidémie de peste bubonique. Encore plus marquant : au XVII^e siècle, Cortez et environ 600 hommes détruisirent l'empire aztèque, fort de plusieurs millions de sujets, car ils introduisirent indirectement en Amérique du Sud la variole, contre laquelle les Indiens n'étaient pas immunisés.

À partir du XVIII^e siècle la médecine prit son essor et les maladies infectieuses commencèrent à reculer. Néanmoins, des changements de société majeurs, tels ceux dus aux premières révolutions industrielles, entraînaient l'apparition de nouveaux parasites. C'est ainsi que dans les années 1830, les pôles urbains connurent des épidémies de choléra. Après la seconde guerre mondiale, grâce à la découverte des antibiotiques et à l'amélioration des conditions d'hygiène, les maladies infectieuses reflurent massivement dans les pays occidentaux. C'est aussi en 1948 que fut créée l'OMS dans le but d'étendre ces progrès sanitaires à l'ensemble du monde. Malheureusement, comme l'indique

le tableau 1.1, beaucoup reste à faire.

Certains parasites ont été et restent utilisés par l'homme. Par exemple, de nombreux programmes de lutte biologique contre des ravageurs reposent sur les parasites. L'exemple le plus connu, et sur lequel nous reviendrons par la suite, est l'introduction du virus de la myxomatose en Australie pour lutter contre les ravages causés par les populations de lapins (Fenner et Ratcliffe 1965, Fenner 1983).

Une autre utilisation bien plus ancienne (et plus sinistre) des parasites concerne les armes biologiques. Ainsi, Darmon (1999) rappelle qu'en 1155, Frédéric Barberousse s'empara de la ville de Tortona en contaminant ses eaux (il jeta des cadavres dans les puits) et qu'en 1343, afin de prendre la ville de Caffa (dans l'actuelle Ukraine), les Mongols catapultèrent des cadavres pestiférés par dessus les murs. Dans leur revue, Christopher *et al.* (1997) expliquent comment l'armée britannique en Ohio « offrit » aux Indiens d'Amérique des couvertures de soldats morts de la variole pendant la guerre contre les Français et les Indiens (1754–1767).

Certains suggèrent même que l'histoire de la vie est intimement liée aux parasites, comme l'illustre la « théorie de l'endosymbiose en série » de Margulis (1970). Selon cette théorie, les organelles des cellules eucaryotes (c'est-à-dire les mitochondries et les chloroplastes) descendent de bactéries aérobies qui auraient parasité des cellules anaérobies. Avec le temps, cette relation de parasitisme aurait évolué vers une symbiose du fait de l'existence d'intérêts communs aux deux cellules. Un autre exemple est fourni par la reproduction sexuée. En effet, on peut considérer que, dans la plupart des espèces, les mâles sont des « parasites » des femelles car celles-ci investissent souvent beaucoup plus d'énergie pour fabriquer des œufs dans lesquels les mâles se contentent de glisser leur matériel génétique (Gouyon *et al.* 1997). Ce dernier exemple montre bien à quel point le terme de parasite peut avoir une acception large.

Micro-parasites et macro-parasites

Plusieurs critères permettent une classification des parasites. Lafferty et Kuris (2002) en proposent trois : l'effet sur la valeur sélective d'un hôte infecté, le fait que la mort de l'hôte soit obligée ou non et l'influence de la dose initiale sur le succès de l'infection. La multitude de critères dans la littérature a conduit à de nombreuses définitions, ce qui est parfois déroutant. Dans cette thèse, nous utilisons principalement la distinction de base entre micro- et macro-parasites faite par Anderson et May (1979) :

Les micro-parasites (virus, bactéries, protozoaires) sont caractérisés par de petites tailles, des temps de génération très courts, des taux de reproduction intra-hôte extrêmement élevés et une tendance à induire une immunité contre les réinfections chez les hôtes qui survivent à l'assaut initial. La durée de ces infections est typiquement courte comparée à l'espérance de vie de l'hôte et est donc de nature transitoire (il existe bien sûr beaucoup d'exceptions, parmi lesquelles les virus lents sont particulièrement remarquables).

Les macro-parasites (helminthes et arthropodes) ont tendance à avoir des temps de génération plus longs que les micro-parasites et la reproduction directe à l'intérieur de l'hôte est soit absente, soit se produit à faible taux. La réponse immunitaire initiée par ces métazoaires dépend généralement du nombre de parasites dans un hôte, et elle

tend à être de courte durée. Les infections macro-parasitaires ont donc tendance à être de nature persistante, avec des hôtes qui sont sans cesse réinfectés.

Quel que soit le type de parasite, il peut compléter son cycle en changeant d'hôte soit directement (via contact, inhalation, ingestion), soit indirectement via une ou plusieurs espèces d'hôte intermédiaires. De plus, il existe des cas où le parasite peut être transmis à la descendance de l'hôte : on parle alors de transmission verticale. Toutes les autres formes de transmission sont qualifiées de transmission horizontale. Nous ne verrons ici que des parasites à transmission horizontale.

Dans cette thèse, nous considérons des micro-parasites, aussi appelés pathogènes ou microbes. Par la suite, nous emploierons indifféremment les termes parasite, pathogène, microbe et micro-parasite. De plus, nous nous concentrerons sur les micro-parasites qui causent des infections chroniques (ou persistantes), par opposition aux infections aiguës.

Niveaux d'étude des parasites

Les parasites peuvent être combattus à différents niveaux : au niveau moléculaire, au niveau cellulaire, au niveau de l'hôte, au niveau de la population. . . Ainsi, un vaccin agit au niveau intra-hôte en créant une mémoire immunitaire tandis qu'une mise en quarantaine concerne une population. Ces approches à différents niveaux ont des histoires très différentes et certaines stratégies thérapeutiques sont connues depuis l'Antiquité tandis que, par exemple, la naissance de la modélisation en épidémiologie est plus récente (elle est souvent associée à l'article fondateur de [Kermack et McKendrick 1927](#)).

Lorsque des individus interagissent, des processus collectifs émergent. [Van Baalen et Jansen \(2001\)](#) l'expriment en suggérant que dans toute interaction, chaque partenaire a un intérêt privé et partage un « bien commun », qui peut correspondre ou non à un alignement des intérêts (ce qui ouvre la voie à de la coopération ou des conflits). On peut alors étudier le système à différents niveaux : celui d'un individu ou celui d'un ensemble d'individus. Pour les parasites, ceci est important car l'émergence de phénomènes de socialité (notamment de la coopération entre micro-organismes partageant un même hôte) crée des niveaux de sélection distincts (pour une revue récente sur la socialité chez les micro-organismes, voir [West et al. 2006](#)). Ceci a des implications en termes de traitement, comme le notent [André et Godelle \(2005\)](#) pour les bactéries. Ils distinguent deux possibilités de traitements : soit tenter de détruire les bactéries une par une (ce qui correspond aux traitements antibiotiques), soit tenter de désorganiser les traits sociaux des microbes.

Si la question de la multiplicité des niveaux d'étude est si importante, c'est que des conflits peuvent naître entre niveaux. Un cas connu est celui de « l'immunité de groupe » ([Hamilton 1971](#)). Cette immunité vient du fait qu'un individu dont tous les voisins sont vaccinés, est indirectement protégé, même sans être vacciné (pour plus de détail, voir [Anderson et May 1991](#)). Sachant que certains vaccins présentent des risques pour l'hôte, un « tricheur » pourrait avoir intérêt à ne pas se faire vacciner et à profiter de la protection octroyée par ses voisins vaccinés.

Toutes les approches qui permettent de lutter contre les parasites à différents niveaux doivent être développées, car une politique sanitaire efficace a besoin d'intégrer l'ensemble des niveaux d'étude. Nous verrons que ce problème prend encore plus d'acuité lorsque l'on considère l'évolution des parasites car les pressions de sélection aussi s'exercent à différents niveaux (individu, clone d'individu, population hétérogène). De plus, une pressions de sélection à un niveau peut avoir des effets indirects à des niveaux supérieurs ou inférieurs (pour un ouvrage récent sur les niveaux de sélection, voir [Keller 1999](#)).

1.1.2 Les parasites évoluent vite

Premières preuves

Darwin (1859) mentionne plusieurs fois les parasites, que ce soit comme moteur ou comme cible de l'évolution. Il s'agit évidemment pour lui de macro-parasites, tels que le coucou ou les mauvaises herbes. En effet, la mise en évidence de l'évolution des micro-parasites nécessitait plusieurs avancées conceptuelles. La première est réalisée par Pasteur en 1839 quand il remet en cause la génération spontanée et identifie les microbes comme source des maladies. Pourtant, de là à considérer que ces microbes sont soumis à sélection naturelle, le pas n'est pas évident et il semble que jusque dans les années 40, ce soit la vision de Koch qui domine : chaque souche bactérienne est liée à un type d'infection et ces souches sont figées.

Une telle reconnaissance tardive de l'évolution des microbes est surprenante, surtout vu l'enthousiasme soulevé par la théorie de la sélection naturelle de Darwin. Lederberg en 1991 (cité par Mendelsohn 2002) qualifia d'ailleurs de tragédie le fait que les idées de Darwin n'aient pas été associées à celles de Pasteur avant la deuxième moitié du XX^e siècle.

En fait, l'histoire semble moins binaire, comme le suggère Dobzhansky (1951) :

L'occurrence de changements dans les souches bactériennes est connue depuis près d'un demi-siècle, mais leur interprétation avait un parfum lamarckien, comme l'implique l'utilisation des mots « dissociation », « adaptation », « entraînement », etc. Il fallut les analyses brillantes de Luria et Delbrück (1943) et de Demerec et Fano (1945) pour que ce champ s'ouvre à la l'étude génétique.

Une analyse récente de Mendelsohn (2002) fournit un éclairage nouveau sur ce qu'était cette recherche au « parfum lamarckien » (en référence aux théories de Lamarck sur l'hérédité des caractères acquis) et sur les raisons qui font qu'elle est ignorée dans la littérature postérieure à la deuxième guerre mondiale. Selon Mendelsohn, la moitié de la révolution pasteurienne a été ignorée. Dans ses travaux de 1880, Pasteur a mis au point un « virus-vaccins » contre le choléra des poules, a développé le principe de « non-récurrence » (ou immunité acquise) et a identifié les méthodes et « causes » de l'atténuation. De plus, en 1881, Pasteur *et al.* rapportèrent la création d'une souche d'anthrax atténuée et identifièrent une méthode d'augmentation de la virulence. On retient souvent que ces découvertes ont permis l'essor des travaux sur l'immunité et sur la vaccination, mais on oublie qu'elles ont refondé la biologie expérimentale en une science basée sur la *variation* induite expérimentalement.

Loin de la vision classique, Mendelsohn soutient que toute la recherche de la fin du XIX^e siècle n'était pas dominée par le fixisme mais par la variation. Même Koch, replace les micro-organismes dans leur contexte évolutif (mais sans employer ce mot). Comme le résume Mendelsohn :

Ces travaux sur la virulence et les vaccins ont peut-être fait du laboratoire de bactériologie des années 1880 le premier lieu de recherche expérimentale in vitro poussée au niveau cellulaire sur des phénomènes compris comme étant des variations biologiques et des mécanismes évolutifs.

Toutefois, si Koch et Pasteur reconnaissent tous deux l'existence de variations de virulence, ils se refusent à envisager que ces variations puissent engendrer de nouvelles espèces. Ce sont tout au plus des « races » de bactéries qui apparaissent. Ceci peut se comprendre car même atténuées, les souches bactériennes gardent les propriétés de leur espèce. L'immunité acquise en est

une illustration : une souche atténuée peut conférer une immunité contre la souche virulente. De plus, Koch comme Pasteur refusent d'envisager que les modifications de virulence de souches sont héréditaires. En effet, cela aurait favorisé les tenants de la génération spontanée (car le processus de mutation de De Vries était encore inconnu). Il est donc possible de rejoindre Dobzhansky quand il écrit que cette « variation » a ses limites et a des aspects pseudo-lamarckiens.

Pour conclure ce paragraphe, il est intéressant de noter à quel point ces études sur la « variation des bactéries » a été oubliée. Depuis la seconde guerre mondiale, la quasi-totalité des généticiens décrivent la variabilité des micro-organismes comme « *impensable* » avant les années 1940 (avec leurs découvertes en génétique moléculaire). Comme le souligne fortement Mendelsohn : « *Rarement le passé d'une science a été autant écrit par ses successeurs et critiques.* » Toujours selon lui, ceci est un exemple « d'oubli actif », qui a été décrit comme étant essentiel au processus de changement dans la science (Kuhn 1970, cité par Mendelsohn 2002).

Histoire de la prise en compte sanitaire de l'évolution des parasites

La prise en compte sanitaire de l'évolution des parasites est bien postérieure et est liée à la prise en compte des phénomènes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans son livre, Darmon (1999) dresse une histoire de la mise au point des antibiotiques où il rappelle que dès 1877, Pasteur et Joubert découvrent les propriétés antibiotiques de certaines bactéries. Dans un esprit darwiniste, ce phénomène est appelé « *concurrence vitale entre micro-organismes* » ou « *antibiose* ». En 1897, Ernest Duchesne montre dans sa thèse les vertus prophylactiques de la pénicilline mais il faut attendre 1938 pour que René Dubos développe le terme d'antibiotique. En 1926, Flemming est le premier à isoler la pénicilline dont l'utilisation dans des traitements ne commencera qu'en 1943. C'est en 1946 que la pénicilline commence à être produite en masse et il est peut-être significatif que ce soit aussi l'année de la mise en évidence des premières souches résistantes (Palumbi 2001).

Pourtant, les dangers des résistances aux antibiotiques, bien que connus et documentés, seront ignorés jusque dans les années 70. L'optimisme prévaut alors, comme le reflète la déclaration du responsable sanitaire des USA citée en ouverture de cette introduction (page 4). Cet optimisme culmine avec l'éradication de la variole en 1977. Avec du recul, cette insouciance est surprenante car dans le même temps, l'émergence de résistances aux herbicides et aux pesticides était considérée comme un problème majeur en agriculture et était soigneusement étudiée.

Plusieurs facteurs ont conduit à une plus grande prise en considération de la résistance aux antibiotiques (et de l'évolution des parasites en général). Le premier est le ralentissement de la découverte des nouveaux antibiotiques et l'augmentation du nombre de résistances (Palumbi 2001). Le second facteur est l'irruption du SIDA. Le fait qu'une maladie aussi mortelle puisse créer une pandémie a certainement fortement contribué à la chute du dogme optimiste. Cette pandémie marque une rupture conceptuelle dans le rapport entre l'homme et les parasites. Les peurs et les comportements irrationnels observés au début de l'épidémie de SIDA (Fabre 1998) en ont surpris plus d'un, et il n'est pas impossible qu'il nous faille vivre avec comme le suggèrent par exemple les très récentes déclarations du ministre de la santé d'Afrique du Sud qui a conseillé aux patients infectés par le VIH de manger des betteraves, des citrons et de l'ail (BBC News 2006). Aujourd'hui, il y a une prise en compte mondiale du risque de nouvelles maladies et aussi du risque de ré-émergence de maladies qu'on aurait pu penser appartenir au passé, telle que la tuberculose ou même la peste.

En résumé, la prise en compte de l'évolution des parasites est maintenant très répandue, au

moins en ce qui concerne les résistances aux traitements (comme en témoigne un récent rapport de l'OMS de 2001). Le nombre de morts dues aux maladies nosocomiales (Vincent *et al.* 1995) souligne d'ailleurs l'importance de la prise en compte de l'évolution des parasites dans les politiques de santé publique. Il est aussi important de noter que ces phénomènes de résistances aux traitements ne se réduisent pas aux bactéries mais concernent tous les parasites, y compris les virus (pour le VIH, voir la revue de Heeney *et al.* 2006) et les protozoaires (pour *Plasmodium falciparum*, voir la revue de Hyde 2005).

D'autres traits d'histoire de vie peuvent évoluer

On a tendance à se focaliser sur l'évolution des résistances aux traitements, mais tous les autres traits d'histoire de vie des parasites sont à même d'évoluer très rapidement. Et beaucoup de ces traits tels que le taux de reproduction, la virulence, la persistance, la capacité de transmission, les déterminants antigéniques, ont d'importantes implications épidémiologiques et sanitaires.

Une expérience réalisée par Lenski et Travisano (1994) illustre la diversité des traits soumis à la sélection naturelle et la vitesse à laquelle ils peuvent varier. Le protocole en lui-même est on ne peut plus simple : les auteurs ont laissé des bactéries se reproduire pendant 10 000 générations. À partir de mesures de traits phénotypiques, ils montrent que le volume moyen des cellules augmente (tout comme l'écart type des valeurs de volume) et que leur valeur sélective par rapport à la souche initiale augmente. Cette approche a depuis été appliquée à nombre d'organismes et même d'interactions (voir par exemple Gallet *et al.* 2006). Elle permet d'aborder des questions centrales telles que l'origine et le devenir des innovations phénotypiques et génétiques, la répétabilité des processus d'adaptation, ou encore les causes et conséquences de l'unicité des histoires évolutives.

Enfin, il faut noter que même les phénomènes que nous avons regroupés sous l'appellation de résistance aux traitements peuvent avoir des origines très diverses et impliquer différents mécanismes (pour le cas de la résistance aux antibiotiques, voir Baquero et Blázquez 1997). Autrement dit, il existe de nombreux moyens pour un parasite de devenir résistant, et tous ces moyens n'ont pas les mêmes conséquences.

Taux de mutation et taux évolutifs

Darwin a montré que pour qu'un trait soit soumis à la sélection naturelle, il faut que trois conditions soient réunies : variabilité, héritabilité et reproduction différentielle des individus. Le trait évolue alors au cours du temps. Les populations dont les individus ont des descendants plus variables ont toutes les chances d'avoir des taux évolutifs supérieurs aux autres. En effet, plus une descendance est hétérogène, plus il y a des chances qu'un des descendants soit très bien adapté à son environnement. À l'époque de Darwin, les causes de la variabilité étaient inconnues mais la synthèse « néo-darwinienne » des années 1930 a associé la variation au processus de mutation génétique, qui peut être résumé comme une erreur dans la duplication du génome avant la reproduction.

Depuis plusieurs décennies, on sait qu'il existe chez les bactéries des souches dites « mutatrices », qui ont des taux de mutation 10 à 1 000 fois supérieurs aux taux classiques (pour plus de références, se reporter à Taddei *et al.* 1997). Les études indiquent qu'en populations naturelles, leur concentration est d'environ 1 %. Taddei *et al.* (1997) ont montré que ces gènes mutateurs, même très rares dans la population (0,001 %), accélèrent l'adaptation de la population de bactéries.

De nombreux virus ont aussi des taux de mutation très élevés. C'est le cas du virus du SIDA : au sein d'un même individu infecté peuvent émerger des sous-populations virales ayant de fortes différences génétiques. Une telle diversification est observée chez certains patients suivant un traitement anti-rétroviral et qui hébergent des souches ayant différents niveaux de résistance aux traitements (Epstein *et al.* 1991).

Le problème avec les taux de mutation élevés est qu'ils rendent l'unité de sélection plus floue. En effet, la pression de sélection s'exerce-t-elle sur chaque individu ou sur la population totale ? Eigen *et al.* (1989) ont apporté une solution à ce problème en introduisant la notion de « quasi-espèce ». Selon eux, pour les espèces à fort taux de mutation, l'unité de sélection n'est plus l'individu mais plutôt un nuage regroupant la population « sauvage » (c'est-à-dire les individus non mutés) et tous les mutants proches. Comme le souligne Nowak (1992), le fait que ce soit un nuage de mutants qui soit soumis à la sélection naturelle bouleverse quelque peu le schéma classique de l'évolution. Il est important de remarquer qu'avec les quasi-espèces l'évolution du parasite n'est pas forcément rapide : c'est le nuage de mutants qui évolue et il peut changer bien plus lentement que les lignées de parasites qui le constituent.

Pourquoi les parasites évoluent plus vite que leur hôte

En théorie, prédation et parasitisme sont des interactions biotiques assez similaires : toutes deux se classent parmi les relations d'exploitation (l'interaction est positive d'un côté et négative de l'autre). Et pourtant, les parasites évoluent plus vite que leur hôte (contrairement aux prédateurs). Ceci peut s'expliquer par plusieurs particularités. D'abord, les parasites ont le plus souvent un temps de génération très court par rapport à celui de leur hôte : une bactérie peut se reproduire un million de fois pendant la durée de vie d'un homme. Deuxièmement, les tailles de population sont immenses. Chaque être humain abrite environ 10^{14} bactéries dans son intestin, c'est-à-dire 10 fois plus que de cellules à lui ($6 \cdot 10^{13}$ environ). Même si les mutations sont rares (classiquement, la probabilité de mutation est estimée voisine de 10^{-6}), dans de telles populations, il y a toujours un millier de mutants (sans parler du rôle potentiel de mutateurs tel qu'on l'a évoqué ci-dessus).

En écologie et en évolution, Price a été l'un des premiers à insister sur la nécessité d'une prise en compte spécifique du parasitisme parmi les autres interactions biotiques. Poulin (1995) suggère aussi que le parasitisme ayant évolué plusieurs fois indépendamment dans différentes lignées, il devrait être possible de définir des particularités générales des traits d'histoire de vie des parasites. Price (1977) définit en effet plusieurs caractéristiques des parasites (petite taille, cycles de vie courts, espèces très spécialisées, ressources peu prévisibles, grandes fluctuations des tailles de populations, répartition en parcelles des hôtes, populations très isolées et forts taux évolutifs), mais il pourrait y en avoir d'autres. À partir de ces caractéristiques générales, il développe cinq concepts qui différencient les parasites des prédateurs :

1. *Les parasites sont adaptés pour exploiter des environnements petits et discontinus.*
2. *Les parasites représentent un extrême en terme d'exploitation d'environnement de forte granularité¹.*
3. *Leurs taux d'évolution et de spéciation sont élevés.*

¹La granularité est la taille des composante de base d'un système. En épidémiologie, ce sont les hôtes.

4. *La radiation adaptative est considérable et son degré de développement dans chaque taxon dépend a) de la diversité des hôtes, b) de la taille de la cible de l'hôte, c) du temps évolutif disponible, d) de la pression de sélection pour les modifications coévolutives et e) de la mobilité des hôtes.*
5. *Les types de spéciations autres que celles due à l'isolement géographique sont au moins aussi importants que la spéciation allopatrique.*

En particulier, les concepts 1 et 2 impliquent un environnement qui favorise des périodes de reproduction rapide. Cela va de pair avec l'évolution de stades asexués et des temps de génération très courts, qui en retour peuvent entraîner d'énormes variations de tailles de populations et des différenciations rapides de populations.

L'hôte aussi évolue, mais le plus souvent beaucoup moins vite. S'il y a une « course aux armements » entre le parasite et son (ou ses) hôte(s) (Haldane 1949, Dawkins et Krebs 1979), elle est asymétrique, ce qui peut avoir des conséquences pour les stratégies qui sont sélectionnées. Par exemple, un des résultats de cette asymétrie est que les parasites ont toujours un avantage intrinsèque pour échapper à toute forme de résistance que les hôtes peuvent développer. D'une certaine manière, les parasites sont comme l'Hydre de la mythologie grecque : un monstre à plusieurs têtes qui repoussait aussi souvent qu'on les lui coupait (cf. annexe A.2).

La prise en compte des réponses évolutives des parasites aux nouvelles thérapies a récemment reçu plus d'attention. Les efforts pour inclure des idées d'évolution dans des politiques sanitaires renvoient à ce qu'on appelle la « médecine darwinienne ».

1.1.3 La médecine darwinienne

« Avoir un pas d'avance sur la maladie »

La théorie de la médecine darwinienne a été formalisée récemment par Williams et Nesse (1991). L'idée centrale consiste à utiliser les principes de la sélection naturelle pour comprendre et lutter contre des maladies (infectieuses ou non). C'est une extension du programme adaptationniste (fortement critiqué par Gould et Lewontin 1979), qui consiste selon Williams et Nesse, « lorsque l'on est confronté à un phénomène biologique, à essayer de l'expliquer en termes d'adaptation par sélection naturelle » (pour une revue complète, voir Maynard Smith 1978).

Williams et Nesse identifient quatre champs d'applications possibles pour la médecine darwinienne : les infections, les blessures, les facteurs génétiques et les maladies dues à des environnements qu'ils qualifient d'anormaux. La dimension qui nous intéresse ici concerne la lutte contre les maladies infectieuses. Dans une optique de médecine darwinienne, une infection n'est pas simplement une rencontre accidentelle entre un hôte et son parasite mais est le résultat d'une véritable bataille évolutive. Et cette bataille affecte tous les traits d'histoire de vie des parasites et des hôtes.

Williams et Nesse soutiennent que ne pas prendre en compte l'évolution, c'est avoir toujours un temps de retard sur les parasites. La lutte contre les parasites peut se servir de la théorie de l'évolution de plusieurs manières, comme le suggère Ewald (1994). En anticipant l'évolution des parasites on peut éviter de prendre des mesures sanitaires qui sélectionneraient des souches plus virulentes. De plus, on peut aussi envisager des mesures sélectionnant des parasites *moins* virulents. Enfin, Dieckmann (2002) propose même d'utiliser les apports du phénomène appelé « suicide évolutif »

pour lutter contre les parasites. En effet, des auteurs ont montré que l'attracteur évolutif d'une population peut correspondre à des valeurs de traits qui ne sont pas viables (Matsuda et Abrams 1994, Ferrière 2000). Par exemple, dans un modèle spatialisé, Le Gaillard *et al.* (2003) montrent que dans certains cas les pressions de sélection peuvent faire évoluer une population altruiste vers moins de coopération, ce qui à terme aboutit à la disparition de la population. Concernant les parasites, l'idée est de modifier les pressions de sélection afin de faire évoluer leurs populations vers l'extinction.

Stearns et Ebert (2001) ont fait le point sur les avancées en médecine darwinienne. En dix ans, les objectifs ont un peu changé et certains domaines se sont révélés plus riches que d'autres. Stearns et Ebert passent aussi en revue quatre critères distincts (mais non exclusifs) qui permettent de considérer un changement observé comme étant une adaptation (et donc pour lequel la médecine darwinienne peut s'appliquer) :

- le critère de sélection : si on observe une variation d'un trait héritable qui affecte le succès reproducteur, alors la variation du trait est une adaptation
- le critère de perturbation : il consiste à utiliser des méthodes (mutation, transgénèse, hormones,...) pour perturber le phénotype de son état optimal et à montrer ensuite, avec les contrôles appropriés, que la valeur sélective des phénotypes perturbés a diminué
- le critère fonctionnel : certains définissent une adaptation comme un changement de phénotype qui se produit en réponse à un signal environnemental et qui augmente la croissance, la survie ou la reproduction
- le critère architectural : certains identifient une adaptation par sa complexité et sa ressemblance avec un objet qu'un ingénieur pourrait dessiner.

Si certains de ces critères paraissent peu évidents, la réponse de Stearns et Ebert aux critiques de Gould et Lewontin (1979) sur le programme adaptationniste l'est davantage :

Il n'y a pas de problème en principe avec les affirmations d'adaptation. Les problèmes apparaissent quand de telles affirmations ne sont pas soutenues par des preuves convaincantes, quand les alternatives plausibles n'ont pas été examinées et rejetées.

Cependant, la médecine darwinienne est encore controversée sur un point : la manière dont elle inclut l'évolution de l'homme. D'après Stearns (1999), une des raisons pour lesquelles la médecine devrait prendre en compte l'évolution est que :

Les comportements sexuels humains, la reproduction et l'assurance de la parentalité sont affectés par des forces évolutives, avec souvent des conséquences au niveau du bien-être des fils au détriment des filles. Certaines des causes de l'abandon et de la maltraitance des enfants sont évolutives. Comprendre pourquoi de telles choses arrivent devrait aider à les empêcher (Chapitres 8, 9 et 10).

Le fait d'écrire que la théorie de l'évolution est en mesure d'expliquer des phénomènes aussi complexes que les relations parents-enfants semble exagéré. Cette position renvoie au débat intense et passionné des années 80 autour de la « sociobiologie humaine », qui a concerné aussi bien les sciences de la vie que les sciences humaines et sociales. La sociobiologie, inaugurée par le livre de Wilson (1975), a pour but d'expliquer les phénomènes sociaux par des approches biologiques (notamment d'expliquer leur évolution dans une perspective néo-darwinienne). L'origine de l'intensité du débat sur la sociobiologie humaine est double. Premièrement il y eut une forte réaction des sociologues car les sociobiologistes prétendaient réduire la sociologie à une simple branche de la biologie (Guillo 2000). Deuxièmement, cette discipline fut accusée d'être une résurgence du

« darwinisme social », théorie selon laquelle le conflit et la survie du plus apte constituent les véritables fondations de la vie sociale humaine (Gouyon *et al.* 1997). Très tôt, une ligne de rupture se crée entre Wilson et ses partisans, tenants d'une vision globale de la sociobiologie, pour qui les applications à l'homme ne demandent que des ajustements théoriques minimales (Wilson 1978), et ceux qui soutiennent que les sociétés humaines sont énormément plus complexes (Sahlins 1976, Gould 1981, Lewontin *et al.* 1984 cités par Nielsen 1994).

Sans rentrer dans tous les détails de ce débat compliqué (pour une revue qui résume bien 25 ans de débats, voir Yudell et DeSalle 2000), on peut cependant affirmer qu'incorporer l'évolution humaine dans une perspective de médecine darwinienne est problématique. En effet, prétendre « guérir » des traits phénotypiques « délétères », cela nous rapproche dangereusement de l'eugénisme.

Dérives eugénistes

Dans leur revue, Williams et Nesse (1991) se demandent pourquoi la théorie de l'évolution n'a pas été utilisée plus tôt en médecine. Il est d'ailleurs frappant de constater à quel point les conséquences sanitaires de l'évolution des parasites sont sous-estimées dans la littérature postérieure à Darwin. Williams et Nesse proposent deux facteurs d'explication : ces théories seraient apparues dans un contexte de positivisme logique (qui rendait les arguments adaptationnistes suspects) et il y aurait aussi une lenteur des évolutionnistes à produire des théories. Certes, ces facteurs ont pu jouer, mais il est en un autre qui est complètement passé sous silence alors qu'il semble être le plus important. Si l'application de la théorie de la sélection naturelle à la médecine a été si lente, c'est sans aucun doute une conséquence de l'eugénisme du début du siècle.

L'application de la théorie de la sélection naturelle à l'homme a conduit à des dérives souvent oubliées aujourd'hui : stérilisation des handicapés, des homosexuels, des pauvres et autres « déviants » aux USA, dans les pays scandinaves allant jusqu'à l'extermination physique dans l'Allemagne nazie (pour plus de détails, on peut se référer à Pichot 1995, Gouyon *et al.* 1997). On comprend que des théories telle que la médecine darwinienne, qui englobe l'évolution humaine, aient eu du mal à percer.

Les réponses humaines aux parasites sont plastiques (via l'immunité acquise notamment) et ne sont pas transmises à la descendance. Certes certains effecteurs de l'immunité acquise sont un peu héréditaires (on retrouve des anticorps maternels dans les œufs), mais cela ne dispense pas les descendants de devoir acquérir de nouveau cette immunité. Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'étude des protéines CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) révèle des changements rapides au cours des générations. Autrement dit, les enfants tendent à différer de leurs parents. Cette variation rapide a été interprétée par de nombreux auteurs comme un moyen de mieux résister aux parasites, dans une vision de « Reine rouge » (Van Valen 1973), et pourrait être une des raisons du maintien de la reproduction sexuée (Hamilton 1980, Hamilton *et al.* 1990).

Si appliquer les idées de sélection naturelle à l'homme pose de sérieux problèmes éthiques, on peut néanmoins remarquer que les critères nécessaires à la sélection naturelle pourraient s'appliquer aux politiques globales de lutte contre les maladies infectieuses. Prenons l'exemple des stratégies élaborées par l'OMS : chaque année de nouveaux rapports sont publiés (variabilité), qui reprennent des idées antérieures (héritabilité) et ces stratégies sanitaires sont conservées en fonction de leur efficacité (reproduction différentielle). On peut donc considérer que des choix importants, tels que la prescription d'antibiotiques, peuvent affecter l'évolution des parasites.

L'exemple des antibiotiques

Une étude récente fournit un support idéal pour illustrer le potentiel de la médecine darwinienne. On sait depuis des années que les bactéries peuvent atteindre très rapidement des niveaux élevés de résistance aux antibiotiques (voir la revue de [Baquero et Blázquez 1997](#)). Récemment, dans un travail de très grande envergure, [Goossens et al. \(2005\)](#) ont mis en relation la proportion de souches de *Pneumonia* résistantes à la pénicilline dans les hôpitaux de pays européens et la quantité d'antibiotiques prescrite en moyenne par habitant dans le même pays. La régression est nette : en bas à gauche on trouve les pays comme les Pays-Bas qui prescrivent très peu d'antibiotiques et où seules 2 à 3 % des souches observées sont résistantes. En haut à droite, on trouve la France où les doses prescrites sont 4 fois plus élevées et où la proportion de souches résistantes avoisine les 50 %.

Certes, on pourrait rétorquer que cette étude ne prouve l'émergence de résistances « que » dans les hôpitaux. Cependant, comme le fait remarquer [O'Brien \(2002\)](#), l'utilisation d'antibiotiques à un endroit donné peut augmenter la résistance à n'importe quel antibiotique n'importe où ailleurs. Ceci est dû au fait qu'une résistance, une fois apparue dans une population bactérienne, se transmet très vite via les interconnexions entre bactéries commensales, environnementales et pathogènes. Le même article rappelle d'ailleurs qu'on peut établir des liens de parenté entre différentes souches résistantes. Ces études montrent clairement la nécessité de la prise en compte de l'évolution dans la gestion des politiques de santé publique.

Jusqu'ici nous nous sommes principalement concentrés sur un trait très particulier des parasites : la résistance aux traitements. Pourtant, on l'a vu, plusieurs traits d'histoire de vie des parasites évoluent et beaucoup méritent d'être pris en compte. Parmi eux, celui qui a sans conteste conduit au plus de développements théoriques et empiriques est la virulence (pour avoir un aperçu de la multitude d'approches, se référer à [Dieckmann et al. 2002](#)). Ce travail de thèse est centré sur l'évolution de la virulence qui pourrait avoir des implications profondes en termes de politiques sanitaires.

1.2 Modélisation de l'évolution de la virulence

1.2.1 Qu'est ce que la virulence ?

Nous l'avons vu, la virulence était au cœur des travaux de Pasteur. Pourtant à cette époque le concept de virulence était purement opérationnel : « *les souches virulentes tuaient, les souches atténuées non* » ([Mendelsohn 2002](#)). Selon [Mendelsohn](#), cela explique la rareté des théories sur la virulence par contraste avec le foisonnement de celles sur l'immunité.

Le terme de virulence s'est répandu dans différentes communautés scientifiques ce qui a conduit à des définitions différentes, parfois contradictoires ([Gandon et al. 2002](#)). En biologie végétale, par exemple, c'est le plus souvent un caractère binaire qui reflète la possibilité ou non d'infecter une plante. Dans les études concernant les parasitoïdes (qui tuent toujours leur hôte), la virulence est la capacité du parasitoïde à contourner les défenses immunitaires de l'hôte et à se développer. Parfois encore, la virulence désigne le nombre d'hôtes différents qu'un parasite peut infecter ([Frank 1993](#)). En épidémiologie, la virulence fait référence à la mortalité induite par la maladie ([Anderson et May 1982](#)).

La mesure idéale de virulence serait la diminution de la valeur sélective de l'hôte induite par le parasite (Ewald 1994, Read 1994, Bull 1994, Ebert et Herre 1996, Ganusov 2003). Ceci permettrait d'incorporer des effets tels que la stérilisation et d'autres effets sous-létaux sur les traits d'histoire de vie (O'Keefe et Antonovics 2002, Jensen *et al.* 2006, Bonds 2006). Pour une discussion plus approfondie, on peut se référer à Bull (1994), Read (1994), Casadevall et Pirofski (1999), Poulin et Combes (1999) et Day (2002). Dans cette thèse, nous définirons la virulence comme étant la mortalité de l'hôte induite par le parasite.

Un trait tel que la virulence ne dépend pas uniquement du parasite mais résulte d'une interaction entre le parasite et son hôte (Ebert et Hamilton 1996, Woolhouse *et al.* 2002, Lambrechts *et al.* 2006). Selon l'état des défenses immunologiques de l'hôte, on peut passer d'une mortalité élevée à une mortalité nulle. Le paludisme fournit un exemple parlant. Dans une région d'Afrique donnée, une infection simple par *Plasmodium falciparum* induit une mortalité relativement faible chez les adultes habitant la région. En revanche, pour les enfants ou les immigrants, le taux de mortalité est nettement plus élevé car ils n'ont pas d'immunité acquise. Une telle résistance au paludisme est limitée dans le temps et on estime qu'en moins d'une année, l'absence d'infection peut entraîner une perte de l'immunité (sur les questions d'immunité et de paludisme, voir la revue de Carter et Mendis 2002). Ainsi, non seulement il faut prendre en compte la nature de l'interaction hôte-parasite pour définir la virulence, mais en plus il faut être conscient que les caractéristiques de l'hôte et du parasite sont dynamiques et peuvent changer au cours du temps.

Une implication directe de cette interaction hôte-parasite est qu'il est très difficile d'évaluer la virulence des populations naturelles de parasites, car il est impossible de savoir si de fortes charges parasitaires sont le résultat ou la conséquence d'une faible valeur sélective de l'hôte (Read 1994). C'est pourquoi les études expérimentales sont si importantes pour comprendre l'évolution de la virulence.

1.2.2 « Sagesse traditionnelle »

La théorie qu'Anderson et May (1982) appellent « sagesse traditionnelle » est apparue au début du siècle (voir par exemple Smith 1904, 1921). Elle prédit qu'avec le temps les interactions hôte-parasite doivent évoluer vers une virulence nulle. Cette théorie transparaît déjà dans la définition de van Beneden (1875) citée page 5 : pour lui, un parasite ne devrait pas tuer son hôte. Ceci conduit à l'idée que si un parasite nuit à son hôte, c'est parce que l'interaction entre les deux espèces est trop récente, comme le suggère Smith (1921) :

[...] les phénomènes auxquels s'intéressent principalement les sciences médicales, autrement dit ceux des maladies, sont simplement un épiphénomène d'un parasitisme en évolution, un sous-produit qui tend à diminuer et à disparaître au fur et à mesure que le parasitisme approche d'une stabilité biologique ou équilibre.

Une explication possible de la sagesse traditionnelle est que cette théorie a émergé avant l'avènement de l'épidémiologie. Avant la première guerre mondiale, les maladies étaient imputées soit à des souches très virulentes, soit à une faiblesse particulière de l'hôte, mais pas à des épidémies (Mendelsohn 1998). Dans ce contexte, Smith (1904) écrivait :

Il y aura donc une sélection en faveur des variétés qui végètent [dans l'hôte] alors qu'elles pourraient s'échapper. Les variétés survivantes perdront graduellement leurs capacités invasives très virulentes et s'adapteront d'elles-mêmes plus précisément aux

conditions environnant l'invasion et l'échappement. Que de tels processus de sélection se soient déroulés par le passé semble l'explication la plus évidente à la mortalité relativement faible des maladies infectieuses.

Cette citation illustre à quel point avant 1918 les parasites n'étaient pas perçus comme une menace majeure. Mendelsohn (1998) montre comment les maladies qui survinrent après la guerre (et notamment la pandémie de grippe espagnole) révolutionnèrent l'épidémiologie bactérienne. Primo il y eut un changement au niveau des manifestations des maladies à cause du remplacement de maladies exotiques (choléra, peste, fièvre jaune) par des épidémies venues de l'intérieur (méningite, poliomyélite et grippe). Secundo il y eut un changement d'importance avec une nouvelle prise en compte de la complexité des maladies. En bref, on peut dire que l'épidémiologie, de mono-causale est devenue multi-causale (en prenant en compte parasites, hôtes et environnement).

Comme le souligne Read (1994), les nombreuses observations qui confirment que des associations hôte-parasite récentes sont plus virulentes soutiennent la théorie de la sagesse traditionnelle. Il cite ainsi les cas des virus causant des fièvres hémorragiques, du paludisme aviaire, ou des espèces de Trypanosome, qui tous sont fréquemment moins virulents dans les hôtes de leur espèce d'origine que dans leurs nouveaux hôtes (mais ce n'est pas toujours le cas, comme le montre Ebert 1994). Le problème est que ces observations ne parviennent pas à montrer que la réciproque est vraie, c'est-à-dire que de vieilles associations hôte-parasite sont moins virulentes (Toft et Karter 1990, Read 1994).

L'idée sous-jacente de la sagesse traditionnelle est que la virulence est nuisible pour les deux parties, car en diminuant la valeur sélective de son hôte, le parasite nuit à son propre succès reproducteur. À partir d'un modèle épidémiologique de base, Anderson et May (1982) montrent que le succès reproducteur d'un parasite (souvent appelé « taux de reproduction de base » et noté R_0) est une fonction de la mortalité naturelle de l'hôte (μ), du taux de transmission du parasite (β), de sa virulence (α), du taux de guérison des hôtes (ν) et du nombre d'individus sains dans la population (S). En épidémiologie, ce R_0 correspond au nombre de nouvelles infections qu'engendre un individu infecté et il s'écrit

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \nu + \alpha} S \quad (1.1)$$

Cette expression est aussi le produit de l'efficacité de transmission (βS) et de la durée de l'infection ($(\mu + \nu + \alpha)^{-1}$).

Du point de vue de l'hôte, la composante de transmission n'a pas d'importance mais la durée de l'infection, elle, est une composante vitale du succès reproducteur car elle correspond à la survie prévue. La virulence affecte donc négativement l'hôte et le parasite.

Selon la théorie évolutionniste classique, le génotype sélectionné est celui qui produit le plus de descendants. Pour les parasites, la souche sélectionnée est celle qui infecte le plus de nouveaux hôtes. Le « but » d'un parasite est donc de maximiser son R_0 . Si les contraintes évolutives le permettent, on s'attend à ce que le taux de transmission (β) augmente et à ce que virulence (α) et taux de guérison (ν) diminuent. Autrement dit, pour le parasite, une virulence optimale est une virulence nulle.

1.2.3 Compromis évolutif entre transmission et virulence

Il existe peu de données fossiles de parasites, mais certaines études suggèrent que pour certains parasites, la virulence ne s'est pas atténuée au cours des siècles. Ainsi, dans une revue sur l'histoire de la tuberculose, [Manchester \(1984\)](#) indique qu'on a retrouvé des statuettes égyptiennes datant de 3700 av. J.-C. et représentant des malades avec des cyphoses anguleuses, caractéristiques de la tuberculose vertébrale. La tuberculose semble donc avoir conservé sa virulence au cours des 60 derniers siècles. Encore plus marquant est l'exemple des parasites nématodes des mouches du figuier qui semblent avoir vu leur virulence *augmenter* au cours des millénaires ([Poinar Jr. et Herre 1991](#), [Herre 1993](#)).

Bien qu'il ne l'ait pas remise en cause, [Smith \(1921\)](#) exposait déjà une des faiblesses théoriques de la sagesse traditionnelle quand il écrivait que : « *Nous n'avons aucun moyen de savoir à quelle vitesse progresse cette évolution [vers l'avirulence]* ». [Ball \(1943\)](#) fut un des premiers à attaquer l'idée que les parasites évoluent vers l'avirulence. Pour cela, il se base sur de nombreux exemples d'interactions hôte-parasite de longue durée et néanmoins virulentes. Cependant, faute d'explication alternative, sa critique (justifiée) débouche sur une conclusion on ne peut plus évasive, comme en témoigne la fin de son article :

Peut-être qu'en tant que biologistes nous pouvons tous nous mettre d'accord sur un aspect de la nature, qui est sa grande diversité. Même un parasite peut choisir le cours d'une destinée évidente et trouver l'agressivité plus attrayante et plus précieuse qu'une existence de paix et de symbiose.

En 1982, [Anderson et May](#) poussent la critique de la sagesse traditionnelle encore plus loin en suggérant que transmission et virulence sont liées par une relation de compromis évolutif (« *trade-off* » en anglais). Ils s'appuient sur des observations de terrain qui tendent à montrer que la virulence et la transmission sont corrélées. Ainsi, pour beaucoup de parasites, une faible virulence va souvent de pair avec une faible transmission. Ils citent aussi des exemples de fortes virulences associées à des taux de transmission élevés, comme pour la peste des souris (*Pasteurella muris*). Enfin, toujours selon eux, la complexité du système immunitaire des Vertébrés serait une des raisons de penser que les parasites ont toujours été virulents.

Pour résumer, selon [Anderson et May](#), un parasite ne peut pas se transmettre davantage sans dans le même temps raccourcir la durée de l'infection. Les conséquences évolutives peuvent être étudiées en introduisant un lien entre virulence (α) et transmission (β) dans l'équation de la valeur sélective du parasite :

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)}{\mu + \nu + \alpha} S \quad (1.2)$$

En fait, [Anderson et May](#) proposent un lien entre transmission et guérison, ce qui impliquerait d'écrire $\beta(\nu)$ dans l'équation 1.2. Cependant, c'est le compromis entre transmission et virulence qui s'est finalement imposé pour des raisons que nous verrons dans la partie 1.2.5.

Comme le montrent [Van Baalen et Sabelis \(1995a\)](#), si on connaît la relation de compromis entre transmission et virulence, une approche géométrique simple permet de déterminer quelle est la virulence optimale. En effet, quand on trace la courbe paramétrique $(\mu + \nu + \alpha, \beta(\alpha))$, la valeur de virulence qui maximise le R_0 (et que l'on note α^*) correspond à l'abscisse où la tangente à l'origine coupe la courbe.

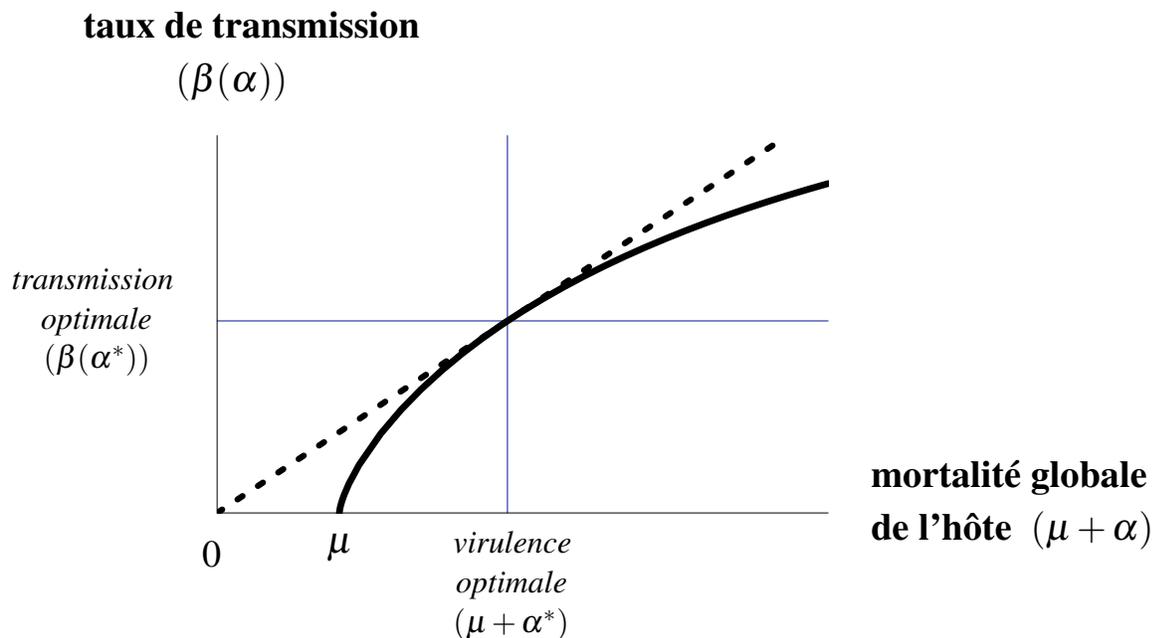


FIG. 1.1 – Courbe de compromis évolutif entre la transmission (β) et la virulence (α).

Les seules valeurs de couples (α, β) que le parasite peut prendre sont celles sur la courbe de compromis. Le niveau de virulence optimal (α^) est donné par l'intersection entre la courbe et la tangente à l'origine (en pointillés). Ici, on a choisi un taux de guérison (ν) constant qui est intégré dans la constante de mortalité de base de l'hôte (μ).*

La relation entre transmission et virulence est souvent appelée courbe de compromis évolutif et sa forme détermine le niveau optimal de virulence (et même à quelles conditions un tel optimum existe). Si la courbe est convexe (comme sur la figure 1.2.3), alors il existe une virulence optimale intermédiaire. En revanche, si la relation est linéaire (c'est-à-dire si $\alpha = \text{constante} \cdot \beta$), c'est une virulence infinie qui est sélectionnée (Van Baalen et Sabelis 1995a).

Bases génétiques de la virulence

Il existe beaucoup de preuves quant aux bases génétiques de l'adaptation des parasites. Par exemple les phylogénies moléculaires montrent que certaines espèces de parasites ont acquis des traits leur permettant d'exploiter l'hôte (des « facteurs de virulence ») de manière graduelle (Stearns et Ebert 2001). Cela suggère que les parasites suivent une évolution adaptative.

Sabelis et Metz (2002) passent en revue les sources génétiques de variation de la virulence. Ils discutent plusieurs exemples où les changements de virulence proviennent de mutations ponctuelles. Ces gènes codent le plus souvent des protéines qui aident à contourner les défenses de l'hôte. Ceci conduit Sabelis et Metz à suggérer que les bactéries mutatrices jouent un rôle important dans l'adaptation des souches à de nouveaux hôtes. Ils citent aussi d'autres types de variations de virulence qui sont dues à de la recombinaison entre différentes souches ou espèces de pathogènes. Les cas de fortes virulence après changement d'hôte, l'inquiétude principale pour ce qui est du virus de grippe aviaire, font partie de cette catégorie.

Pourtant, comme le notent Poulin et Combes (1999), la plupart des parasites n'ont pas d'intérêt

TAB. 1.2 – Virulence prévue en fonction du type d'interaction entre l'hôte et le parasite, d'après Ewald (1983,1994).

Interaction hôte-parasite	Exemple	Virulence prévue
transmission indirecte (via un vecteur animal)	paludisme	élevée pour l'hôte (faible pour le vecteur)
transmission via l'eau	choléra	très élevée
transmission par vecteurs culturels (personnels de soins)	bactéries dans les hôpitaux	élevée
nombre d'échanges élevés	forte urbanisation	élevées
transmission verticale (parents à descendants)	phages	faible

à nuire à leur hôte et il est assez délicat de parler de « gènes de virulence ». Il ne faut donc pas perdre de vue que la virulence résulte d'un dégât collatéral que le parasite a intérêt à minimiser. Cette mortalité est néanmoins sujette à sélection et peut évoluer vers des niveaux évolutivement stables.

1.2.4 Virulence et type d'interaction hôte-parasite

En se basant sur une étude comparative de nombreuses associations hôte-parasite, Ewald (1983) a montré que le niveau de virulence dépend du type d'interaction (*cf.* le tableau 1.2.4). L'idée sous-jacente est que si un parasite ménage son hôte, c'est uniquement pour être sûr de pouvoir infecter de nouveaux hôtes. Le corollaire est que si un des hôtes du parasite intervient peu dans la phase de transmission, le parasite peut se permettre de l'exploiter intensivement. Dans un livre plus récent, Ewald (1994) va plus loin en suggérant que si les contacts entre hôtes augmentent, le parasite peut se permettre d'être plus virulent car il est quasiment sûr d'être transmis.

Certains de ces points ont été critiqués depuis. C'est le cas par exemple de l'idée que diminuer le nombre d'hôtes potentiels pour le parasite l'oblige à épargner son hôte plus longtemps et donc sélectionne des virulences plus faibles. En effet, augmenter le nombre d'hôtes susceptibles n'influence en rien la relation entre transmission et virulence (Van Baalen et Sabelis 1995c) : c'est toujours la même stratégie d'exploitation de l'hôte qui permet de maximiser la transmission tout en minimisant la virulence. Autrement dit, le fait qu'il y ait plus d'hôtes à infecter dans la population ne modifie pas la stratégie intra-hôte optimale du parasite.

Cependant, un modèle épidémiologique plus complet prenant en compte les infections multiples (c'est-à-dire le fait qu'un hôte puisse être infecté par plus d'un parasite à la fois), aboutit à des résultats différents. Si les souches les plus virulentes sont aussi les plus favorisées dans la compétition intra-hôte (ce qui est probable si virulence et taux de croissance des parasites sont liés), alors on s'attend à ce que la virulence augmente en cas d'infections multiples (Nowak et May 1994, Van Baalen et Sabelis 1995a). Dans ce cas seulement, diminuer le taux de transmission diminue l'incidence des infections multiples, ce qui aboutit à diminuer la virulence (Van Baalen et Sabelis 1995c).

Gandon et Michalakis (2002) et Van Baalen (2002) notent aussi que les effets à court ou à long terme sur la virulence peuvent être différents. Un des exemples qu'ils utilisent est celui de la prescription d'antibiotiques. À court terme et à une échelle individuelle, cette pratique est positive (elle aide le patient à se défendre contre des bactéries pathogènes). Cependant, à long terme et à plus grande échelle, elle entraîne l'apparition de bactéries résistantes (et peut-être même une hausse globale de la virulence). Une politique sanitaire devrait concilier ces deux effets, c'est-à-dire à soigner les malades tout en évitant des conséquences néfastes pour l'ensemble de la population.

1.2.5 Gestion de la virulence

Évolution de la virulence et passages en série

Les preuves de l'évolution de la virulence sont anciennes. En effet, les travaux de Pasteur que nous avons déjà évoqué, étaient basés sur les variations de virulence de souches, qui selon lui étaient la cause du phénomène d'atténuation.

La virulence peut évoluer très rapidement, comme le prouvent les expériences de passage en série (voir la revue d'Ebert 1998). Ces expériences consistent à infecter un hôte par un parasite, à laisser le parasite se reproduire, puis à le transmettre via un prélèvement depuis l'hôte infecté vers un nouvel hôte. Avec cette opération, la virulence a peu de conséquences pour le parasite car de toutes façons il est transmis. Le parasite a alors intérêt à intensifier son exploitation de l'hôte afin d'augmenter ses chances de transmission. Une des conséquences de ces traitements est qu'en quelques générations on sélectionne des souches atteignant des niveaux de virulence très élevés.

Particularité intéressante : un parasite ayant été changé d'espèce hôte et ayant subi plusieurs passages en série sur ce nouvel hôte a tendance à ne plus être virulent vis à vis de son hôte initial. Cela permet de produire des vaccins à partir de souches atténuées (Pasteur *et al.* 1881, Ebert 1998). Le problème est qu'une réversion est souvent possible après quelques passages dans l'hôte initial.

Cas de *myxoma* et du lapin en Australie

Un exemple connu d'évolution de la virulence est celui de la myxomatose en Australie (Fenner et Fantini 1999). Cette maladie virale (causée par un poxvirus, *myxoma*) touche principalement les lapins pour qui elle est très souvent mortelle. En 1950, une souche d'Amérique du Sud fut introduite en Australie dans une optique de lutte biologique. Il s'agissait de faire diminuer la grande population de lapins européens *Oryctolagus cuniculus*, qui avaient envahi le pays depuis qu'en 1867 huit lapins s'étaient échappés d'une propriété (il y avait environ un demi-million de lapins en Australie en 1950). On estime que 90 % des lapins furent touchés dans les régions où les lapins infectés par le virus furent relâchés. Cette souche de *myxoma* (de type I) était très virulente : plus de 99 % des individus infectés mourraient et ce en moins de 13 jours.

Cependant, dès l'année suivante, la myxomatose ne tuait plus « que » 90 % des individus infectés et sept ans plus tard moins de 30 %. Cela s'explique par l'apparition d'autres types de souches moins virulentes. Par exemple la souche III tue 70 à 90 % des individus infectés en 17 à 28 jours. Les approches génétiques permettent de voir que la souche initiale de type I a été remplacée par la souche III dans les années 60 et que des souches IV et V (encore moins virulentes) sont apparues dans les années 70 (Dwyer *et al.* 1990).

Évidemment, la changement de dominance de souche ne suffit pas à expliquer les variations de

mortalité observées. L'évolution de l'hôte doit aussi être prise en compte, surtout vu les forts taux de mortalité induite. Les lapins, qui n'étaient pas du tout résistants lors de leur premier contact avec le virus, ont rapidement développé des mécanismes d'immunité.

Dans ce cas précis, [Sabelis et Metz \(2002\)](#) ont recensé jusqu'à sept explications plausibles de la variation de virulence. Ceci illustre les problèmes d'interprétation des données obtenues *in vivo*.

Rediriger la virulence

La virulence est un trait qu'il est possible de suivre dans une optique de médecine darwinienne. En effet, ce caractère phénotypique a des bases génétiques, il est donc soumis à la sélection naturelle. De plus, la virulence évolue vite, ce qui permet des applications à moyen terme.

Pourquoi suivre ce trait plutôt qu'un autre ? La principale raison est que *in fine*, ce qui nous intéresse, c'est de limiter la virulence des parasites. Un parasite quasi-avirulent, c'est-à-dire qui n'aurait pratiquement aucun effet délétère pour son hôte, ne mériterait même plus le nom de « parasite ». Autrement dit, un des fils directeurs quand on étudie l'évolution de la virulence est : « Peut-on créer des conditions qui fassent évoluer les parasites humains vers moins de virulence ? » [Ewald \(1996\)](#) suggère une autre raison d'étudier la virulence des parasites. En effet, en comprenant les mécanismes via lesquels évolue la virulence, on est en mesure de prévoir quelles sont les parasites aujourd'hui bénins qui risquent de devenir les fléaux de demain. [Ewald](#) propose donc de surveiller particulièrement les parasites humains transmis par des vecteurs ou par l'eau et ceux transmis dans les hôpitaux.

La gestion de la virulence ne concerne pas seulement les parasites humains. La récente prise de conscience de la crise de la biodiversité a fait de la sauvegarde des espèces menacées une priorité. Ces populations étant souvent très fragiles, diminuer la virulence de leurs pathogènes est un moyen de les protéger sans les manipuler directement (pour plus de précisions sur la gestion de la virulence dans les populations sauvages, voir [De Leo et Dobson 2002](#)). Les mêmes questions se posent aussi pour les vétérinaires ([de Jong et Janss 2002](#)) ou pour les botanistes ([Jarosz 2002](#)).

Enfin, pour citer un exemple où le but recherché est *l'augmentation* de la virulence, nous évoquerons brièvement le cas de la lutte biologique, qui est particulièrement intéressant car les ravageurs ont tendance à évoluer aussi vite que leurs parasites. Autrement dit, c'est un cas de co-évolution au sens strict. L'étude de l'évolution de la virulence est alors importante à double titre : primo car le parasite peut devenir trop bénin pour être efficace, secundo parce que le ravageur peut devenir résistant. Ces deux éventualités ont été observées dans le cas déjà évoqué de la co-évolution entre le virus *myxoma* et le lapin en Australie ([Fenner et Fantini 1999](#)). Là où la théorie peut être enrichissante, c'est que, comme le montrent [Elliot et al. \(2002\)](#), une virulence très élevée n'est pas toujours synonyme de meilleur contrôle du ravageur et un parasite hyper-virulent peut ne pas se maintenir dans la population de ravageurs.

[Ewald \(1994\)](#) a fortement défendu l'idée que la médecine devrait prendre en compte l'évolution, ce qui a mené à une discussion profonde quant à la possibilité d'une « gestion de la virulence » ([Dieckmann et al. 2002](#), [Ebert et Bull 2003](#)). Il faut reconnaître que pour le moment, les idées de gestion de la virulence ne sont pas faciles à transcrire en mesures sanitaires et n'ont de ce fait pas conduit à beaucoup d'applications concrètes. Cependant, si faire évoluer les parasites vers des formes moins virulente semble compliqué d'un point de vue pratique, comprendre comment

éviter une évolution vers des formes plus virulente pourrait plus facilement conduire à des politiques sanitaires.

1.2.6 Évolution de la virulence et système immunitaire

Jusqu'ici, nous avons déjà beaucoup évoqué l'immunité, que ce soit au travers de la « mémoire immunitaire », de « l'immunité acquise » ou encore de l'immunité de groupe ». Chez la plupart des hôtes, et en particulier chez les Vertébrés, la réponse immunitaire est le facteur central qui délimite une infection.

Les phénomènes immunitaires n'ont pas seulement un rôle central au niveau de l'écologie des maladies infectieuses mais aussi au niveau de l'évolution des parasites. Cela se traduit au niveau de l'expression du succès reproducteur du parasite (R_0), qui dépend explicitement du taux de guérison (v) des hôtes (cf. l'équation 1.1). Or le taux de guérison a toutes les chances d'être fortement dépendant de la réponse immunitaire (le parasite n'a aucune raison de quitter son hôte). Même une hypothèse aussi simple montre que l'immunité a une forte influence sur l'évolution de la virulence (voir par exemple [Bonhoeffer et Nowak 1994](#), [Frank 1996](#), [Van Baalen 1998](#)). De plus, la coexistence dans une population d'individus sensibles et immunisés a de fortes implications épidémiologiques ([Anderson et May 1991](#)). Ces modèles d'épidémiologie et d'évolution ont en commun de réduire tous les processus intra-hôte à un (ou quelques) paramètres. Ce faisant, ils négligent tout l'aspect dynamique du système immunitaire. Pourtant, mathématiquement parlant, cette dynamique a toutes les chances d'être complexe et de reposer sur des processus non linéaires ([Anderson 1994](#)).

Si la prise en compte de l'immunité au niveau intra-hôte s'avère plus difficile, c'est évidemment à cause de la complexité du système immunitaire. Il serait impossible de rentrer ici dans les détails de la nature et du fonctionnement du système immunitaire (pour une approche originale réalisée par un modélisateur, voir le livre de [Frank 2002](#)). Nous allons pourtant tâcher, en nous appuyant sur le système immunitaire des Vertébrés, de préciser quelques points qui se révéleront importants.

La réponse immunitaire est basée sur les lymphocytes et se divise en une partie « innée » et une partie « acquise ». La première, qui est non spécifique, sert généralement de premier rempart contre l'infection tandis que la seconde, hautement spécifique, nécessite une activation complexe. La réponse acquise met plus de temps que la réponse innée pour se mettre en place mais elle a une efficacité incomparable : en quelques jours, on peut passer d'une poignée de lymphocytes entrés en contact avec des antigènes du parasite à des millions de cellules tueuses ultra-spécifiques. Tous ces processus de reconnaissance de l'antigène, d'activation d'un clone de lymphocyte spécifiques et de destruction du parasite font intervenir des voies de signalisation hautement complexes et mettent en jeu une myriade de molécules (appelées cytokines) et des dizaines de catégories différentes de cellules immunitaires.

Depuis plus de vingt ans maintenant ([Bell et al. 1978](#)), des études ont exploité une analogie avec les systèmes écologiques afin de comprendre la complexité du système immunitaire (voir la revue récente de [Wodarz 2006](#)). Par beaucoup d'aspects, l'interaction entre un lymphocyte et un parasite peut faire penser à celle entre un prédateur et sa proie. En plus d'offrir une base théorique très conséquente (puisque les modèles prédateur-proie sont étudiés depuis les années 20), cette approche « d'immunologie écologique » permet de partir de modèles simples et d'incorporer progressivement une partie de la complexité du système immunitaire (de la même manière qu'un expérimentateur maintient d'abord le plus de variables possibles constantes avant d'augmenter la complexité de l'objet étudié).

Dans cette thèse, nous utilisons cette approche d'immunologie écologique pour développer ce que l'on appelle des « modèles emboîtés », qui ont la particularité de prendre en compte explicitement les processus intra-hôte et de les lier aux dynamiques épidémiologiques. Cette approche était déjà évoquée par [Anderson \(1994\)](#), quand il écrivait :

Dans la littérature de parasitologie, les études mathématiques ont commencé à s'intéresser aux détails de l'interaction entre les parasites et les défenses immunitaires de l'hôte. Un des buts de cette recherche est de lier les modèle de dynamiques intra-hôte à la structure plus conventionnelle qui explique la transmission dans des communautés humaines.

Ici, nous prenons donc en compte le système immunitaire de manière dynamique pour étudier l'évolution de la virulence des parasites.

1.3 Modèles emboîtés et évolution de la virulence

Voilà plus de vingt ans qu'[Anderson et May \(1982\)](#) ont suggéré l'idée d'un compromis entre transmission et virulence et pourtant ces dernières années le débat reprend de la vigueur ([Levin et Bull 1994](#), [Ebert et Bull 2003](#)). Ces critiques s'appuient sur la rareté des preuves expérimentales du compromis évolutif ([Lipsitch et Moxon 1997](#)).

Dans leur tribune parue en 2003, [Ebert et Bull](#) affirment que le compromis évolutif n'existe pas, que chaque interaction hôte-parasite peut exprimer ou non une relation entre transmission et virulence et que la gestion de la virulence est impossible. Cette remise en cause de l'hypothèse de compromis évolutif a été le point de départ de ce travail, dont la question centrale est : « Qu'est-ce qui dirige l'évolution de la virulence des parasites ? »

Nous avons abordé cette question sous trois angles. D'abord nous nous sommes intéressés à la relation de compromis évolutif entre transmission et virulence, tâchant d'étudier sa robustesse à partir de modèles mathématiques. Ensuite, nous avons tenté de voir dans quelle mesure les caractéristiques spécifiques des interactions hôte-parasite influaient sur ce compromis évolutif. Enfin, nous avons considéré le cas des infections multiples, connues pour affecter l'évolution de la virulence.

1.3.1 Importance d'une approche mathématique

Dans cette thèse, nous développons une approche théorique basée sur des modèles mathématiques. La nécessité d'approches théoriques a été résumée par [Jacob \(1970\)](#) :

[...] Pour qu'un objet soit accessible à l'analyse, il ne suffit pas de l'apercevoir. Il faut encore qu'une théorie soit prête à l'accueillir. Dans l'échange entre la théorie et l'expérience, c'est toujours la première qui engendre le dialogue. C'est elle qui détermine la forme de la question, donc les limites de la réponse. [...]

La modélisation mathématique permet de comparer différentes prédictions à partir d'hypothèses données. Évidemment un modèle ne remplacera pas une expérience, mais ce n'est pas son but. Un modèle a pour objet de :

- vérifier des hypothèses intuitives
- étudier des problèmes qui ne sont pas abordables expérimentalement (faute d'échelle ou de moyens)

TAB. 1.3 – Grandes caractéristiques des dynamiques adaptatives et leur origine.

Caractéristique	Discipline d'origine
notion de mutant rare dans la population	génétique des populations
étude de l'optimum de l'individu	théorie des traits d'histoire de vie
notion de rétroaction	théorie des jeux
invasion d'une espèce rare	théorie des écosystèmes

- générer des prédictions qui soient testables expérimentalement : autrement dit, débroussailler le champ des possibles car il est impossible de tout tester

Aujourd'hui, entre autres à cause des quantités de données accumulées et à venir, on ne peut plus faire l'impasse sur la modélisation.

80 ans de modèles en évolution

Déjà Darwin (1859) reconnaissait la nécessité d'approches mathématiques pour mieux comprendre les processus écologiques et évolutifs. Depuis, beaucoup d'approches ont été développées. La dernière en date est la théorie des « dynamiques adaptatives » (Hofbauer et Sigmund 1990, Geritz *et al.* 1997) : elle tente d'incorporer la boucle de rétro-action écologique en évolution. Pour bien comprendre cette approche et en quoi elle est originale, il nous faut rapidement décrire les approches dont elle est issue (voir aussi le tableau 1.3.1).

Nous l'avons dit, la sélection naturelle nécessite variabilité, hérédité et reproduction différentielle. La *génétique des populations* a été la première approche de modélisation en évolution. Cependant, jusque dans les années 30, elle considérait un ensemble de gènes donnés dont elle étudiait les fréquences au sein d'une population. Cette discipline connaît une renaissance quand elle commence à prendre en compte les processus de mutation. Elle simplifie cependant le problème en limitant souvent tous les aspects écologiques à la fréquence-dépendance (même si des modèles avec densité-dépendance ou avec interaction entre populations ont ensuite été développés). Cette approche se soucie peu des interactions entre individus ou entre individus et environnement. Elle est fondée sur les dynamiques des gènes. Enfin, le paysage adaptatif est supposé constant ce qui, nous le verrons, est problématique.

Dans les années 50, la *théorie des jeux* est introduite en biologie afin de répondre à des problèmes d'écologie comportementale. Un gène devient une « stratégie » et on recherche un optimum parfois fixe. La grande nouveauté dans cette approche est que l'optimum pour un individu dépend des stratégies des autres individus. Autrement dit, la valeur sélective est relative et fréquence-dépendante.

La *théorie des traits d'histoire de vie* a pour but de comprendre comment un individu, ayant des ressources finies, doit répartir son investissement entre croissance, reproduction et survie pour

maximiser son succès reproducteur. La population croît si chaque individu a plus d'un descendant en moyenne. Le problème est que cette théorie suppose que l'environnement est constant et néglige notamment les phénomènes de densité dépendance (ici le taux de croissance d'un individu ne dépend pas de celui des autres individus).

La *théorie des écosystèmes* a pour objet de déterminer si des espèces (qui n'évoluent pas) peuvent coexister et si oui, de quelle manière ce processus dépend de l'écologie et des paramètres extérieurs. Là encore, il n'y a pas de rétroaction : l'espèce qui domine est celle qui a le taux de reproduction le plus élevé. La grande découverte de cette discipline est qu'à l'équilibre, le nombre d'espèces dans un système est inférieur au nombre de ressources (évidemment des problèmes se posent pour définir ce qui est ou n'est pas une « ressource »). Bien sûr *in vivo*, il existe plus d'espèces que de ressources. Ceci est principalement dû au fait que les systèmes écologiques ne sont pas à l'équilibre (sans parler des aspects spatiaux). En fait, chaque écosystème a ce qu'on appelle un attracteur (qui peut être un point d'équilibre, un cycle, ou une dynamique chaotique) vers lequel sa dynamique tend.

Les dynamiques adaptatives sont une tentative récente d'inclure les aspects écologiques dans des modèles d'évolution. Cette approche consiste à dériver une fonction de valeur sélective à partir d'un système dynamique au lieu de supposer cette fonction *a priori* (comme c'est couramment le cas en génétique des populations ou en théorie des jeux). Un mutant ayant une valeur sélective positive est capable de croître dans le système et peut remplacer le résident. La théorie permet d'analyser le système qui peut évoluer entre autres vers un point (évolutivement) stable ou vers un point de branchement évolutif (on a alors un système avec deux populations distinctes au lieu d'une seule). Ce processus peut mener à une séquence de branchements potentiellement illimitée.

La théorie des dynamiques adaptatives suppose que les individus résidents sont sur leur attracteur écologique, c'est-à-dire que les processus écologiques sont quasi-instantanés par rapport aux processus d'évolution. Ici, le phénotype est déterminé par l'interaction entre le génotype *et* l'environnement, ce qui permet de prendre en compte la rétroaction induite par le fait que des individus avec un phénotype donné modifient l'environnement.

Dynamiques adaptatives et évolution de la virulence

L'approche des dynamiques adaptatives est un outil très utile pour étudier l'évolution de la virulence, principalement car elle permet de lier les échelles de temps de l'écologie (c'est-à-dire l'épidémiologie) et de l'évolution. Le livre édité par [Dieckmann *et al.* \(2002\)](#) donne un bon aperçu de cette approche.

L'étude des interactions hôte-parasite au moyen des dynamiques adaptatives permet d'approfondir la notion de taux de reproduction de base (R_0) et surtout d'en pointer les limites en tant que mesure de valeur sélective d'un parasite (c'est l'objet du travail de [Dieckmann 2002](#)). Il faut d'abord noter que le R_0 ne correspond qu'à la valeur sélective d'un parasite mutant rare dans une population d'hôtes sains. Autrement dit, une fois que le parasite n'est plus rare ou si certains hôtes sont déjà infectés, la valeur sélective peut changer. [Mylius et Diekmann \(1995\)](#) et [Metz *et al.* \(1996\)](#) ont ainsi montré que la densité-dépendance affecte fortement la quantité qui est maximisée par la sélection naturelle.

D'ailleurs, le système n'évolue pas toujours vers un attracteur évolutif fixe ([Dieckmann 2002](#)). Pour se le représenter, il suffit d'envisager une configuration « pierre-ciseau-papier ». Soit une

souche A qui, si elle est rare, envahit une population de souche B, qui, si elle est rare, envahit C qui elle-même peut envahir A. On est alors dans un système fréquence-dépendant, ce qui est courant en épidémiologie. Ce système est cyclique et n'a pas d'optimum évolutif stable.

D'autres processus telle que l'évolution des hôtes, ou plus généralement les conséquences de la dynamique des parasites sur l'environnement, sont à même d'affecter profondément l'évolution des parasites (Metz *et al.* 1996, Heino *et al.* 1997). À un certain point, même la dynamique d'apparition des mutants peut devenir importante (Dieckmann et Law 1996).

Enfin, dernier facteur évoqué par Dieckmann comme limitation à l'approche de maximisation du R_0 : la gamme des variations phénotypique des parasites (et de celle des hôtes d'ailleurs) est limitée. En conséquence de quoi, il faut distinguer stabilité évolutive et faisabilité évolutive car ce n'est que dans les cas très simples que ces deux notions coïncident (Meszéna *et al.* 2001).

L'approche des dynamiques adaptatives permet de répondre à ces quatre problèmes (c'est-à-dire densité-dépendance, fréquence-dépendance, boucle de rétroaction avec l'environnement et faisabilité évolutive) en prenant en compte le fait que la valeur sélective d'un type dépend de l'environnement (au sens large). Pour cela, elle utilise un concept de valeur sélective d'invasion (Metz *et al.* 1992). Si on note α' la virulence d'une souche mutante et E l'environnement, la fonction f de valeur sélective dépend de α' et E s'écrit $f(\alpha', E)$. Si on note α la virulence de la souche résidente, l'expression la plus simple de f est $f(\alpha', \alpha)$. Le succès reproducteur d'une souche mutante peut aussi s'écrire $R(\alpha', \alpha)$. Le seul cas où ce R correspond au R_0 épidémiologique classique est le cas où un parasite arrive dans une population où tous les hôtes sont sains.

Les trois conclusions de Dieckmann (2002) qui résument l'apport des dynamiques adaptatives à l'épidémiologie évolutive sont les suivantes :

- *Ce ne sont pas seulement les débouchés évolutifs à long terme qui comptent pour établir des stratégies de gestion de la virulence : les transitions évolutives vers ces états stables peuvent durer très longtemps et nécessitent une attention égale, voire même supérieure.*
- *La technique de maximisation du R_0 et l'utilisation de modèles contenant des taux densité-indépendants peuvent conduire à des prédictions grossièrement erronées quand les mécanismes de régulation de la densité ne sont pas négligeables.*
- *La force de la densité dépendance peut déterminer si le processus de suicide évolutif peut être utilisé pour gérer la virulence.*

Cette approche de dynamiques adaptatives sera surtout discutée dans le chapitre V où nous étudierons le cas des infections multiples.

1.3.2 Modèles intra-hôtes et système immunitaire

L'originalité de notre approche est que, contrairement à la quasi-totalité des modèles épidémiologiques, nous considérons explicitement le niveau intra-hôte. Nous modélisons donc les interactions négatives entre le système immunitaire de l'hôte et le parasite.

La première partie de cette thèse est une revue qui met en évidence l'importance de la prise en compte du système immunitaire dans les modèles de parasitologie. Depuis plus de dix ans, les conséquences d'un système immunitaire dynamique ont été étudiées en utilisant diverses approches mathématiques. Cependant à notre connaissance, il n'existait pas de revue de ces études.

Notre revue des modèles intra-hôtes nous a fait remarquer une carence dans la littérature : quel que soit le modèle utilisé, le résultat de l'infection est toujours connu *a priori*. Des pistes existent pour modéliser une infection aiguë comme une infection persistante (en introduisant de

la variation antigénique) ou pour modéliser une infection persistante comme une infection aiguë (en introduisant des lymphocytes mémoire) mais pour le moment il n'y a pas de cadre unifiant satisfaisant. Autrement dit, un modèle simple du système immunitaire permettant de prédire le devenir d'une infection (guérison, mort de l'hôte, infection persistante, . . .) reste à élaborer. Malgré cela, ces approches ouvrent de nombreuses perspectives. Celle que nous exploitons par la suite concerne l'étude de l'évolution des parasites. En effet, le système immunitaire exerce une pression de sélection majeure pour le parasite et sa prise en compte peut aider à modéliser l'évolution de la virulence.

1.3.3 Compromis évolutif entre transmission et virulence

Comme nous l'avons vu, le niveau de virulence des parasites évolue en fonction de la forme de la courbe de compromis entre transmission et virulence. Bien qu'il y ait beaucoup de preuves que la virulence évolue et d'indications qu'il y a bel et bien un compromis évolutif, il n'existe que très peu de données quant à sa forme précise.

Pour étudier l'émergence de ce compromis, nous modélisons des dynamiques intra-hôtes que nous lions ensuite aux paramètres épidémiologiques. Cette approche basée sur un modèle emboîté nous permet d'étudier la robustesse et les caractéristiques du compromis. Certains auteurs ont déjà développé de telles approches emboîtées (Ganusov *et al.* 2002, Gilchrist et Sasaki 2002, André *et al.* 2003) mais il n'existe pas d'analyse détaillée du compromis évolutif qui en découle.

Nos résultats indiquent deux particularités de la courbe qui lie transmission et virulence (la courbe de compromis). Primo, cette courbe est convexe, et ce résultat est robuste. Autrement dit, un compromis évolutif entre transmission et virulence existe le plus souvent. Secundo, la forme exacte de la courbe de compromis est très variable et dépend des valeurs exactes des paramètres. Ce résultat est très intéressant en ce qu'il explique les difficultés expérimentales pour retracer cette courbe.

Notre approche a plusieurs implications en termes de gestion de la virulence. En reprenant l'idée de Gandon *et al.* (2001b), nous analysons l'effet potentiel de traitements anti-parasitaires sur l'évolution de la virulence.

1.3.4 Application du modèle général à des cas particuliers

L'approche développée dans le chapitre III est très générale. Cela permet une certaine universalité des prédictions, mais en contrepartie elles sont difficiles à tester. Nous avons voulu étudier les conséquences de la prise en compte de certaines spécificités des hôtes et des parasites sur l'évolution de la virulence.

Pour ce faire, nous nous sommes intéressés plus en détail au cas de parasites transmis par un vecteur, en nous inspirant du paludisme humain, causé par *Plasmodium falciparum*. Précisons tout de suite qu'avec cette analyse nous ne prétendons pas résoudre le problème très complexe du paludisme et de tous les parasites à vecteur. Une caractéristique surprenante du paludisme est sa faible virulence chez les adultes : moins d'un pour cent d'entre eux meurent des suites de l'infection. C'est d'autant plus surprenant que l'homme n'est pas l'hôte qui sert à la transmission du parasite (il est transmis par un moustique). Comme nous l'avons évoqué plus haut, Ewald (1983) prédit que la virulence du paludisme devrait être très élevée dans son hôte humain .

Notre approche montre que la prise en compte d'aspects spécifiques du cycle de vie des parasites à vecteur affecte notablement la relation entre transmission et virulence. De plus, nous trouvons que d'autres traits d'histoire de vie du parasite, tels que le temps de maturation, pourraient avoir d'importantes implications épidémiologiques.

Là encore, ce modèle simple a des implications sanitaires. La modélisation explicite de différents stades de vie du parasite dans son hôte humain (un stade clonal et un stade sexué) nous permet de comparer l'efficacité de traitements ciblant l'un ou l'autre des stades. Toutefois, l'efficacité seule n'est pas suffisante pour trancher car ces traitements engendrent des risques différents en termes d'évolution de la virulence du parasite.

1.3.5 Infections multiples

Il est très simplificateur de supposer qu'une souche de parasites est toujours seule dans son hôte. Le plus souvent, un hôte doit faire face à plusieurs infections simultanées (Cox 2001, Read et Taylor 2001). Ainsi, les analyses de momies montrent qu'il y a plusieurs millénaires, l'homme pouvait déjà être infecté par plusieurs espèces d'helminthes (Cockburn *et al.* 1998).

En termes évolutifs, cette coexistence modifie en profondeur les stratégies optimales du parasite. Une souche peu virulente ménage son hôte et prolonge ainsi la durée de l'infection. Le problème est que ce faisant, elle augmente aussi le risque qu'une autre souche beaucoup plus virulente s'installe dans l'hôte et pour l'exploiter rapidement. Au final, l'hôte va mourir tôt sans que la souche qui misait sur la durée ait pu l'exploiter. C'est la stratégie d'exploitation rapide qui l'emporte.

La prise en compte des infections multiples dans les modèles intra-hôtes est assez rare. Cela s'explique peut-être par le fait que pour étudier l'évolution d'un système avec infections multiples, il faut nécessairement prendre en compte les dynamiques épidémiologiques (Van Baalen et Sabelis 1995a). En effet, une stratégie qui est optimale pour le parasite localement (dans un hôte) peut être désavantageuse globalement pour ce même parasite (à l'échelle de la population d'hôtes). C'est pourquoi les modèles emboîtés représentent une nouvelle approche intéressante pour étudier les infections multiples : ils prennent en compte l'interaction triple entre les deux parasites et le système immunitaire, tout en intégrant la dynamique des hôtes.

Nos résultats suggèrent que la coexistence des parasites au sein d'un hôte est peut-être trop souvent négligée (même si elle complique l'approche). De plus, nous montrons que la prise en compte des infections multiples peut conduire à un branchement évolutif dans la population de parasites, certains se spécialisant dans l'exploitation des hôtes sains (avec une virulence intermédiaire) et d'autres se spécialisant dans l'exploitation d'hôtes déjà infectés (grâce à une virulence très élevée).

Cette approche soulève aussi deux problèmes théoriques intéressants. Le premier concerne la modélisation du système immunitaire en cas d'infections multiples. Le second concerne les échelles de temps. Les approches en évolution (notamment celle des dynamiques adaptatives) supposent le plus souvent que l'échelle de temps des processus écologiques et celle des processus évolutifs sont distinctes. Dans le cas des parasites, ces deux échelles peuvent se superposer du fait de leur évolution rapide. Ce problème avait déjà été soulevé par certains auteurs mais jamais explicité. Cela pourrait être une future piste de recherche pour les dynamiques adaptatives.

Chapitre 2

Prise en compte du système immunitaire dans les modèles intra-hôtes ¹

2.1 Introduction

Si les interactions entre hôtes susceptibles et infectés sont modélisées depuis longtemps ([Anderson et May 1991](#)), les approches théoriques des dynamiques intra-hôtes sont plus récentes. La modélisation du système immunitaire a vraiment commencé il y a 25 ans ([Bell *et al.* 1978](#)) et a été suivie de celle des dynamiques intra-hôtes de parasites 10 ans plus tard ([Nowak *et al.* 1990](#), [Sasaki et Iwasa 1991](#)). Ces études sont fondées sur l'analogie entre l'interaction système immunitaire-parasites et les interactions écologiques (prédateur-proie notamment).

Depuis, nombre d'études prenant en compte les dynamiques intra-hôtes de micro-parasites ont été publiées et il est frappant de constater à quel point nombre de ces modèles prennent en compte le système immunitaire de l'hôte. Par la suite, nous considérerons que ces modèles font partie de la parasitologie (nous utiliserons par la suite le terme de « parasitologie théorique »), qui est distincte de l'immunologie théorique. La principale différence entre ces deux approches est qu'en parasitologie, la prise en compte du système immunitaire n'est qu'un moyen de mieux comprendre l'écologie et l'évolution des parasites. Au contraire, l'immunologie théorique a pour but de comprendre le fonctionnement du système immunitaire en tant que tel. Ces deux approches considèrent que les dynamiques intra-hôtes sont semblables à celles d'un écosystème. Cependant, en immunologie théorique, les frontières du système étudié sont celles de l'hôte : tout processus qui n'implique ni les cellules immunitaires, ni le parasite, est négligé. Une des conséquences concrètes de cela est que l'immunologie théorique ne tient pas compte de la possibilité que l'hôte meure pendant l'infection. La parasitologie théorique tente de répondre à ce problème en intégrant l'hôte dans son environnement.

Ce que nous appelons parasitologie théorique ressemble par de nombreux aspects à l'épidémiologie évolutive ([Grenfell *et al.* 2001](#), [Galvani 2003](#)). Le but de cette discipline en plein essor est de prendre en compte l'évolution des interactions hôte-parasite en plus des dynamiques épidémiologiques. Les premiers développements depuis l'article fondateur d'[Anderson et May \(1982\)](#) se sont concentrés sur l'évolution de la virulence. Cependant, plus récemment, cette approche a été étendue pour expliquer la périodicité pluri-annuelle de certaines maladies ([Kamo et Sasaki 2005](#)) ou leur

¹En préparation pour *Ecology Letters*

lien avec les changements climatiques (Koelle *et al.* 2005). Ici, nous défendons l'idée que la prise en compte explicite des dynamiques intra-hôtes ouvre de larges perspectives pour l'épidémiologie évolutive.

En dépit de leur grande diversité (que nous passons en revue dans la section 2.3), presque toutes les approches de parasitologie théorique modélisent l'immunité comme un processus dynamique (pour quelques exceptions, on peut se référer à Sasaki et Iwasa 1991, Van Baalen 1998, Hoshen *et al.* 2000, Gilchrist *et al.* 2004). Nous pensons que cet état de fait illustre l'importance de la modélisation du système immunitaire et dans la section 2.2 nous évoquons plusieurs raisons qui pourraient l'expliquer.

Dans ces approches, la complexité de la structure du système immunitaire est maintenue simple, car le principal point d'intérêt est le parasite. Ceci implique une définition assez large du système immunitaire, sa principale caractéristique étant qu'il est composé d'effecteurs qui se répliquent. Le système immunitaire des Vertébrés semble le plus à même de répondre à cette définition mais une partie du système immunitaire des Insectes pourrait aussi cadrer avec cette définition simple. Même si la dynamique des effecteurs immunitaires est schématisée comparée à la gigantesque complexité du système immunitaire, il n'en reste pas moins qu'elle est bien plus riche qu'un simple paramètre « boîte noire ».

Récemment, Wodarz (2006) a passé en revue les études théoriques basées sur ce qu'il appelle « l'immunologie théorique », c'est-à-dire l'application de principes d'écologie et d'évolution à la modélisation des infections parasitaires. Ici, nous utilisons une approche similaire mais nous nous concentrons sur le *but* des modèles plutôt que sur l'approche développée (c'est-à-dire l'utilisation de modèles d'écologie). C'est pourquoi nous utilisons le terme de parasitologie théorique. Nous incluons donc dans notre revue les modèles d'infections aiguës et nous abordons aussi les conséquences évolutives pour l'hôte et le parasite. Enfin, nous ne nous limitons pas ici aux infections virales et explorons tout le potentiel des modèles emboîtés, qui lient dynamiques intra-hôtes et épidémiologie.

Au travers de cette revue, nous avons tenté de mettre l'accent sur un point particulier qui, à notre connaissance, a été négligé par la parasitologie théorique : il s'agit de la capacité des modèles à prédire le devenir d'une infection. Ce problème est sous-jacent dans la plupart des études mais, bien qu'il puisse apparaître comme un but central de ces modèles, très peu d'auteurs s'y attaquent directement.

Dans la partie 2.2, nous essayons d'identifier les raisons qui imposent une modélisation explicite du système immunitaire. Dans la partie 2.3, nous passons en revue les modèles existants et montrons comment certains ouvrent des perspectives pour le développement d'un cadre conceptuel où le type d'infection soit un résultat du modèle plutôt qu'une hypothèse *a priori*. Dans la partie 2.4, nous listons quelques unes des perspectives ouvertes par la parasitologie théorique.

2.2 De l'importance d'une modélisation explicite de la réponse immunitaire

2.2.1 Prédire le devenir d'une infection

En l'absence de défenses immunitaires, n'importe quel parasite peut croître librement et finalement détruire son hôte. C'est ce qui est malheureusement observé quand des maladies immuno-

suppressives détruisent le système immunitaire : les patients infectés par le VIH meurent le plus souvent d'autres maladies opportunistes. Ainsi, le débouché de l'infection dépend de l'interaction entre le parasite et le système immunitaire. Bien sûr, d'autres processus écologiques peuvent se superposer. Par exemple dans de nombreux modèles centrés sur *Plasmodium falciparum* (le paludisme), on trouve une croissance densité-dépendante du parasite due à une limitation par les ressources (principalement les globules rouges). Cependant, la « ressource » sur laquelle vivent les parasites est souvent impossible à identifier précisément. Ceci est mis en valeur par la difficulté à définir la virulence d'un parasite. Le plus souvent, faute de pouvoir d'identifier plus précisément les mécanismes, les modèles se contentent de définir un effet négatif global du parasite sur la valeur sélective de l'hôte (via la mortalité ou la fécondité de l'hôte).

Il existe *grosso modo* trois issues possibles à une infection : la guérison rapide, la mort rapide ou l'infection persistante (s'il ne se produit ni mort ni guérison pendant une longue durée). Ceci dépend de l'hôte comme du parasite et implique de nombreux traits d'histoire de vie tels que la virulence du parasite, son taux de variation antigénique, mais aussi la force du système immunitaire, la mémoire immunitaire. . .

Comme nous le verrons dans la partie 2.3, l'élaboration d'un modèle qui puisse prédire le devenir de l'infection est toujours un grand défi sachant que la plupart des auteurs définissent *a priori* le type d'infection (aiguë ou chronique) qu'ils modélisent. Il est vrai que l'on sait généralement si une maladie particulière cause des infections aiguës ou persistantes avant de construire le modèle. Il n'en demeure pas moins que la frontière entre les deux types d'infection n'est pas figée : d'une part certaines maladies peuvent avoir une issue incertaine, de l'autre des maladies qualifiées de très virulentes ne tuent pas toujours les patients.

Il existe au moins deux manières de modéliser le devenir d'une infection. La première est de construire des modèles complexes qui prennent en compte le plus possibles de particularités du système immunitaire. Cette approche, fréquente en immunologie théorique, vise à construire des « systèmes immunitaires artificiels ». La seconde approche est de construire des modèles simples où le système immunitaire n'est défini que par quelques caractéristiques. Cette approche est associée à la parasitologie théorique.

2.2.2 Les lymphocytes comme cible

Un cas où la modélisation explicite du système immunitaire est évidente, est celui des parasites qui ciblent les cellules immunitaires. Il n'est d'ailleurs pas très surprenant que des modèles d'infection par le VIH aient été parmi les premiers à inclure le système immunitaire (Cooper 1986, Nowak *et al.* 1990). Ce type d'interaction, où le « prédateur » est aussi une « proie », nécessite une approche modélisatrice particulière dans laquelle les populations de lymphocytes doivent être explicitement modélisées.

Au sein de l'immense variété de modèles sur le VIH, certains ont apporté de nombreux concepts utiles pour modéliser simplement le système immunitaire. Par exemple, Nowak *et al.* (1990) ont montré l'importance de prendre en compte la réponse immunitaire non spécifique ainsi que les variations antigéniques. Wodarz *et al.* (2000) ont eux montré comment une modélisation simple de la mémoire immunitaire pouvait modifier le cours d'une infection.

2.2.3 Immunologie écologique

La relation entre le système immunitaire et les parasites partage beaucoup de caractéristiques avec la célèbre interaction prédateur-proie. En conséquence, il est tentant d'adapter des modèles écologiques afin de comprendre comment le système immunitaire combat une infection (Wodarz 2006).

Même si ce parallèle entre immunologie et écologie soulève de nombreuses questions intéressantes (notamment celle de savoir quand le parallèle s'arrête), nous ne les développerons pas dans ce modèle car nous n'étudions pas les modèles centrés sur le système immunitaire. Pour plus de détails sur le parallèle entre écologie et immunologie, nous renvoyons à la récente revue de Wodarz (2006). Ici, nous tenterons plutôt de voir comment de tels modèles peuvent ouvrir de nouvelles perspectives aux niveaux épidémiologiques et évolutifs.

2.2.4 La réponse immunitaire : une pression de sélection sur le parasite

Beaucoup d'études suggèrent que la réponse immunitaire impose une pression de sélection majeure sur l'évolution des parasites. Ceci est évident pour la résistance aux antibiotiques (qui peut être considérée comme une défense « externe ») : Goossens *et al.* (2005) montrent une corrélation nette entre l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de souches résistantes dans les pays européens. La variation antigénique est un autre exemple de la pression de sélection imposée au parasite (Gupta *et al.* 1998, Frank 2002). De plus, les modèles suggèrent que des traits tels que la virulence pourraient aussi dépendre du niveau des défenses de l'hôte (Van Baalen 1998, Day et Burns 2003, André *et al.* 2003, Alizon et Van Baalen 2005).

Récemment, Mackinnon et Read (2004a) ont montré que le passage de *Plasmodium chabaudi* (le paludisme des rongeurs) par des souris immunisées sélectionne des niveaux de virulence plus élevés. Auparavant, Jäkel *et al.* (2001) avaient suggéré un possible effet des défenses immunitaires comme pression de sélection sur la virulence de parasites protozoaires chez le rat. Ces expériences laissent à penser qu'il est impossible d'étudier l'évolution des parasites sans prendre en compte cette pression majeure qui influe sur l'évolution.

Plus généralement, de nombreux paramètres concernant les cellules immunitaires (tel que le taux de multiplication) sont mesurables. Ceci permet plus de travailler avec des valeurs biologiques et surtout une meilleure confrontation aux données expérimentales.

2.2.5 Coût de la réponse immunitaire pour l'hôte

L'immunité entraîne différents types de coûts. Premièrement, plusieurs compromis évolutifs entre l'immunité et d'autres traits d'histoire de vie (fécondité, sénescence) ont été démontrés et ces relations sont centrales en écologie et en évolution (Sheldon et Verhulst 1996, Gemmill et Read 1998, Moret et Schmid-Hempel 2000, Koella *et al.* 2003, Day et Burns 2003, Rolff et Siva-Jothy 2003, Schmid-Hempel et Ebert 2003, Restif et Koella 2004). Investir dans l'immunité pourrait donc diminuer la reproduction ou la survie de l'hôte.

Enfin, le système immunitaire peut aussi contribuer à la virulence, qui est le mal qu'un parasite fait à son hôte. Cet effet, qui peut faire penser à un dysfonctionnement, est appelé immunopathologie (Graham *et al.* 2005). C'est le cas lorsque le système immunitaire sur-réagit à une infection, ce qui semble être le cas pour le SRAS (Nicholls *et al.* 2003) ou pour le virus de la chorioméningite

lymphocytaire (Lipsitch et Moxon 1997). Les infections multiples sont un autre facteur pouvant conduire à de l'immunopathologie. Lors d'une co-infection, le système immunitaire est incapable de lancer des réponses immunitaires contradictoires, ce qui peut entraîner une erreur dans la réponse induite et donc de l'immunopathologie (pour plus de détails, voir Graham 2001, 2002).

2.3 Différentes catégories de modèles intra-hôtes

La modélisation de l'immunité a donné lieu à une grande variété de modèles en parasitologie théorique. Cependant, autant il existe une grande hétérogénéité parmi les équations décrivant la dynamique du système immunitaire, autant il semble y avoir une forte homogénéité dans la description des dynamiques de parasites. L'équation décrivant le parasite est même strictement identique à celle de la proie dans un système prédateur-proie de type Lotka-Volterra. Ainsi, mis à part les modèles décrivant des parasites à plusieurs stades de vie (tel que *Plasmodium falciparum*), les variations de densité de parasites sont données par l'équation

$$\frac{dx}{dt} = (\varphi - \sigma y) x \quad (2.1)$$

où x est la densité de parasite, y celle des effecteurs immunitaires, φ le taux de croissance du parasite et σ le taux de destruction des parasites par les effecteurs immunitaires..

L'absence de différences entre lymphocytes T et B reflète la simplicité du modèle. Au lieu d'introduire précisément plusieurs composantes de la réponse immunitaire (comme c'est le cas en immunologie théorique), ces modèles intra-hôtes adoptent une approche plus quantitative basée sur une population unique de cellules (ou effecteurs) immunitaires.

Une autre caractéristique évidente de ces modèles est que si le taux de croissance du parasite (φ) est trop faible comparé à l'efficacité des effecteurs immunitaires (σ), le parasite ne peut pas s'établir dans l'hôte. Cette « élimination immédiate » dépend du taux de croissance du parasite et se produit avant que l'infection proprement dite ait lieu.

Nous pensons qu'il est possible de classer les modèles de parasitologie théorique de par les hypothèses faites pour définir le système immunitaire (et qui presque toujours reflètent le type d'infection étudiée). Dans la suite de cette partie, nous évoquerons d'abord des modèles d'infections aiguës et ensuite des modèles d'infections chroniques (ou persistantes). Enfin, nous étudierons des articles où les auteurs passent d'un modèle d'infection chronique à un modèle d'infection aiguë et *vice versa*. Nous n'avons pas inclus les études d'immunologie théorique dans cette revue car la littérature est tellement vaste qu'elle mériterait une revue à elle seule. De plus, nous ne décrivons pas non plus ici les modèles plus spécialisés qui prennent en compte l'évitement de la réponse immunitaire (Koella *et al.* 2003, Gandon 2004) ou les variations antigéniques complexes (Antia *et al.* 1996).

2.3.1 Modèles d'infections aiguës

Dans le cas des infections aiguës, le parallèle entre écologie et évolution est bien sûr affaibli car peu de prédateurs conduisent leurs proies à extinction. Cependant, nombre d'auteurs modélisent les infections aiguës en utilisant des approches inspirées de modèles prédateur-proie. Dans de telles interactions, le résultat de l'infection (c'est-à-dire la guérison ou la mort) se produit rapidement.

Lymphocytes immortels

Une manière de modéliser les infections aiguës est de supposer que les lymphocytes ne meurent pas et s'accumulent dans l'hôte (Antia *et al.* 1994, Ganusov *et al.* 2002, Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov et Antia 2003). Une hypothèse additionnelle de ces modèles est que les lymphocytes réagissent mal aux parasites rares. Comme nous l'avons écrit plus haut, c'est l'équation 2.1 qui reflète les variations de la densité des parasites (x). La dynamique des cellules immunitaire (y) est ici donnée par

$$\frac{dy}{dt} = cy \frac{x}{x + \Phi} \quad (2.2)$$

où c est le taux de croissance des lymphocytes et Φ est la densité de parasites qui stimule les cellules immunitaires pour croître à la moitié de leur taux maximal.

Avec une telle équation pour le système immunitaire, il est clair que, pourvu qu'on attende suffisamment longtemps, le système immunitaire parvient *toujours* à se débarrasser de l'infection (voir la figure 2.1A). Afin d'introduire de la mortalité des hôtes, les auteurs définissent *a priori* une densité maximale de parasite (D) au dessus de laquelle l'infection aiguë entraîne la mort de l'hôte. La principale prédiction de cette classe de modèles est que les parasites devraient évoluer vers des taux de croissance intermédiaires afin de se reproduire le plus possible sans tuer l'hôte.

Le problème majeur avec ces modèles est que la « virulence » est difficile à définir : il y a une discontinuité entre les souches 100% virulentes (celles qui mènent à la mort rapide de l'hôte) et les souches avirulentes (pour lesquelles l'hôte guérit rapidement). Non seulement il ne peut y avoir d'infections persistantes, mais en plus le résultat de l'infection est connu *a priori* via le taux de croissance du parasite. Comme le suggèrent André *et al.* (2003), dans ce modèle, on s'attend à ce que les parasites évoluent vers une virulence nulle (afin de maximiser leur taux de croissance sans tuer l'hôte).

Cependant, il existe des moyens de dépasser ce dernier point. Antia et Lipsitch (1997) montrent qu'ajouter un polymorphisme des hôtes à ce modèle permet de se débarrasser de ce basculement entre virulence totale et virulence nulle. De plus, Ganusov *et al.* (2002) montrent que l'hétérogénéité des hôtes en général influence l'évolution de la virulence. Une autre possibilité est de supposer que la virulence ne s'exprime pas en termes de mortalité de l'hôte, mais plutôt en baisse de fécondité ou autres effets sous-létaux. Dans ce cas, il pourrait encore y avoir une gradation entre parasites délétères en fonction de leur taux de croissance intra-hôte.

L'hypothèse « exploiteur-tueur »

Il est possible de simplifier encore plus le modèle précédent en utilisant ce qui, en écologie, est connu sous le nom d'hypothèse « exploiteur-tueur » (Van Baalen et Sabelis 1995b). Cette hypothèse s'applique dans les cas où la densité de proies est bien supérieure à celle de prédateur. On peut alors considérer que le taux de croissance du prédateur est toujours maximal et n'est pas limité par la densité de la proie. Ici, cela signifie que les lymphocytes ont une dynamique propre qui ne dépend pas de la densité de parasites.

Cette approche a été appliquée aux dynamiques de lymphocytes par Gilchrist et Sasaki (2002) et André *et al.* (2003). La dynamique des parasites est toujours donnée par l'équation 2.1. Si y

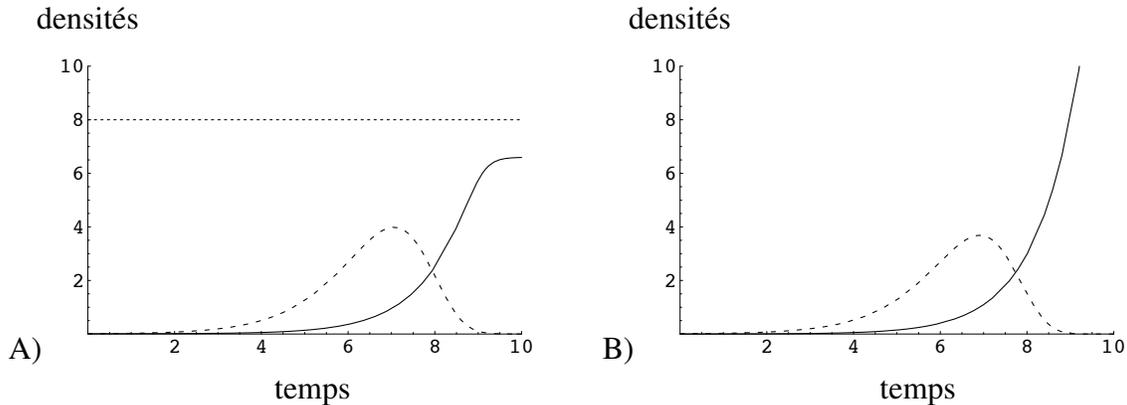


FIG. 2.1 – Densités de parasite et de lymphocytes dans le cas d’infections aiguës avec (A) un modèle classique et (B) un modèle de type « exploitateur-tueur ».

La courbe tiretée représente la densité de parasites et la courbe pleine la densité de lymphocytes. La ligne pointillée horizontale sur la figure A représente la densité (D) au dessus de laquelle le parasite tue son hôte. Les valeurs de paramètres sont $\phi = 1$, $\sigma = 1$, $c = 1$, $D = 8$ et $\Phi = 0,1$.

correspond à la densité des cellules immunitaires (le prédateur), on a alors

$$\frac{dy}{dt} = cy \quad (2.3)$$

où c est le taux de croissance des lymphocytes (notez que cette équation est identique à l’équation 2.2 dans le cas où $\Phi = 0$).

Ce modèle fait une forte hypothèse simplificatrice en négligeant les stages d’activation précoces. En revanche, il permet une approche analytique complète au travers de l’intégration des équations 2.1 et 2.3. La connaissance des fonctions $x(t)$ et $y(t)$ permet de dériver des taux instantanés de virulence et de transmission à n’importe quel temps t de l’infection. Gilchrist et Sasaki (2002) utilisent ces équations pour mettre au point un modèle emboîté (qui lie dynamiques intra-hôtes et épidémiologie) et étudier un modèle général de co-évolution hôte-parasite. André *et al.* (2003) développent aussi un modèle emboîté pour montrer comment un compromis évolutif émerge entre la virulence et d’autres paramètres épidémiologiques (tels que la transmission ou la guérison). Ils étudient aussi l’influence du système immunitaire de l’hôte sur le compromis évolutif.

Cependant, ce modèle ne peut pas aboutir à des infections persistantes car, comme dans le premier modèle, les seules issues à l’infection sont la mort rapide et la guérison rapide. De plus, le fait qu’il n’y ait absolument aucune limite à la croissance des lymphocytes (figure 2.1B) rend impossible le suivi des dynamiques intra-hôtes une fois le parasite éliminé (contrairement au modèle précédent où la densité de lymphocytes se stabilise après la guérison).

Le programme de prolifération indépendant des antigènes

Le modèle précédent suppose que la croissance des lymphocytes est indépendante de la densité des parasites. Cette hypothèse est confortée par de récents travaux expérimentaux qui montrent que certaines cellules immunitaires (les CD8+) pourraient faire preuve d’une activité de prolifération « pré-programmée » en cas de rencontre avec un antigène de parasite (pour plus de détails, voir

[Antia et al. 2003a](#)). Un tel comportement justifie la croissance indépendante des lymphocytes et explique aussi comment l'hôte se débarrasse de ses parasites.

Cependant, d'un point de vue évolutif, il y a des problèmes avec cette hypothèse. Ceci peut se résumer à la question de savoir comment le système immunitaire évite de lancer des réponses superflues. Car, à moins qu'il n'existe un mécanisme permettant d'arrêter cette réponse une fois lancée (mais alors peut-on encore parler de pré-programme ?), cela fait du système immunitaire une défense très coûteuse. Cette question est soulevée par [Graham et al. \(2005\)](#) mais des approches théoriques pourraient permettre de mieux comprendre comment un tel mécanisme peut évoluer.

Dans la suite, nous verrons comment un modèle simple peut conduire à des dynamiques qui peuvent apparaître aussi complexes qu'une réponse pré-programmée. Ce modèle a deux avantages : primo les conséquences d'une activation erronée sont minimales et secundo sa simplicité aide à comprendre son évolution.

2.3.2 Modèles d'infections persistantes

D'une certaine manière, on peut dire que les infections persistantes sont plus simple à modéliser car elles ressemblent à des interactions prédateur-proie et peuvent donc être décrites par un modèle « classique » de Lotka-Volterra (pour un cas particulier, on peut se référer à l'étude de [Gilchrist et Coombs \(2006\)](#) qui supposent une mortalité densité-dépendante du parasite car ils travaillent sur des virus). Au cours de cette partie, la dynamique des parasites est toujours donnée par l'équation 2.1.

Modèles prédateur-proie

[Anderson et al. \(1989\)](#), [Hellriegel \(1992\)](#) et [Anderson \(1998\)](#) utilisent des approches prédateur-proie classiques pour étudier le cas particulier du paludisme. Leurs modèles diffèrent de ceux présentés dans cette revue en ce qu'ils prennent en compte plusieurs stades de vie du parasite (un stade clonal et un stade sexué). De plus, ils introduisent aussi les infections multiples, ce qui soulève des questions spécifiques exposées dans la section 2.4. Avec un unique stade de vie parasitaire et sans infections multiples, l'équation du système immunitaire dans leur modèle pourrait s'écrire

$$\frac{dy}{dt} = c_0 + cxy - \delta y \quad (2.4)$$

où c_0 est l'activation de base des lymphocytes, c est le taux d'action des lymphocytes directement par le parasite et δ est le taux de mortalité des lymphocytes.

Ce modèle conduit à des oscillations importantes (ce qui est cohérent avec un système Lotka-Volterra). Comme expliqué ci-dessus, l'élimination instantanée du parasite se produit si son taux de croissance est très faible comparé à la force du système immunitaire. Cependant, ce phénomène se produit avant le début de l'infection et on ne peut donc pas parler d'infection aiguë (le parasite ne parvenant pas à s'établir dans l'hôte). Ce modèle ne prend donc en compte que des infections persistantes. Une autre limite de ce modèle est le comportement oscillatoire qui rend une analyse complète difficile. Mais cela pose moins de problèmes si le modèle a pour but d'interpréter des données expérimentales.

Comme la plupart des modèles d'infections persistantes, il peut être modifié pour prendre en compte les infections multiples. Cela nécessite des hypothèses supplémentaires qui seront évoquées dans la prochaine partie.

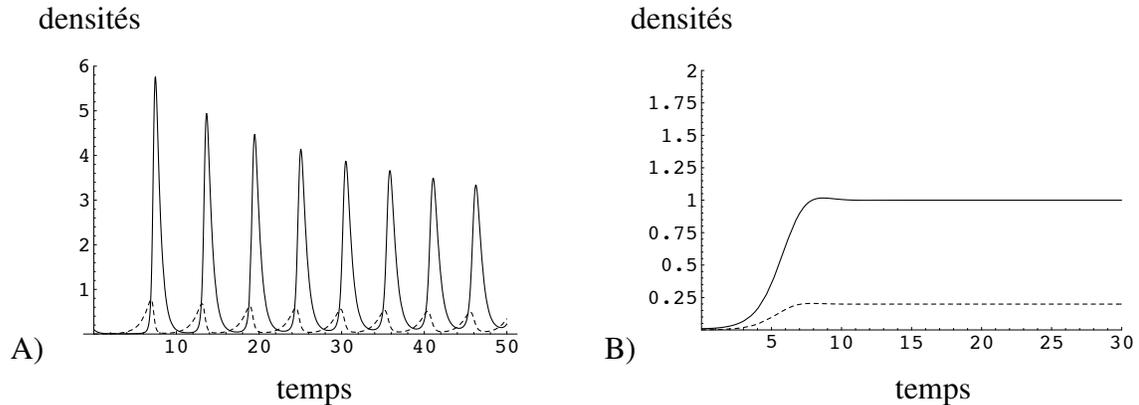


FIG. 2.2 – Densités de parasites et de lymphocytes dans le cas d’infections chroniques avec (A) un modèle prédateur-proie ou (B) un modèle de type prédateur-proie.

La courbe tiretée représente la densité de parasites et la courbe pleine la densité de lymphocytes. Les valeurs de paramètres sont $\varphi = 1$, $\sigma = 1$, $c = 10$, $\delta = 2$ et $b = 0,01$.

Les modèles de type prédateur-proie

De tels modèles ont été développés par [Bonhoeffer et Nowak \(1994\)](#), [Alizon et Van Baalen \(2005\)](#) et [Fenton *et al.* \(2006\)](#), qui introduisent aussi des délais temporels et de la mémoire immunitaire. Ces modèles prennent en compte le fait qu’une réponse immunitaire n’est pas à proprement parler basée sur une interaction prédateur-proie car un lymphocyte peut se reproduire sans avoir été en contact avec le parasite. Ceci est résumé par l’équation suivante :

$$\frac{dy}{dt} = c_0 + cx - \delta y \quad (2.5)$$

L’avantage de ces modèles est qu’ils permettent facilement de travailler avec des densités à l’équilibre. C’est ce que nous développerons dans le chapitre III en liant de tels processus intra-hôtes à un modèle épidémiologique.

Le principal problème avec cette approche est de comprendre comment l’hôte peut se débarrasser de ses parasites pendant le cours de l’infection. Ceci pourrait être formulé d’une autre manière : « Comment un prédateur qui conduit systématiquement sa proie à extinction peut-il être sélectionné ? »

Modèles d’infections multiples

La plupart des infections multiples sont basées sur des modèles d’infections persistantes puisque plus l’infection dure, plus la probabilité augmente d’être sur-infecté. Notre but n’est pas de décrire les différences entre modèles de co-infections, où les différents parasites coexistent au sein de l’hôte, et de super-infection, où un parasite chasse l’autre immédiatement (nous aborderons cette question dans le dernier chapitre de cette thèse). Ici, nous désirons aborder certains problèmes de modélisation du système immunitaire soulevés par les infections multiples.

Peu de modèles intra-hôtes prennent en compte les infections multiples. Ceci a pour conséquence que la plupart de modèles ne supposent pas de différences entre les réponses immunitaires

spécifiques et non spécifiques. Cependant, si un hôte est infecté par plus d'une souche de parasites, il devient nécessaire de modéliser ces deux réponses (Nowak *et al.* 1990, Hellriegel 1992, Antia *et al.* 1996). Ceci vient du fait que l'immunité croisée (c'est-à-dire le fait qu'un unique clone de lymphocytes est stimulé et/ou attaque plusieurs souches de parasites) crée une compétition apparente entre souches de parasites (Read et Taylor 2001). Ainsi, pour comprendre l'évolution de deux (ou plus) souches de parasites partageant un hôte, il faut introduire plus de détails dans la description du système immunitaire. Nowak *et al.* (1990) le font en introduisant un clone de lymphocytes non spécifiques. Dans le chapitre V, nous verrons que modéliser l'interaction entre l'antigène du parasite et le récepteur des lymphocytes pourrait être plus intéressant.

Le fait d'avoir plus d'une souche au sein de l'hôte crée des processus plus complexes tels que l'évasion immunitaire au moyen de variations antigéniques ou de phénomènes de recombinaisons entre souches. Pour le moment, très peu d'études épidémiologiques ont réussi à prendre en compte de tels processus. Dans cette optique, les modèles pourraient se révéler très utiles car ils permettent de décrire précisément les processus intra-hôtes.

2.3.3 Vers un modèle unifiant ?

Dans tous les modèles décrits précédemment, le type d'infection (aiguë ou chronique) est vu comme une contrainte à laquelle le modèle doit satisfaire plutôt que comme une conséquence potentielle de l'interaction. Comment construire des modèles qui prennent en compte à la fois les infections aiguës et persistantes est toujours une question ouverte. Cependant, certaines études ont déjà abordé, quoique indirectement, cette question.

Changement des antigènes et persistance

Une première possibilité est de modifier un modèle d'infection aiguë afin de permettre à certaines infections de devenir persistantes. Nowak *et al.* (1990) le font dans le cas du VIH en introduisant plusieurs souches de parasites avec des antigènes différents. Leur modèle ressemble à ceux que nous avons classés dans la catégorie « exploitateur-tueur ». La différence est qu'ils introduisent une mortalité des lymphocytes virus-dépendante et qu'ils permettent l'apparition de parasites mutants. Ils montrent que les infections aiguës peuvent devenir persistantes si la diversité antigénique est continuellement renouvelée. Comme les antigènes changent incessamment, le système immunitaire a toujours un temps de retard et ne peut éliminer l'infection. En d'autres termes, ce modèle montre que la diversité des parasites permet une coexistence à long terme (et donc une infection persistante).

Cependant, ce modèle n'est pas entièrement satisfaisant. Primo, il est conçu pour un parasite très spécial, le VIH, qui a un taux de mutation très élevé et est capable de détruire les cellules immunitaires. De plus, les conditions qui mènent à une infection aiguë ou à une infection persistante sont compliquées à dériver (principalement parce que le but des auteurs est de comprendre la dynamique du VIH et en particulier le pic final de virémie).

Mémoire immunitaire et élimination du parasite

Le problème peut être abordé dans l'autre sens : comment éliminer une infection persistante ? Cette question est semblable à celle qu'on se poserait en écologie pour savoir comment un pré-

dateur peut conduire sa proie à extinction. Dans leur article, [Wodarz *et al.* \(2000\)](#) montrent que la mémoire immunitaire pourrait permettre l'élimination du parasite en stimulant d'autres cellules. D'après eux, la mémoire immunitaire pourrait même avoir été sélectionnée à l'origine car elle permet une élimination complète.

Le mécanisme sous-jacent est l'auto-stimulation (pour une analyse détaillée, on peut se référer à [Chauvi-Berlinck *et al.* 2004](#)). L'idée est qu'une fois activés, certains lymphocytes deviennent des lymphocytes « stimulateurs » (ou lymphocytes « mémoire ») au lieu de devenir des lymphocytes « tueurs ». Pour obtenir l'élimination, les lymphocytes stimulateurs doivent être capables d'activer de nouveaux lymphocytes et doivent aussi avoir un taux de mortalité plus faible que les lymphocytes tueurs. Cette idée est semblable à celle du programme de prolifération évoquée plus haut, car, une fois que le parasite a stimulé certains lymphocytes, on observe une activation prolongée des lymphocytes. Ce modèle est plus simple et surtout ne fait pas appel à la notion ambiguë de « programme ».

Cependant, cette approche est encore limitée. Certes les lymphocytes mémoires permettent de produire de nouveaux lymphocytes quand le parasite a atteint de très faibles densités, ce qui autorise une extinction. Cependant, il reste un problème avec les valeurs de paramètres qui mènent à une telle bifurcation des densités de parasite à l'équilibre. Pour observer un basculement d'une densité non nulle vers une densité nulle, il faut choisir des valeurs de paramètres qui conduisent à une « explosion » du système immunitaire. Ce qui signifie qu'une fois que le parasite est éliminé, les lymphocytes continuent de croître exponentiellement et atteignent des densités gigantesques (exactement comme dans l'approche « exploiteur-tueur ». Ce problème est ignoré et les auteurs supposent généralement un seuil minimal de densité, ce qui permet de prendre des valeurs de paramètres ne conduisant pas à l'explosion. Bien sûr les seuils d'extinction ont souvent une signification biologique mais ils peuvent parfois s'avérer erronés, comme nous le verrons pour les infections virales. D'autre part, le problème du comportement du système immunitaire après l'expulsion du parasite est souvent négligé car on a tendance à identifier les limites du système à celles de l'hôte. Si l'on considère la dynamique des hôtes, cette question redevient essentielle.

Enfin, ces modèles n'ont pas été développés dans le but de comprendre à quelles conditions on observait une extinction du parasite, mais plutôt pour obtenir des infections aiguës avec un modèle d'infections persistantes. Une piste intéressante pourrait donc être de déterminer à quelles conditions on tend vers un type d'infection donné.

Délais dans la réponse immunitaire

[Fenton *et al.* \(2006\)](#) ont récemment montré qu'il est possible d'obtenir à la fois des infections aiguës ou persistantes avec le même modèle en introduisant un délai entre la croissance du parasite et la réponse immunitaire. Ils définissent le délai comme étant le temps entre détection du parasite et croissance immunitaire. Ceci introduit une grande variabilité dans la dynamique des populations de parasites. Dans une version simplifiée de ce modèle, la dynamique des lymphocytes pourrait s'écrire :

$$\frac{dy}{dt} = c x_{t-\tau} - \delta y \quad (2.6)$$

où τ est le délai temporel.

Si ce délai entre détection du parasite et activation immunitaire (τ) augmente, la dynamique tend à se stabiliser (c'est-à-dire que l'on observe des infections chroniques). Bien sûr, les valeurs des taux de croissance du parasite ϕ et d'activation des lymphocytes c influencent aussi le devenir de l'infection. D'un point de vue plus appliqué, *Fenton et al.* montrent comment le délai influence l'évolution de la virulence : plus le délai augmente et plus la valeur de virulence optimale diminue.

Une limite de cette étude réside dans la modélisation du délai temporel entre dynamiques de parasites et de lymphocytes. Dans un souci de simplicité, nous n'avons pas montré ici toute la complexité du modèle car, en plus du délai dans la réponse immunitaire, les auteurs introduisent aussi une complexité de la réponse immunitaire (définie comme le nombre de stades requis avant d'obtenir des lymphocytes tueurs opérationnels). Ceci rend la définition de délai plus floue et pourrait être un obstacle dans l'élaboration de futures études expérimentales.

2.4 Perspectives

2.4.1 Prédire le devenir de l'infection

On peut soutenir que prédire le devenir d'une infection est un des rôles les plus importants des modèles intra-hôtes. Il ne s'agit pas ici que de la définition du type d'infections (aiguës ou chroniques) mais aussi de la compréhension des conditions qui mènent à des processus importants tels que la mort de l'hôte ou sa guérison. La capacité du système immunitaire à éradiquer le parasite repose sur plusieurs variables, la plus simple étant le taux de croissance du parasite. Tous les modèles évoqués dans cette revue peuvent être utilisés pour montrer que si le taux de croissance du parasite est trop faible comparé à la force du système immunitaire, le parasite est incapable de causer une infection. Cependant, l'éradication du parasite peut aussi dépendre du taux de croissance après que le parasite a réussi à infecter l'hôte. Toutefois, dans ce cas, il y a toujours d'autres traits d'histoire de vie qui sont impliqués dans l'éradication.

La seconde variable qui affecte évidemment le devenir de l'infection est la force de la réponse immunitaire de l'hôte. Ceci va de pair avec une importante hétérogénéité des hôtes car différents environnements génétiques et nutritionnels conduisent à des différences entre les réponses immunitaires spécifiques qui suivent une infection (*Woolhouse et al.* 1997, *Ganusov et al.* 2002). De plus, il est bien connu qu'une exposition antérieure à un antigène a une très forte influence sur le taux d'éradication du fait de la mémoire immunitaire. Ce qui est intéressant, c'est que sans rentrer dans tous les détails de la réponse immunitaire, il est possible de montrer qu'introduire une population particulière de lymphocytes à longue durée de vie qui soit capable d'activer des lymphocytes « classiques », suffit pour observer une éradication du parasite. C'est pourquoi *Wodarz et al.* (2000) suggèrent une hypothèse séduisante : la mémoire immunitaire aurait en fait évolué comme sous-produit d'un mécanisme destiné à assurer l'éradication complète des parasites.

La dose de l'infection a aussi toutes les chances d'influencer le devenir de l'infection car des parasites avec de grandes populations initiales peuvent établir des infections persistantes plus facilement (ce que suggèrent une étude de *Brunner et al.* 2005). Plus généralement, il est important de noter que des caractéristiques de l'hôte telles que l'âge lors de l'infection, la nutrition ou le fond génétique peuvent être aussi importantes que les traits d'histoire de vie du parasite pour expliquer l'éradication.

La prise en compte des antigènes pourrait être encore un moyen de prédire le type d'infection.

Par exemple, d'après [Nowak *et al.* \(1990\)](#), la variation antigénique est un mécanisme qui permet au VIH de se maintenir dans l'hôte. Cependant, utiliser une telle approche nécessiterait de modifier le modèle classique de [Nowak *et al.* \(1990\)](#). Primo, parce que ce modèle est destiné à l'étude d'un parasite très particulier (le VIH). Secundo, parce que le but de ce modèle est de comprendre comment la virémie peut croître exponentiellement après avoir été quasiment indétectable pendant des années. Leur modèle suppose que les souches s'éteignent lorsqu'un certain seuil est atteint. La guérison se produit donc dans leur modèle quand toutes les souches présentes se sont éteintes ; cependant, ils n'ont pas étudié cet aspect là de leur modèle en détail.

Enfin, à notre connaissance, le modèle général développé par [Fenton *et al.* \(2006\)](#) est le seul où le type d'infection ne soit pas une hypothèse *a priori* et où infections aiguës et persistantes peuvent toutes deux se produire. Dans ce modèle, l'éradication dépend de trois critères : l'importance relative du taux de croissance du parasite par rapport à l'efficacité du système immunitaire, le délai temporel entre croissance du parasite et activation des lymphocytes et la complexité du système immunitaire. Même si ce modèle n'est qu'un premier pas, il n'en illustre pas moins la richesse des modèles simples pour comprendre le devenir des infections.

2.4.2 Modéliser l'extinction

Éradiquer totalement un parasite est un problème souvent rencontré par un hôte. La prise en compte de la stochasticité démographique devient essentielle quand on étudie ce processus : l'extinction du parasite ne se produit jamais dans les modèles basés sur des équations différentielles ordinaires (sauf peut-être dans des approches schématisées comme le modèle « exploitateur-tueur »). Ce rôle de la stochasticité est lié à la théorie verbale qui prédit que plus les fluctuations de la densité de population des parasites sont importantes, plus l'extinction du parasite (c'est-à-dire la guérison de l'hôte) est probable.

Dans la plupart des études, les auteurs supposent une densité au dessous de laquelle le parasite ne peut se maintenir dans un hôte. Cette hypothèse se comprend souvent d'un point de vue biologique (surtout si l'on a en tête les dynamiques de type prédateur-proie), mais il existe des cas où elle est trop simplificatrice. C'est le cas pour les virus. Les courbes de virémie de patients infectés par le VIH (ou par l'hépatite C) montrent qu'après un pic initial, le système immunitaire est capable de faire décroître le parasite à des densités très faibles, sans toutefois parvenir à l'éradiquer. Une question intéressante ici est donc de comprendre pourquoi le virus n'est pas éradiqué après un premier pic de virémie.

Si l'on interprète les infections aiguës comme des infections où le système immunitaire parvient à ramener la densité de parasite en dessous d'un seuil d'extinction, deux phénomènes peuvent expliquer la persistance de virus tels que le VIH. Soit le seuil est très bas et inatteignable (c'est-à-dire que le virus est capable de survivre à des densités exceptionnellement faibles), soit le seuil est atteint mais le virus n'est pas éradiqué de l'hôte car sa distribution non homogène lui permet d'exploiter des « zones refuges » où le système immunitaire ne peut l'atteindre.

Il a été montré que la structure d'une population de VIH au sein d'un patient infecté est semblable à ce qu'on appelle une « méta-population » en écologie ([Frost *et al.* 2001](#), [Achaz *et al.* 2004](#), [Funk *et al.* 2005](#)). Il se pourrait donc que la raison pour laquelle le VIH n'est pas éradiqué après le premier pic soit que certaines populations réservoir (appelées « populations sources » en écologie) ne sont pas atteintes par le système immunitaire ([Funk *et al.* 2005](#)). De tels refuges existent comme en témoigne les difficultés premières thérapeutiques rencontrées : les médicaments

parvenaient alors à éliminer le virus du compartiment sanguin sans toutefois éradiquer l'infection (Cavert *et al.* 1997). Si cette structure de méta-population est vraie, les apports de la biologie de la conservation pourraient être utiles pour développer des stratégies de traitement contre le VIH. En effet, la biologie de la conservation a identifié les causes influençant l'extinction des animaux dans les méta-populations. Le problème est identique ici excepté qu'au lieu de conserver, le but est d'éradiquer le parasite.

Cet exemple souligne quelques unes des problématiques soulevées dans cette revue : quand y a-t-il éradication du parasite ? Existe-t-il un seuil minimal pour le parasite ? Cette question pourrait ne pas concerner que le cas particulier du VIH car l'hépatite C semble aussi être capable de survivre à faible densité.

2.4.3 Évolution du système immunitaire

Le système immunitaire a évolué pour protéger l'hôte contre les parasites (Antia et Lipsitch 1997, Jäkel *et al.* 2001). En réponse, les parasites ont développé toute une gamme de mécanismes pour échapper à cette réponse (Marrack et Kappler 1994). Les études théoriques suggèrent que ceci a toutes les chances d'aboutir à une « course aux armements » évolutive entre le parasite et son hôte (Haldane 1949, Dawkins et Krebs 1979, Van Baalen 1998). De plus, des résultats empiriques et théoriques (Antia *et al.* 1994, Ebert et Herre 1996, Jäkel *et al.* 2001, Mackinnon et Read 2004a) soutiennent l'hypothèse que le système immunitaire pourrait être responsable du maintien de la virulence de certains micro-parasites qu'il contrôle et éradique.

Comme nous l'avons discuté plus haut, l'immunopathologie est un aspect constitutif du système immunitaire. Pourtant peu d'études la prennent en compte (Graham 2002, Alizon et Van Baalen 2005). Un moyen possible d'étudier l'origine et l'évolution du système immunitaire pourrait être de considérer ce mécanisme comme une « liaison dangereuse » (Van Baalen et Jansen 2001) entre un individu et son système immunitaire : en l'absence de parasites, le système immunitaire profite un peu de son hôte (ce qui dans le cas extrêmes peut aboutir à des maladies auto-immunes). Dans ce cas, il se comporte de fait comme un « parasite ». En revanche, si l'hôte est infecté, le système immunitaire éradique le parasite et peut alors être défini comme un « mutualiste ». Bien sûr, d'autres facteurs peuvent influencer le devenir de cette interaction.

Le système immunitaire des Vertébrés « n'évolue » pas *stricto sensu*, même si les antigènes peuvent persister et passer à la descendance (toutefois la durée de ce type d'hérédité est court). Cependant, les stratégies de santé publique peuvent être considérées comme une réponse immunitaire « externe » et ainsi s'insérer dans un processus co-évolutif.

2.4.4 Comprendre les infections multiples

Peu de modèles intra-hôtes prennent en compte la dynamique de souches en co-infection. Ceci est surprenant car les infections mixtes sont fréquentes (Cox 2001, Read et Taylor 2001), du fait de la prévalence des parasites et aussi car certaines infections facilitent les infections futures (Woolhouse *et al.* 2002). De plus, pour étudier la dynamique des antigènes des parasites, il faut un modèle similaire à ceux qui prennent en compte les infections multiples (Nowak *et al.* 1990, Antia *et al.* 1996).

Dans le cas de co-infections, le devenir de l'infection ainsi que les conséquences évolutives pour le parasite dépendent fortement du système immunitaire, qui crée une compétition apparente

entre les souches (Cox 2001, Read et Taylor 2001). En d'autres termes, le système immunitaire peut donc faire interagir des souches présentes dans le même hôte (Taylor *et al.* 1997, Davies *et al.* 2002, Hodgson *et al.* 2004).

La prise en compte des infections multiples soulève toutes les questions déjà évoquées mais parfois d'une manière différente. Par exemple, la question du devenir de l'infection est plus complexe. On peut avoir une mort rapide, une guérison rapide, une super-infection, une co-infection à court terme, *etc.* En plus, les infections multiples peuvent perturber le système immunitaire et conduire à de l'immuno-pathologie (Graham 2002, Hughes et Boomsma 2004, de Roode *et al.* 2004, Gower et Webster 2005).

La modélisation des infections multiples nécessite une approche moins restrictive. Comme nous le soutenons dans le chapitre V, il est nécessaire de développer un modèle qui puisse prendre en compte n'importe quelle durée d'infection (de la co-infection à long terme à la super-infection). Ceci parce que les infections multiples accentuent un phénomène mis en valeur par les modèles emboîtés : les échelles de temps peuvent se superposer. Dans l'approche classique d'infections simples il est souvent possible de supposer que les dynamiques intra-hôtes et épidémiologiques se produisent sur des échelles de temps distinctes (mais ce n'est pas toujours le cas, comme le soulignent Day et Proulx 2004). Dans une étude avec infections multiples, cette hypothèse peut ne plus être vraie. Ceci a d'importantes implications pour l'épidémiologie en renforçant la nécessité d'une prise en compte de l'évolution des parasites au cours d'une épidémie.

2.4.5 Les modèles emboîtés comme nouvelle approche de l'immunité

Depuis Burnett, le but principal de l'immunologie a été d'expliquer comment le système immunitaire fait la distinction entre soi et non-soi (Tauber et Podolsky 1994). Plus récemment, Bell *et al.* (1978) ont suggéré que le système immunitaire pouvait être appréhendé comme un écosystème miniature, avec de la prédation, de la coopération des ressources, *etc.* Cependant, dans cette approche, la survie de l'hôte est considérée comme acquise ; le fait que l'interaction puisse s'interrompre du fait de la mort de l'hôte est ignoré. Pradeu et Carosella (2006) ont récemment suggéré un critère alternatif à l'immunogénicité : ils proposent une vision du système immunitaire basée sur la *continuité* et non sur la classique dichotomie *soi / non-soi* (c'est-à-dire, tout ou rien). Autrement dit, ils suggèrent que les réactions immunitaires pourraient être déclenchées quand une certaine quantité d'entités rompt la continuité des interactions établies. Cette vision aide à comprendre comment des composantes du « soi » peuvent être ciblées par le système immunitaire (s'ils rompent la continuité, comme par exemple les cellules tumorales) et comment au contraire des éléments du « non-soi » peuvent être tolérés (ce qui est le cas par exemple pour les bactéries commensales ou pour le fœtus dans l'utérus de sa mère).

Cette théorie trouve des soutiens dans les modèles emboîtés (Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003, Alizon et Van Baalen 2005, Gilchrist et Coombs 2006). Ces modèles théoriques lient explicitement l'approche intra-hôte à l'approche épidémiologique. En considérant l'épidémiologie, ils prennent donc en compte, quoique de manière primaire, l'environnement de l'hôte constitué par les autres hôtes.

Cette approche globale a déjà des implications, par exemple en ce qui concerne l'évolution de la virulence. Les traitements anti-parasite (vaccins, traitements antibiotiques) peuvent être considérés comme faisant partie d'un système immunitaire étendu (avec ou sans coût d'entretien pour l'hôte). Avec cette approche, les études théoriques montrent que les traitements anti-parasites, en plus de

sélectionner des phénomènes de résistance, pourraient même sélectionner des niveaux *plus* élevés de virulence (Gandon *et al.* 2001b, 2003, Alizon et Van Baalen 2005, André et Gandon 2006, Gagnusov et Antia 2006). Ceci avait déjà été perçu il y a bien longtemps car en grec ancien *pharmakon* [φάρμακον] signifiait « traitement » mais aussi « poison ».

Chapitre 3

Émergence d'un compromis évolutif entre transmission et virulence ¹

3.1 Études de l'évolution de la virulence

Nous l'avons dit en introduction, [Anderson et May \(1979\)](#) ont été les premiers à remettre en cause la « sagesse traditionnelle », qui postule que les parasites évoluent vers une avirulence complète. En supposant qu'un parasite ne peut pas élever son taux de transmission sans diminuer la durée de l'infection (via la mort de l'hôte ou via sa guérison), ils montrent qu'un parasite a intérêt à adopter un niveau intermédiaire de virulence. Cette approche basée sur un compromis évolutif (« *trade-off* » en anglais), qui a récemment été remise en cause ([Levin et Bull 1994](#), [Ebert et Bull 2003](#)), sous-tend la plupart des développements de la théorie de l'évolution de la virulence.

[Anderson et May \(1982\)](#) proposent que la sélection naturelle favorise les parasites ayant le « taux de reproduction de base » (R_0) le plus élevé. Cette mesure reflète le nombre de nouvelles infections causées par un hôte infecté dans une population d'hôtes susceptibles. Le R_0 peut être interprété comme une mesure de la valeur sélective du parasite.

Dans les cas les plus simples, le taux de reproduction de base d'un parasite est proportionnel à son infectivité (ou taux de transmission) et à la durée d'une infection typique. Si on représente le taux de transmission du parasite par β , la mortalité naturelle de l'hôte par μ , le taux de guérison de l'hôte par ν , la mortalité induite par le parasite par α et la densité des hôtes susceptibles par S , on obtient l'expression « classique » du succès reproducteur d'un parasite ([Anderson et May 1982](#)) :

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha + \nu} S \quad (3.1)$$

L'équation 3.1 indique que le taux de reproduction de base augmente quand α diminue. Cette conclusion semble aller dans le sens la sagesse traditionnelle, mais comme le soulignent [Anderson et May](#), il est impossible pour les parasites de maximiser leur transmission (β) indéfiniment sans engendrer un coût. Le plus souvent, on suppose qu'il est impossible d'augmenter β sans augmenter α ce qui signifie que le parasite ne peut pas être transmis sans nuire au moins un peu à son hôte ([Anderson et May 1982](#), [Ewald 1983](#)). [Anderson et May \(1982\)](#) ont montré qu'avec une telle hypothèse de compromis, les parasites évoluent vers une virulence optimale non nulle.

¹*The American Naturalist* (2005) **165** : E155–E167

Levin et Bull (1994) et Ebert et Bull (2003) ont remis en cause la validité biologique de cette hypothèse de compromis évolutif. Selon eux, il y a très peu de preuves expérimentales ou théoriques de l'existence d'une relation entre transmission et virulence. Pourtant, même s'ils sont rares, des résultats empiriques corroborent la théorie du compromis évolutif et ce pour différents types d'interactions hôtes-parasites : Day *et al.* (1993) pour *Plasmodium falciparum* (l'agent du paludisme) chez l'homme, Ebert (1994) pour une microsporidie (un protozoaire) chez *Daphnia magna* (un Crustacé), Mackinnon et Read (1999a) pour *Plasmodium chabaudi* chez la souris, Messenger *et al.* (1999) pour le bactériophage ϕ 1 chez *Escherichia coli* et Jensen *et al.* (2006) pour *Pasteuria ramosa* (une bactérie castratrice) chez *Daphnia magna*. De nombreux théoriciens ont aussi exploré comment de tels compromis peuvent émerger à partir des interactions entre les pathogènes et le système immunitaire de l'hôte en fonction de l'écologie de la transmission à leur hôte (Anderson et May 1982, Sasaki et Iwasa 1991, Antia *et al.* 1994, Ganusov *et al.* 2002, Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov et Antia 2003, André *et al.* 2003).

Afin de relever le défi lancé par Ebert et Bull (2003), nous étendons les approches précédentes pour étudier dans quelles conditions un compromis évolutif émerge dans un système hôte-parasite où l'hôte est capable de monter une réponse immunitaire qui contient (mais n'élimine pas) le parasite et s'il émerge, quelle est la concavité de la fonction de compromis. Nous étudions ensuite l'influence des paramètres sur cette convexité et sur la virulence évolutivement stable (VES) qui en découle. Enfin, nous verrons comment la VES peut être manipulée. Nous discuterons nos résultats à la lumière des conséquences des vaccins imparfaits prédites par Gandon *et al.* (2001b) sur la base d'un modèle qui n'incluait pas explicitement les dynamiques intra-hôte.

3.2 Présentation du modèle

3.2.1 Description du système

La plupart des études concernant l'émergence du compromis évolutif supposent que le système immunitaire finit par se débarrasser de l'infection (André *et al.* 2003, Ganusov et Antia 2003), même si l'étude de Sasaki et Iwasa (1991) se démarque un peu. Dans la plupart des cas cependant, le système immunitaire est incapable de détruire le parasite ce qui engendre une infection dite « persistante ». La sévérité de telles infections est déterminée en grande partie par l'efficacité du système immunitaire (Sasaki et Iwasa 1991).

Ici, nous supposons que le système immunitaire ne peut pas éliminer le parasite. Notre approche s'applique donc aux infections longues (herpès, VIH, tuberculose) plutôt qu'à celles qui tendent à être rapidement éliminées (grippe). En termes de modélisation, le cas des infections persistantes se traduit par un taux de guérison (ν) nul.

Comme dans les études précédentes (Antia *et al.* 1994, Bonhoeffer et Nowak 1994, Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003), nous lions l'échelle individuelle (dynamiques intra-hôtes) et l'échelle de la population d'hôtes (dynamiques épidémiologiques), mais notre étude diffère des précédentes sur de nombreux points essentiels. D'abord, contrairement à Antia *et al.* (1994), Ganusov *et al.* (2002) et Ganusov et Antia (2003), nous n'introduisons pas une densité de parasites arbitraire au dessus de laquelle les hôtes meurent. D'après cette hypothèse répandue, la densité optimale de parasites se situe juste en dessous de la valeur seuil. Cela implique, comme le soulignent André *et*

al. (2003), que dans des conditions de virulence évolutivement stable (VES) aucun hôte ne mourra à cause du parasite. Ensuite, nous ne supposons pas que la population d'hôtes est hétérogène, contrairement à [Antia et Lipsitch \(1997\)](#) ou [Ganusov *et al.* \(2002\)](#), parce que pour une virulence fixée, cela se traduit par une mal-adaptation de certains parasites à leurs hôtes (là encore, *cf.* [André *et al.* \(2003\)](#) pour une discussion plus détaillée).

Dans cette étude, nous supposons que chaque hôte infecté est exploité par une unique souche de parasites. En réalité, il est assez peu probable qu'un parasite puisse empêcher son hôte d'être sur-infecté, mais une telle hypothèse nous assure que la virulence n'est pas une conséquence de la compétition entre parasites, comme pour [Nowak et May \(1994\)](#) et [Van Baalen et Sabelis \(1995a\)](#). Comme nous le verrons dans la partie suivante, notre modèle peut facilement être modifié afin de prendre en compte les interactions entre différentes souches au sein d'un même hôte.

Notre approche a été inspirée par celle de [Sasaki et Iwasa \(1991\)](#), qui dérivent des stratégies optimales de croissance de parasites à partir d'un modèle de dynamiques intra-hôte. Nous étendons leur approche en relâchant l'hypothèse arbitraire d'un taux de croissance intra-hôte de type Lotka-Volterra densité-dépendant et en introduisant à la place le système immunitaire de manière explicite.

3.2.2 Interactions entre parasites et lymphocytes

Afin de prendre en compte explicitement le système immunitaire, nous définissons une relation de type prédateur-proie entre lymphocytes et parasites, comme dans se nombreux modèles d'immunologie théorique ([Nowak *et al.* 1990](#), [Nowak et May 1992](#), [Bonhoeffer et Nowak 1994](#), [De Boer et Perelson 1995](#)).

Nous faisons une série d'hypothèses pour simplifier la modélisation du système immunitaire. Premièrement, nous ne distinguons pas la réponse humorale (via les lymphocytes B) de la réponse cellulaire (via les lymphocytes T). Nous modélisons le système immunitaire d'une manière proche de celle de [Nowak *et al.* \(1990\)](#) où chaque souche de parasite est attaquée par un clone spécifique de lymphocytes et par un clone de lymphocytes non spécifiques. Cependant, puisqu'il n'y a jamais plus d'une seule souche de parasite par hôte dans notre modèle, il n'est pas nécessaire de différencier les deux populations de lymphocytes car elles se comportent de manière identique.

Nous supposons que la souche de parasite (dont la taille de population est notée x) est reconnue spécifiquement par un clone de lymphocytes (y). Nous avons donc besoin de deux équations pour décrire la dynamique du système intra-hôte :

$$\frac{dx}{dt} = (\varphi - \sigma y)x \tag{3.2}$$

$$\frac{dy}{dt} = b + cx^k - \delta y$$

φ représente le taux de croissance intrinsèque des parasites de la souche, σ le taux de destruction des lymphocytes, c l'augmentation de la production de lymphocytes due au parasite, b le taux de production de base des lymphocytes du clone et δ la mortalité des lymphocytes. Le paramètre k , que nous appelons la « coopérativité », reflète une activation plus efficace de la réponse immunitaire pour des parasites abondants. Ce phénomène induit ce qu'on appelle en enzymologie un « effet

coopératif », qui conduit à des taux qui dépendent des puissances des densités (les abréviations utilisées dans cette thèse sont résumées dans l'annexe A.1).

La différence la plus importante entre notre modèle et celui de Nowak *et al.* (1990) réside dans le terme d'activation des lymphocytes. Ici, il ne dépend que de la densité de parasites (x) tandis que dans une équation classique de Lotka-Volterra, il dépendrait du produit des densités de la proie et du prédateur (xy). Nous faisons cette hypothèse parce que les lymphocytes peuvent être activés sans être en contact avec leur « proie ». Le terme impliquant la densité de parasites (cx) représente un processus complexe d'activation, comme dans Bonhoeffer *et al.* (1997). Des développements futurs de ce modèle pourraient inclure une entité z qui lierait identification des parasites et activation des lymphocytes. Ce pourrait par exemple être une concentration de cytokines ou de cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Dans notre système, le parasite ne peut pas être chassé de l'hôte parce que l'activation de la population de lymphocytes tombe quand la densité de parasites diminue. Notre équation pour la dynamique des lymphocytes est proche de celle du modèle de De Boer et Perelson (1995). Contrairement à d'autres approches (Antia *et al.* 1994, André *et al.* 2003), nous choisissons nos paramètres de telle sorte que les populations de parasites et de lymphocytes atteignent un équilibre. La population de parasites est donc régulée au travers de la mortalité induite par les lymphocytes, comme chez Nowak *et al.* (1990), Ganusov *et al.* (2002) et André *et al.* (2003), et la population de lymphocytes est régulée au travers d'un terme de mortalité densité-dépendante, comme chez Muller *et al.* (2001).

Ce modèle est conceptuellement simple mais reste relativement difficile à analyser. Pour faciliter les calculs, nous supposons pour le moment qu'il n'y a pas d'effet coopératif des lymphocytes (c'est-à-dire $k = 1$). Nous étudierons l'influence de ce paramètre séparément par la suite.

3.2.3 Taux de transmission des parasites et mortalité induite

En l'absence de parasites (c'est-à-dire si $x_o = 0$), le système immunitaire s'équilibre à un niveau de base de lymphocytes ($y_o = b/\delta$). Si le parasite ne se reproduit pas assez vite, c'est-à-dire si $\varphi < \sigma y_o$, alors il ne peut pas s'installer dans l'hôte.

Dans le reste de cette étude, nous admettons qu'une telle élimination immédiate ne se produit pas, c'est-à-dire que le parasite se reproduit suffisamment vite. Nous sommes donc certains que les populations de parasites et de lymphocytes atteignent toutes deux leurs équilibres (noté \tilde{x} pour le parasite et \tilde{y} pour le lymphocyte) définis par :

$$\begin{aligned}\tilde{x}(\varphi) &= \left(\frac{\delta}{c\sigma} \varphi - \frac{b}{c} \right)^{\frac{1}{k}} \\ \tilde{y}(\varphi) &= \frac{\varphi}{\sigma}\end{aligned}\tag{3.3}$$

Les densités de parasites et de lymphocytes peuvent dépasser leurs valeurs d'équilibre durant la phase d'établissement du parasite. La taille du dépassement dépend des valeurs de paramètres et nous supposons qu'elle n'a pas d'influence sur les résultats.

À partir de ces valeurs d'équilibre, nous définissons les deux paramètres épidémiologiques qui caractérisent les hôtes. Pour le taux de transmission (β), nous choisissons une fonction linéaire de la densité intra-hôte de parasites. Ce type de relation est souvent utilisé pour des parasites qui n'ont pas de forme de dispersion spécialisée (Ganusov *et al.* 2002, Gilchrist et Sasaki 2002, André *et al.* 2003).

$$\beta(\varphi) = a \tilde{x} \quad (3.4)$$

Quant à la mortalité induite par la maladie (α) nous supposons qu'elle est donnée par l'expression

$$\alpha(\varphi) = u \varphi \tilde{x} + w \tilde{y} \quad (3.5)$$

qui incorpore plusieurs hypothèses. Comme Gilchrist et Sasaki (2002) et André *et al.* (2003), nous supposons que les effets négatifs du parasite ne sont pas proportionnels à la densité à l'équilibre des parasites (\tilde{x} seul) mais plutôt au taux global de réplication ($\varphi \tilde{x}$). Ceci afin de tenir compte du fait qu'un parasite qui se reproduit nuit plus à son hôte qu'un parasite « inactif ». Enfin, nous supposons que le système immunitaire lui-même a un coût qui augmente la mortalité, d'où un terme « d'effet délétère » (ou d'effet collatéral) des lymphocytes ($w \tilde{y}$). Cela implique que l'hôte ne peut pas augmenter ses défenses sans payer un prix. Par la suite, nous utiliserons le terme de « toxicité » pour désigner l'effet négatif immédiat des parasites afin de le distinguer de leur virulence (qui représente leur effet global sur la mortalité).

Si nous substituons les valeurs obtenues dans l'équation 3.3 pour \tilde{x} et \tilde{y} , et si $k = 1$, nous obtenons alors :

$$\alpha(\varphi) = \frac{u \delta}{c \sigma} \varphi^2 + \frac{c w - \sigma u b}{c \sigma} \varphi \quad (3.6)$$

$$\beta(\varphi) = \frac{a \delta}{c \sigma} \varphi - \frac{a b}{c}$$

ce qui implique que le taux de croissance intra-hôte du parasite (φ) est positivement corrélé à la fois avec la virulence du parasite (α) et sa transmission (β).

3.3 Résultats

3.3.1 Compromis entre transmission et virulence

Si le taux de guérison est constant ($\nu = 0$), un parasite peut maximiser son taux de reproduction de base R_0 (équation 3.1) en optimisant la combinaison de transmission $\beta(\varphi)$ et de virulence $\alpha(\varphi)$, ce qui revient à choisir un taux de croissance intra-hôte optimal (noté φ^*).

En faisant varier le taux de croissance intra-hôte du parasite (φ), on peut utiliser l'équation 3.6 pour tracer une courbe dans le plan ($\alpha(\varphi) + \mu$, $\beta(\varphi)$). C'est ce qui est représenté sur la figure 3.1. L'optimum du parasite est donné par le point où la tangente de la courbe passe par l'origine (Anderson et May 1982, Van Baalen et Sabelis 1995a)².

²En plus de l'approche géométrique, il existe aussi une approche analytique présentée en annexe A.3.

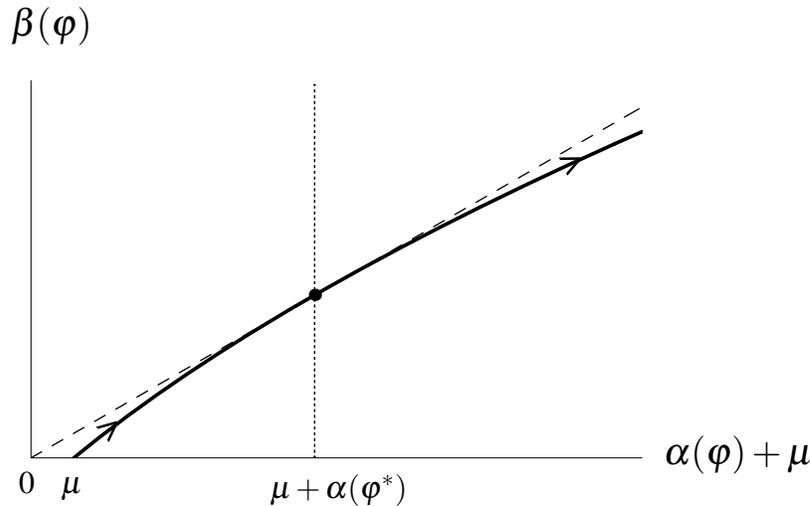


FIG. 3.1 – Courbe de compromis évolutif entre transmission et virulence.

Tracé de la courbe paramétrique $(\alpha(\varphi) + \mu, \beta(\varphi))$ pour $\varphi \in [0,01; 10]$ (les flèches sur la courbe continue suivent l'augmentation de φ). La virulence maximisant le R_0 du parasite est donnée par la tangente de la courbe passant par l'origine (droite tiretée). Elle croise la courbe au point où $\varphi = \varphi^*$ (point noir). La VES est symbolisée par une ligne pointillée verticale.

La principale particularité de la courbe de la figure 3.1 est sa convexité : le parasite peut toujours augmenter son infectivité $\beta(\varphi)$ mais seulement avec un coût croissant en termes de mortalité de l'hôte $\alpha(\varphi)$. À partir du moment où le compromis qui émerge est convexe, on peut affirmer qu'il existe un taux de croissance optimal φ^* . La virulence associée à ce taux de croissance ($\alpha(\varphi^*)$) est appelée virulence évolutivement stable (VES) car des parasites ayant cette valeur de virulence peuvent résister à l'invasion de n'importe quel mutant. Cette VES dépend évidemment des conditions environnementales et toute petite variation peut entraîner un changement de VES et rendre une stratégie auparavant optimale caduque. La figure 3.1 révèle aussi que la convexité n'est pas très prononcée, ce qui veut dire que la valeur de la VES peut facilement changer avec de petites variations de paramètres.

3.3.2 Influence des paramètres sur le compromis

L'exemple tracé sur la figure 3.1 est basé sur des paramètres aussi réalistes que possible. En reprenant des modèles intra-hôtes (Nowak *et al.* 1990, Sasaki et Iwasa 1991, Antia *et al.* 1994, Bonhoeffer *et al.* 1997, André *et al.* 2003) ou en utilisant des données *in vitro* (notamment celles sur les infections par le VIH obtenues par Muller *et al.* 2001), nous pouvons avoir une idée des ordres de grandeur de certains paramètres tels que le taux de production de base de lymphocytes dans un hôte (ce taux b est inférieur à 0,04), le taux de destruction des lymphocytes ($\sigma \leq 1$ parasites tués par lymphocyte par heure), pour le taux de croissance des parasites ($\varphi \in [0,1; 10]$ parasites nés par parasite par heure) et pour le taux de mortalité des lymphocytes ($\delta \in [0,01; 1]$ par heure). Pour avoir autant que possible des valeurs réalistes, nous avons choisi $\delta = 1$, $b = 0,01$, $\sigma = 1$ et $\varphi \in [0,02; 10]$. Pour le paramètre k , nous avons pris $k = 1$ pour les raisons expliquées ci-dessus. Le paramètre c

(augmentation de la production de lymphocytes) est problématique car il représente une sorte de « boîte noire » qui intègre l'identification du parasite et la multiplication des lymphocytes. Nous fixons arbitrairement $c = 10$ lymphocytes activés par parasite.

Il nous faut aussi choisir des paramètres pour le modèle épidémiologique. Ces paramètres sont définis selon une autre échelle de temps (l'année), contrairement aux processus intra-hôte qui sont définis sur une échelle de temps bien plus rapide (l'heure). Pour la constante d'efficacité de transmission, nous choisissons $a = 1$ hôtes infectés par parasite par an. Pour les constantes de toxicité, nous choisissons une toxicité du parasite (u) supérieure à celle de l'effet collatéral des lymphocytes (w) : $u = 0,5$ et $w = 0,25$. Finalement, pour le taux de mortalité naturelle de l'hôte (μ), les auteurs choisissent différentes valeurs ($\mu \in [0; 2]$) car il dépend fortement du type d'hôte étudié. L'espérance de vie moyenne d'un hôte étant de μ^{-1} unités de temps, nous choisissons $\mu = 0,02$ (ce qui correspond à une espérance de vie de 50 ans).

Puisque nous avons dû faire quelques choix arbitraires pour définir nos valeurs de paramètres, il nous faut étudier les conséquences des variations de paramètres afin de déterminer la robustesse de notre relation de compromis évolutif. Pour obtenir une idée de l'influence des paramètres, nous les faisons varier un par un tout en gardant les autres constants. Sur les figures 3.2 (pour les variations de paramètres épidémiologiques) et 3.3 (pour les variations de paramètres immunologiques) nous traçons les courbes de compromis évolutif pour différentes valeurs de paramètres (courbes pleines). Sur chaque courbe, nous indiquons la combinaison virulence-transmission optimale pour le parasite (point noir). En reliant ces différents optima, on peut visualiser les conséquences d'une variation de paramètre sur la virulence optimale (courbe tiretée en gras). Ces résultats sont résumés dans le tableau 3.1.

3.3.3 Robustesse de la convexité des courbes de compromis

Les figures 3.2 et 3.3 illustrent la robustesse de la convexité de la courbe de compromis pour une large gamme de valeurs de paramètres. Dans notre modèle, transmission et virulence sont deux fonctions du taux de croissance intra-hôte du parasite (φ). La convexité provient du fait que quand φ augmente, l'accélération de l'augmentation de la virulence ($\alpha(\varphi)$) est supérieure à celle de l'augmentation de la transmission ($\beta(\varphi)$). Mathématiquement, la fonction de compromis est donc convexe si

$$\frac{d^2\beta}{d\alpha^2} < 0$$

Ce qui, si $d\alpha/d\varphi \neq 0$ et $d\alpha^2/d\varphi^2 > 0$, nous conduit après quelques calculs (annexe A.4) à

$$\frac{d^2\alpha(\varphi)}{d\varphi^2} > \frac{d^2\beta(\varphi)}{d\varphi^2} \quad (3.7)$$

La dérivée $d\alpha/d\varphi$ est non-nulle puisque la virulence dépend explicitement du taux de croissance intra-hôte. En revanche, le fait que $d\alpha^2/d\varphi^2$ soit strictement positif est moins évident : ici, cette assertion est vraie car la virulence dépend du taux de réplication global (φx).

Si on remplace les expressions de α et β dans l'équation 3.7, la condition de convexité devient (après quelques manipulations)

$$2u \frac{d\tilde{x}}{d\varphi} + (u\varphi - a) \frac{d^2\tilde{x}}{d\varphi^2} + w \frac{d^2\tilde{y}}{d\varphi^2} > 0 \quad (3.8)$$

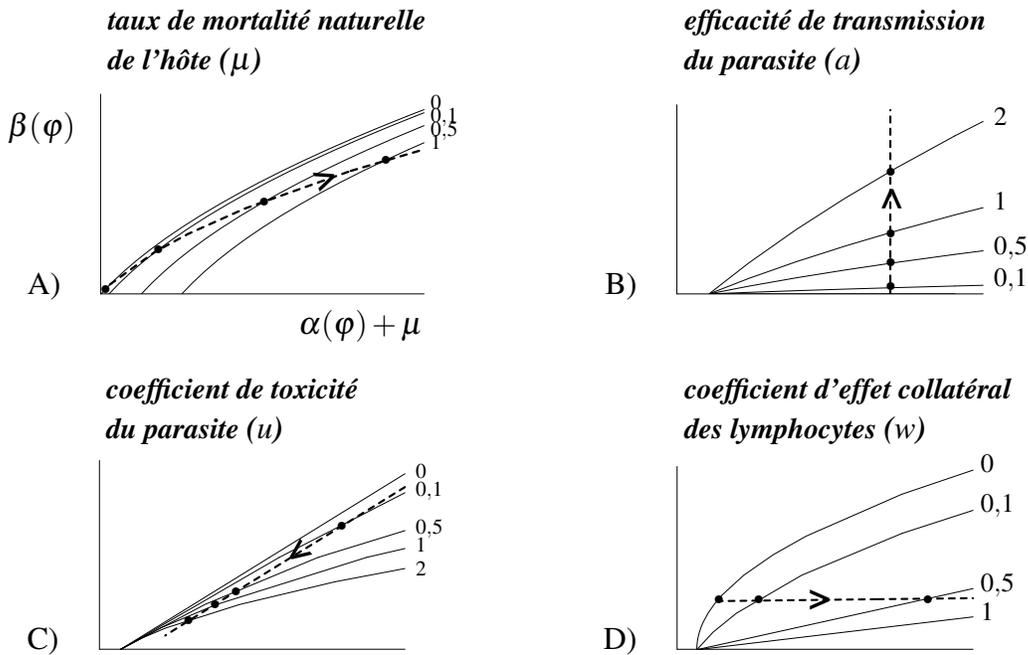


FIG. 3.2 – Influence des paramètres épidémiologiques sur la courbe de compromis évolutif.

Les courbes pleines sont les courbes de compromis évolutif pour un paramètre donné. Les points indiquent la valeur de l'équilibre évolutif d'une courbe. La courbe tiretée reflète les conséquences d'une augmentation (la direction est donnée par la flèche $>$) de la valeur d'un paramètre. Sur tous les graphiques, l'axe horizontal correspond à la mortalité totale ($\alpha(\varphi) + \mu$) et l'axe vertical à la transmission ($\beta(\varphi)$).

L'équation 3.8 montre que même sans faire d'hypothèse explicite sur la relation entre \tilde{x} et \tilde{y} et φ , la courbure de la courbe de compromis dépend de la pente de \tilde{x} par rapport à φ , de la courbure de \tilde{x} par rapport à φ et de la courbure de \tilde{y} par rapport à φ .

Pour le modèle spécifique que l'on considère ici, nous savons grâce à l'équation 3.2 que si $k = 1$, alors $d^2\tilde{y}/d\varphi^2 = 0$, $d^2\tilde{x}/d\varphi^2 = 0$ et $d\tilde{x}/d\varphi \geq 0$. Dans ce cas, la condition de convexité tient toujours à condition que $d\tilde{x}/d\varphi \neq 0$.

Ainsi la convexité est robuste et ne dépend pas des valeurs de paramètres. Les seules valeurs de paramètres pour lesquelles le compromis n'est pas convexe sont justement celles que nous avons exclues car alors \tilde{x} et \tilde{y} n'étaient pas définis (si $\varphi < b\sigma/\delta$, ou si $c = 0$, ou si $\sigma = 0$) ou car R_0 ne pouvait pas être dérivé (si $u = 0$, ou si $\delta = 0$). Le paramètre k peut influencer la convexité du compromis (équation 3.3) mais avec les définitions que nous avons choisies (équations 3.2, 3.4 et 3.5) le compromis est toujours convexe si $k > 1$. Le seul problème, en termes de modélisation, avec un tel effet coopératif des lymphocytes est que le système immunitaire peut éliminer plus facilement l'infection, ce qui tend à exclure ce cas des infections persistantes. C'est pourquoi si $k > 1$ la convexité dépend des valeurs de paramètre du système immunitaire (b et σ ne doivent pas être trop élevés et δ ne doit pas être trop faible).

Pour obtenir un compromis évolutif linéaire (ou même concave), il faudrait changer fondamen-

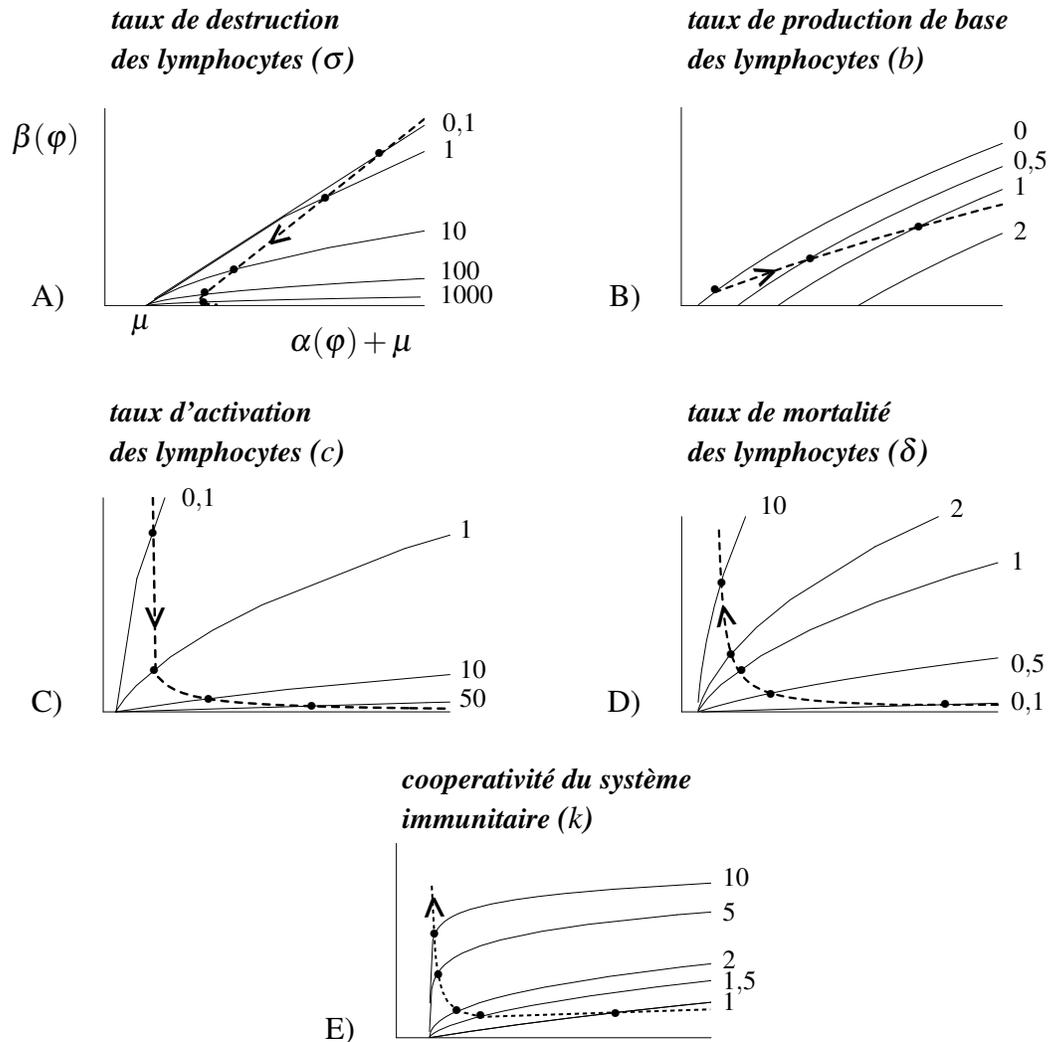


FIG. 3.3 – Influence des paramètres immunologiques sur la courbe de compromis évolutif.
Pour plus de détails, consulter la légende de la figure 3.2.

talement la définition des composantes du modèle. Les modifications qui s'imposent d'elles mêmes concernent la dynamique des lymphocytes (équation 3.2) et la définition de la virulence (équation 3.5)

La condition 3.8 suggère que si \tilde{y} était une fonction quadratique de φ , on obtiendrait des résultats qualitativement différents. Une telle fonction peut correspondre à des virus à fort taux de réplication qui endommagent plus les cellules et sont de ce fait plus faciles à repérer pour le système immunitaire. Le taux de destruction des lymphocytes (σ) ne serait alors plus une constante mais une fonction de φ . Dans notre modèle cependant, \tilde{y} est toujours linéaire.

Nous avons aussi défini β comme une fonction linéaire de \tilde{x} . Avec un mécanisme de transmission plus complexe (Day 2001), par exemple dose-dépendant, on pourrait obtenir des fonctions quadratiques de \tilde{x} qui affaibliraient la convexité du compromis évolutif (équation 3.8).

Finalement, si la virulence (α) ne devait dépendre que de la densité des parasites (\tilde{x}) au lieu du

taux global de réplication ($\phi \bar{x}$), on aurait un compromis évolutif linéaire uniquement à condition que l'effet coopératif des lymphocytes ne soit pas trop fort ($k \leq 1$). Une telle dépendance vis à vis de la densité de parasites (au lieu du taux de réplication global) pourrait correspondre à des interactions hôte-parasites où les parasites ne se reproduisent pas dans l'hôte et où la virulence du parasite dépend de la dose initiale à l'infection. Cela semble être le cas pour le moustique *Anopheles gambiae* infecté par *Plasmodium falciparum* (Drakeley *et al.* 1999).

3.3.4 Variabilité du niveau optimal de virulence

Nos résultats suggèrent que le compromis évolutif conserve sa forme convexe quand les paramètres changent mais que les valeurs exactes de virulence et de transmission à l'équilibre évolutif, elles, peuvent varier dans n'importe quelle direction. Autrement dit, la convexité de la relation de compromis évolutif est robuste mais la valeur optimale est variable. Ceci est important car la plupart des paramètres du système immunitaire sont susceptibles de varier entre espèces et même entre individus ayant même génotype. Mackinnon et Read (1999a) observent un effet significatif de l'hôte sur les valeurs de transmission des parasites et sur le déroulement de la maladie. Comme ils utilisent des hôtes génétiquement identiques, leur résultat souligne l'importance des variations individuelles (aléatoires) en termes de fonctionnement du système immunitaire sur la valeur de VES. De telles variations signifieraient que la stratégie optimale est différente pour chaque hôte, ce qui brouillerait la relation entre transmission et virulence. Pour qu'il n'y ait qu'une seule VES qui représente le compromis optimal, il faut que les variations soient suffisamment faibles (Gandon *et al.* 2002).

Même s'il existe une variabilité entre individus, nous pouvons utiliser nos résultats pour comparer les moyens de défense des hôtes contre les parasites. L'unique but des hôtes est de minimiser la virulence optimale du parasite, quel que soit le taux de transmission qui en découle. Une rapide lecture du tableau 3.1 nous renseigne sur les paramètres que les hôtes devraient maximiser (si $\alpha \searrow$)

TAB. 3.1 – Effet des paramètres sur l'équilibre évolutif

Conséquences d'une augmentation de valeur de paramètre sur la virulence et sur la transmission à l'équilibre. Une \nearrow indique une augmentation, une \searrow une diminution et un 0 une absence d'effet.

Description des paramètres qui augmentent		α	β	Figure
σ	taux de destruction des lymphocytes	\searrow puis \nearrow	\searrow puis 0	3.3A
b	taux de production de base des lymphocytes	\nearrow	\nearrow	3.3B
c	activation des lymphocyte	\nearrow	\searrow	3.3C
δ	mortalité des lymphocytes	\searrow	\nearrow	3.3D
k	coopérativité du système immunitaire	\searrow	\nearrow	3.3E
μ	taux de mortalité naturelle de l'hôte	\nearrow	\nearrow	3.2A
a	efficacité de transmission du parasite	0	\nearrow	3.2B
u	toxicité du parasite	\searrow	\searrow	3.2C
w	coefficient d'effet collatéral des lymphocytes	\nearrow	≈ 0	3.2D
m	quantité d'antibiotiques prise par l'hôte	\nearrow	0	—

ou minimiser (si $\alpha \nearrow$).

La figure 3.2A indique que plus l'environnement du parasite est instable (fort taux de mortalité naturelle de l'hôte), plus la virulence évolutivement stable est élevée, ce qui est un résultat classique en évolution de la virulence (Sasaki et Iwasa 1991, Van Baalen 1998, Gandon et Michalakis 2000). Dans la suite, nous considérerons le paramètre μ séparément : en effet, il n'influence pas la forme de la courbe de compromis évolutif et on suppose que la mortalité naturelle de l'hôte ne peut pas évoluer à court terme.

Une réduction de l'efficacité de destruction des lymphocytes (σ) a d'abord pour effet de diminuer la virulence (α) et la transmission du parasite (β), mais passé un certain seuil ($\sigma \approx 1\ 000$ pour les valeurs de paramètres par défaut), la mortalité de l'hôte augmente de nouveau (figure 3.3A). Les hôtes ayant des lymphocytes trop efficaces sélectionnent des parasites plus virulents.

Les variations des paramètres c (taux d'activation des lymphocytes) et δ (taux de mortalité des lymphocytes) révèlent des motifs similaires : une fois un certain seuil dépassé ($c > 1$ ou $\delta < 1$ pour les valeurs de paramètres par défaut), la mortalité de l'hôte augmente fortement. Dans ce cas, l'effet est principalement dû au coût du système immunitaire car si on retire l'effet collatéral des lymphocytes (c'est-à-dire si $w = 0$), le motif disparaît (sauf quand $\delta \approx 0$). Cela signifie que l'effet délétère des lymphocytes, plus que l'effet des parasites eux-mêmes, est responsable de l'augmentation de la mortalité. Les lymphocytes s'accumulent dans l'hôte qui meure rapidement des suites de sa propre réponse immunitaire. Même s'il est clair que de faibles valeurs de δ et de fortes valeurs c sont fortement contre-sélectionnées, cela n'en reste pas moins une illustration intéressante d'un conflit entre les cellules immunitaire et l'organisme.

Une augmentation du taux de production de base des lymphocytes (b) induit une augmentation de la mortalité de l'hôte. Contrairement aux résultats obtenus pour les deux précédents paramètres, cette augmentation n'est pas du tout supprimée si on retire l'effet collatéral des lymphocytes (figure non incluse). Cela signifie que la virulence vient bien du parasite et que l'augmentation du paramètre b sélectionne des parasites avec des taux de croissance plus élevés. Finalement, on peut remarquer que l'effet délétère des lymphocytes n'est pas essentiel pour avoir un compromis évolutif convexe : si $w = 0$, il existe toujours un niveau de virulence optimal (figure 2D).

Toutes ces variations du système immunitaire montrent que plus le système immunitaire nuit au parasite, plus la valeur de la VES est élevée. De fortes valeurs de virulence peuvent être dues à des effets collatéraux du système immunitaire (comme dans le cas de forts taux de détection du parasite c , ou de faible mortalité des lymphocytes δ , ou de taux de destruction σ des parasites élevés) ou aux effets toxiques des parasites (pour le taux de reproduction de base b).

3.3.5 Conséquences des vaccins imparfaits sur l'évolution de la virulence

Gandon *et al.* (2001b) ont étudié les conséquences potentielles de vaccins d'efficacité et de couverture imparfaites. Ils ont développé une approche épidémiologique (avec quatre classes d'individus : vacciné ou non et infecté ou non) et ont supposé *a priori* d'une relation de compromis évolutif entre transmission et virulence. Ils incorporent aussi un processus de super-infection grâce auquel un parasite peut en remplacer un autre dans un hôte infecté. Avec ce modèle, ils ont étudié les effets évolutifs de différents vaccins. Pour pouvoir comparer nos résultats aux leurs, il est nécessaire de considérer des modèles épidémiologiques identiques. Ici, nous étudions

des vaccins agissant sur différentes formes d'immunité (anti-taux de croissance, anti-transmission, anti-infection). Tous nos vaccins ont une couverture totale (tous les hôtes sont vaccinés) et une efficacité variable (en ciblant différents traits d'histoire de vie, le parasite ralentit la croissance du parasite mais n'élimine pas l'infection d'un coup).

Sans super-infection et avec une couverture totale du vaccin, le modèle de [Gandon *et al.* \(2001b\)](#) prédit que des vaccins anti-infection et anti-transmission n'ont pas d'effet sur l'évolution de la virulence mais que des vaccins contre le taux de croissance du parasite ou contre la toxicité du parasite sélectionnent tous deux des virulences plus élevées. Selon notre modèle, une diminution du paramètre de toxicité du parasite (u) correspond assez bien à un vaccin anti-toxicité. Tout comme [Gandon *et al.* \(2001b\)](#), nous trouvons qu'un tel vaccin sélectionne des virulences plus élevées.

Dans notre modèle, un vaccin anti-taux de croissance conduit à une diminution de φ et altère donc les équations 3.2 et 3.5. Il s'en suit deux sortes d'effets : le vaccin diminue le taux de croissance intra-hôte car il empêche les parasites de se reproduire, mais il conduit aussi les parasites à répondre en évoluant vers des taux de croissance « intrinsèques » plus élevés. Ce second effet ne sera apparent que si une fraction de la population d'hôtes n'est pas vaccinée et se retrouve par conséquent soumise à des infections par des souches à taux de croissance plus élevés qu'avant la campagne de vaccination.

Les vaccins anti-taux de croissance ressemblent aux traitements antibiotiques car tous deux conduisent à une diminution de la densité de parasites. Dans notre modèle, de tels traitements peuvent être modélisés en ajoutant un nouveau terme de mortalité (m_x) dans l'équation 3.2. Si l'on trace une courbe de compromis évolutif comme on l'a fait pour les autres paramètres, on observe des résultats semblables à ceux de la figure 3.3D (résultats non montrés) : augmenter la quantité d'antibiotiques par hôte (m) sélectionne des niveaux de virulence plus élevés et n'a pas de conséquences sur l'évolution du taux de transmission. Ainsi, de même que [Gandon *et al.* \(2001b\)](#), nous trouvons que des vaccins anti-taux de croissance et des traitements antibiotiques sélectionnent des virulences plus élevées.

Finalement, une diminution de l'efficacité de transmission du parasite (a) correspond à un vaccin anti-transmission. Là encore, notre modèle nous conduit à la même conclusion que celui de [Gandon *et al.* \(2001b\)](#) : un tel vaccin n'affecte pas la virulence (dans leur article, [Gandon *et al.*](#) trouvent que ce vaccin diminue la virulence mais cela est dû à leur hypothèse de super-infection).

Notre modèle peut aider à prédire quels changements évolutifs peuvent survenir quand des pratiques médicales deviennent courantes. Une augmentation du taux de production de base des lymphocytes b (figure 3.3B) peut mimer les conséquences d'une campagne de vaccination de grande ampleur : dans chaque hôte, le taux de défense de base est renforcé. Ce que nous montrons, c'est qu'augmenter b conduit à des virulences plus élevées ce qui suggère que de telles campagnes devraient être réservées à des parasites déjà très dangereux (ou alors devraient avoir une ampleur suffisante pour éliminer totalement le parasite). D'autres formes de vaccination peuvent ne pas augmenter b mais plutôt accélérer la réponse du système immunitaire après infection. Cet effet peut être modélisé en augmentant le paramètre d'effet coopératif des lymphocytes k (figure 3.3E) qui augmente probablement quand la mémoire immunitaire augmente. Le fait d'ignorer la coopérativité (en choisissant $k = 1$) sous-estime clairement la capacité du système immunitaire à déclencher une réaction en chaîne pour activer un grand nombre de lymphocytes. Plus le paramètre k augmente, plus la courbe de compromis évolutif est convexe, du fait du coût de la réponse immunitaire. Ainsi, la prise en compte de l'effet coopératif produit des VES moins sensibles aux variations de para-

mètres.

On peut lier les fortes valeurs de la constante d'effet collatéral des lymphocytes (w) aux maladies auto-immunes où le système immunitaire attaque les propres cellules de l'organisme. Et même sans parler des cas aussi pathologiques, on peut citer l'exemple du SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) où il semble que les dégâts sont dus à la réponse immunitaire (Nicholls *et al.* 2003). Ce qui est intéressant, c'est que l'augmentation du coût du système immunitaire conduit à une légère augmentation de la transmission et de la virulence, car si l'hôte meurt plus tôt, le parasite doit se reproduire plus vite. Ce résultat n'est pas évident sur la figure 3.2D, où la transmission du parasite semble constante par rapport à w , mais il apparaît clairement dans l'expression qui permet de calculer $\beta(\varphi^*)$ (annexe A.3).

Le fait que les processus de défense de l'hôte sélectionnent des virulences du parasite plus élevées révèle l'existence d'un conflit pour les hôtes. La meilleure stratégie pour la population est d'éviter une « course aux armements » avec le parasite (cela correspond à une stratégie de coopération entre les hôtes). Cependant, pour un individu, la meilleure stratégie est de se protéger le plus possible (stratégie égoïste). Ainsi, la population et les individus ne partagent pas nécessairement le même optimum, comme l'a noté Van Baalen (1998). Par exemple, la diminution du taux de croissance des parasites suite à un traitement antibiotique (m) doit être faible pour éviter une évolution vers de trop fortes virulences mais un hôte donné a intérêt à choisir une valeur de m très élevée. Nos résultats théoriques laissent à penser qu'une généralisation de ces traitements peut conduire non seulement à des phénomènes de résistance des bactéries, mais aussi à des virulences plus élevées, comme l'ont suggéré plusieurs auteurs (Ewald 1994, Van Baalen 1998, Wilkinson 1999).

3.3.6 Une relation de compromis brouillée

Deux effets sont à distinguer qui peuvent brouiller la relation de compromis évolutif. Ils se produisent à des échelles de temps différentes.

Le premier effet est instantané et est dû au fait que les paramètres décrivant les interactions hôte-parasite peuvent varier d'un hôte à l'autre (reconnaissance immunitaire, efficacité de destruction) même s'ils ont le même génotype. Cela signifie que des parasites avec le même taux de croissance peuvent exprimer différentes valeurs de virulence ou de transmission selon l'hôte qu'ils infectent. Les variations antigéniques de l'hôte et du parasite sont ici très importantes et c'est un aspect que nous détaillerons par la suite. De plus, les protocoles expérimentaux ne peuvent pas exclure des variations entre les hôtes (Mackinnon et Read 1999a). Nos résultats suggèrent que de telles petites variations peuvent brouiller la courbe de compromis évolutif puisque des parasites avec un taux de croissance donné auront différentes valeurs de transmission et de virulence en fonction de l'hôte dans lequel ils se trouveront.

Le second effet nécessite une évolution des parasites. Quand on compare des valeurs de virulence et de transmission entre des systèmes hôte-parasite qui ont évolué (avec différents génotypes ou différentes espèces), il est possible que les populations d'hôtes diffèrent de par leurs paramètres immunitaires, ce qui peut conduire à des valeurs de VES complètement à l'opposé de celles auxquelles on pourrait s'attendre d'après les modèle intra-hôtes. Par exemple, étudier l'influence de l'efficacité de transmission du parasite (w) sur deux groupes d'hôtes ayant des taux de production de base de lymphocytes (b) différents peut conduire à des résultats contre-intuitifs vu que l'hôte avec le taux de base le plus bas sélectionne des parasites moins virulents (figure 3B).

Ainsi, l'échec de la reconstruction des courbes de compromis évolutif par comparaison de dif-

férentes combinaisons d'hôtes et de souches parasites n'implique pas qu'un compromis évolutif n'existe pas pour chacun de ces cas particuliers. Nos résultats suggèrent que malgré une telle variabilité, des courbes de compromis convexes sous-tendent l'évolution de la virulence. Il reste à étudier comment l'hétérogénéité du compromis affecte l'évolution des stratégies du parasite.

3.4 Discussion

Récemment, [Ebert et Bull \(2003\)](#) ont attiré l'attention sur le fait que de nombreuses théories d'évolution de la virulence assument l'existence d'un compromis évolutif entre transmission et virulence, alors même qu'il existe, selon eux, peu de preuves expérimentales. Pourtant, un certain nombre d'études ont montré que ces compromis émergent assez naturellement à partir de principes de base, tels que l'interaction entre le parasite et le système immunitaire ([Gilchrist et Sasaki 2002](#), [André *et al.* 2003](#)). Alors comment expliquer le manque apparent de preuves pour un tel compromis évolutif ?

Dans ce chapitre, nous avons étudié un modèle pour l'interaction entre un parasite et le système immunitaire de son hôte ce qui nous a permis de déterminer les conséquences de variations de paramètres sur l'évolution du parasite. Notre analyse suggère que la convexité de la relation de compromis évolutif, nécessaire pour déterminer la stratégie optimale pour le parasite, dépend des coûts relatifs de la reproduction du parasite et de l'activation du système immunitaire. Avec nos définitions, et pour une gamme très large de paramètres, on observe l'émergence d'une courbe de compromis convexe, ce qui implique qu'une virulence évolutivement stable (VES) existe ([Van Baalen et Sabelis 1995a](#)).

Cependant, nous trouvons aussi que la forme exacte de la courbe de compromis évolutif, et donc la valeur de la VES, dépend très sensiblement de nombreux paramètres. Si ces paramètres sont variables, et certains ont de grandes chances de l'être (au moins entre espèces mais aussi au sein d'espèces), une courbe tracée à partir de combinaisons de mesures empiriques de virulence et de transmission ne mettra pas en évidence un compromis commun sous-jacent.

Ce résultat a d'importantes conséquences concernant notre capacité à déterminer ces contraintes. Considérons un système hôte-parasite et réfléchissons au type d'expériences qu'il faudrait mener pour inférer la forme de la courbe de compromis. Idéalement, nous voudrions modifier le taux de réplication du parasite pour ensuite mesurer les effets sur l'hôte. Cependant, des considérations pratiques et éthiques empêchent ce genre d'expériences et il faut utiliser la variabilité existante.

3.4.1 Conséquences des traitements pour l'hôte et la population

Dans notre analyse, on ne peut pas inférer l'impact du système immunitaire en le retirant purement et simplement du modèle car nous n'introduisons pas d'autres mécanismes de régulation de la densité intra-hôte des parasites. En modifiant le système immunitaire de manière moins globale, nous trouvons que son efficacité impose une sélection de virulences plus élevées (via la toxicité du parasite ou via les dommages collatéraux du système immunitaire). Ceci confirme des résultats expérimentaux ([Mackinnon et Read 2003, 2004a](#)) et théoriques ([Gandon *et al.* 2001b](#), [André *et al.* 2003](#)).

Nous confirmons aussi les résultats sur la vaccination imparfaite obtenus par [Gandon *et al.* \(2001b\)](#) en ce que les vaccins (ou traitements antibiotiques) diminuant le taux de croissance ou la

toxicité du parasite favorisent des virulences plus élevées. Notre analyse suggère que diminuer la transmission du parasite peut ne pas toujours être suivie d'une diminution de la virulence. Le fait d'utiliser un modèle explicite pour les dynamiques intra-hôte nous permet d'aboutir à une relation de compromis évolutif plus réaliste. De plus, nous pouvons étudier plus précisément l'évolution de la VES, ce qui est un pas en avant vers une gestion de la virulence. Nous suggérons qu'il pourrait être intéressant d'étudier avec attention les conséquences de vaccins réduisant le taux de croissance ou la toxicité des parasites car ils semblent sélectionner des virulences plus élevées.

Dans ce chapitre, nous avons supposé que tous les hôtes étaient identiques. Nos comparaisons correspondent donc à des comparaisons de populations d'hôtes homogènes. L'étape suivante serait d'incorporer une hétérogénéité dans la population d'hôtes et éventuellement de laisser co-évoluer les populations d'hôtes et de parasites. Cet ajout reviendrait à ajouter des dynamiques intra-hôte à l'étude de [Van Baalen \(1998\)](#).

Nous trouvons qu'une stratégie égoïste des hôtes (avoir de fortes défenses immunitaires) favorise les virulences plus élevées tandis que la coopération entre les hôtes favorise une diminution globale de la virulence : il y a un conflit entre l'optimum de l'individu et celui de la population. Ce résultat soulève une question qui est de savoir si les hôtes peuvent éviter les stratégies qui déclenchent des courses au armements avec le parasite, même si ladite stratégie est optimale au niveau de l'individu ([Van Baalen 1998](#)). Ce qui est intéressant, c'est que « l'immunité de groupe » peut compliquer ce dilemme. Il est démontré que si suffisamment d'hôtes sont vaccinés, le parasite ne peut plus se maintenir ([Anderson et May 1991](#), [Van Baalen 1998](#)). Si le parasite a un coût pour l'individu hôte, alors des hôtes tricheurs peuvent apparaître : ils ne payent pas le coût de la vaccination mais ils bénéficient de l'éradication du parasite. Optimiser la réponse immunitaire de l'individu est donc compliqué et peut avoir des conséquences épidémiologiques importantes ([Medley 2002](#)).

Une application concrète de notre étude pourrait concerner l'utilisation des antibiotiques dans les politiques de santé publique. Nous montrons que l'augmentation de tels traitements (qui correspondent ici à des stratégies égoïstes) conduit à des virulences plus élevées (comme le suggèrent [Ewald 1994](#), [Wilkinson 1999](#)) et risque de lancer une course aux armements. Dans une perspective de gestion de la virulence, nos résultats soulignent l'importance d'une utilisation raisonnée des antibiotiques, ce qui impliquerait de ne pas les utiliser contre des infections bénignes et certainement pas comme additif nutritif pour le bétail ([Perreten et al. 1997](#)).

3.4.2 Conséquences pour les études expérimentales

Nous montrons qu'une faible variation de paramètre (par exemple dans le taux de production des lymphocytes ou dans l'efficacité du système immunitaire) peut suffire pour brouiller significativement la valeur de VES. Ce résultat pourrait aider à expliquer les variations significatives des taux de transmission entre différents réplicats observés par ([Mackinnon et Read 1999a](#)).

Les relations de compromis évolutif les plus convaincantes ont été démontrées chez des hôtes sans système immunitaire ([Messenger et al. \(1999\)](#) pour parasites viraux d'une bactérie, voir [Lipsitch et Moxon \(1997\)](#) pour d'autres exemples). Les compromis évolutifs chez les hôtes avec système immunitaire peuvent être plus durs à détecter car les expériences avec de tels hôtes utilisent rarement la mortalité induite par le parasite comme mesure de virulence ([Mackinnon et Read 1999a,b, 2003](#)). Cette limite est due à des raisons pratiques (les hôtes sans système immunitaire sont souvent plus petits que ceux avec système immunitaire) et à des raisons biologiques (si l'hôte a un système

immunitaire, il peut plus facilement se débarrasser du parasite). Une solution pourrait être de travailler uniquement sur des parasites non létaux (O'Keefe et Antonovics 2002, Schjørring et Koella 2003) mais notre travail souligne le besoin d'études expérimentales dans lesquelles les parasites sont confrontés à de vrais dilemmes, tel le choix entre intensité et durée de l'infection.

3.4.3 Perspectives

Notre résultat qui indique que la VES dépend fortement des valeurs de paramètres suggère qu'il est important de prendre en compte la variation individuelle. Une telle variation pourrait être incorporée en utilisant différentes valeurs de paramètres pour chaque hôte dans le système (Gandon 2004) ou en associant les cellules à leurs déterminants antigéniques (ce que nous ferons dans le chapitre V). Une telle hétérogénéité peut avoir des conséquences importantes sur l'évolution de la virulence (Gandon et Michalakis 2000, Gandon *et al.* 2002).

Une autre manière d'étendre notre modèle serait d'introduire un taux de guérison non nul (v). Anderson et May (1982) proposent que v est négativement corrélé avec la virulence du parasite (α), ce que font André *et al.* (2003) et Gilchrist et Sasaki (2002). Mais prendre en compte l'éradication du parasite implique l'existence d'une mémoire immunitaire car a un hôte qui a guéri d'une infection développera une réponse immunitaire plus efficace s'il rencontre cette infection de nouveau. Cela soulève aussi des problèmes techniques car la guérison, qui pour le parasite est équivalente à la mort de l'hôte, peut se produire avant que les populations n'aient atteint leur équilibre. Souvent, les dynamiques intra-hôte et inter-hôte se chevauchent comme l'ont souligné Day et Proulx (2004). Cependant, cette extension nous permettrait d'étudier l'évolution de la virulence en réponse à des traitements efficaces ce qui pourrait offrir des perspectives intéressantes en termes de gestion de la virulence.

Chapitre 4

Compromis évolutifs entre transmission et virulence pour les maladies à vecteur

4.1 Introduction

La plupart des modèles en évolution de la virulence supposent que celle-ci est gouvernée par un compromis évolutif entre transmission et mortalité induite par le parasite (Anderson et May 1982). Cependant, des doutes ont été jetés quand à la validité universelle de cette hypothèse de base (Levin et Bull 1994, Ebert et Bull 2003). Même si à un certain niveau il *doit* y avoir une relation entre la reproduction d'un parasite et les effets négatifs subis par l'hôte (autrement on hésiterait à appeler le parasite un parasite), ces effets négatifs ne passent pas nécessairement par une mortalité supplémentaire. De plus, ces effets négatifs quels qu'ils soient pourraient dépendre de bien des manières des stratégies d'exploitation et de transmission (morbidité, anémie, stérilisation).

Le paludisme pourrait fournir un cas d'étude. Bien qu'étant un des principaux fléaux de l'humanité (3,1 % de la mortalité dans le monde est due au paludisme, *cf.* le tableau 1.1), le paludisme ne peut pas être classé parmi les maladies les plus virulentes étant donné que la plupart des individus infectés guérissent ou survivent assez longtemps (Boyd 1949). Autrement dit, l'hôte humain (tout du moins les adultes, les enfants étant beaucoup moins immunisés comme nous le verrons) ne semble pas être une composante importante parmi les facteurs qui contraignent l'évolution de la virulence du paludisme.

Le paludisme diffère des modèles classiques d'évolution de la virulence de par de nombreux aspects, les plus importants étant sans doute les deux suivants. Primo, comme beaucoup d'autres parasites, les parasites du type *plasmodium* (qui causent le paludisme, *cf.* l'encadré page 63) ne sont pas transmis par contact direct, mais nécessitent une transmission via un hôte intermédiaire (le vecteur). Deuxièmement, les infections de *plasmodium* sont des populations structurées, où la réplication et la transmission sont prises en charge par des formes fonctionnelles différentes (une particularité que l'on retrouve là encore chez de nombreux pathogènes). En nous inspirant du cas du paludisme, nous étudions ici une extension de notre précédent modèle en prenant en compte le cas où les parasites alternent entre deux espèces d'hôtes.

De nombreux modèles prennent en compte les dynamiques intra-hôte du paludisme (pour une revue, voir Molineaux et Dietz 1999). Certains de ces modèles incorporent la gamétocytogénèse (Hellriegel 1992, McKenzie et Bossert 1997, 1998), mais leur but est de calibrer des données expé-

À propos de *Plasmodium falciparum*

Plasmodium falciparum est une des quatre espèces causant le paludisme humain, qui tue près de 50 millions de personnes par an. Son cycle de vie alterne entre deux hôtes : un moustique du genre *Anophèle* et l'homme. Un moustique infecté injecte des sporozoïtes quand il pique un homme. Cette forme asexuée donne naissance à des mérozoïtes, qui se reproduisent clonalement dans les globules rouges humains. Chaque globule rouge infecté donne naissance à 16 schizontes et durant chaque cycle les déterminants antigéniques du parasite changent. Cette rotation évite que l'infection soit éliminée par le système immunitaire. Parfois, un globule rouge infecté donne naissance à des formes sexuées, appelées gamétocytes (♂ ou ♀). Un moustique qui pique un homme infecté par *P. falciparum* ingère certains de ces gamétocytes. Une fois dans le moustique, les gamétocytes se différencient pour donner des gamètes. Deux gamètes de sexe différent peuvent produire un zygote qui mûrira pour devenir un ookinète dans l'intestin de l'insecte et ensuite un oocyste. L'oocyste, une fois mature, explose et relâche des milliers de sporozoïtes qui s'installent dans les glandes salivaires du moustique.

Les résultats expérimentaux suggèrent que de fortes densités de gamétocytes sont liées à de forts taux d'infectivité (Taylor et Read 1997, Drakeley *et al.* 1999, Mackinnon et Read 1999b). La production de gamétocytes est cruciale pour déterminer le succès reproducteur du parasite. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent influencer la gamétocytogénèse et le taux de gamétocytogénèse peut aussi varier entre les espèces et même entre les individus (voir Dyer et Day 2000, pour une revue).

Bien que les gamétocytes soient importants, ils ne représentent qu'un petit pourcentage des parasites circulant dans le sang (Eichner *et al.* 2001). On peut donc se demander pourquoi la gamétocytogénèse est si faible (Taylor et Read 1997). Pour étudier cette question, on définit le taux de maturation comme un trait variable du parasite. Ici, on se concentre sur le niveau intra-hôte. Si on néglige les infections multiples, ce qui est une hypothèse forte comme on le verra, et les interactions intra-hôtes, quel peut-être le taux de maturation optimal pour le parasite ? Ceci fait écho à des résultats expérimentaux qui révèlent un coût à la gamétocytogénèse pour des clones très virulents (Mackinnon *et al.* 2002) ou une densité de gamétocyte élevée pour un clone avirulent durant une infection multiple (de Roode *et al.* 2003).

riméntales. À notre connaissance, il n'y a pas encore eu d'étude théorique sur le compromis entre transmission et virulence concernant le paludisme, alors même qu'étudier l'émergence de ce compromis pour des interactions hôte-parasite particulières peut s'avérer crucial, comme le suggèrent Ebert et Bull (2003).

Pour le paludisme, il existe des preuves expérimentales soutenant l'hypothèse du compromis, mais elle sont basées sur des mesures de virulence sous-létales (Mackinnon et Read 1999a). Ceci semble approprié étant donné que les adultes meurent rarement d'une infection. En fait, la majorité des décès causés par le paludisme pourrait être due à des systèmes immunitaires naïfs, comme l'indique un rapport de l'OMS de 2003. Ceci expliquerait pourquoi le paludisme tue principalement des enfants de 6 mois à 5 ans, qui sont en train de construire leur immunité, et des étrangers, dont le

système immunitaire n'est pas familier avec le paludisme (Carter et Mendis 2002). Les adultes qui ont développé une immunité à une souche de *Plasmodium* ont moins de chances de mourir d'une infection simple.

Il est intéressant de noter que des arguments basés sur l'hypothèse de compromis évolutif classique prédisent plutôt une virulence intermédiaire ou forte (Anderson et May 1982). Par exemple, le fait que *Plasmodium falciparum* soit un parasite transmis indirectement (il utilise un moustique pour disperser) suppose que maintenir l'hôte humain en bonne santé est moins nécessaire (Ewald 1983). De plus, ce parasite a un stade sexué, ce qui pourrait introduire plus de variabilité dans les niveaux de virulence. Enfin, il existe une forte hétérogénéité entre les hôtes (due à la construction de l'immunité) qui, associée à la transmission indirecte, pourrait conduire à des niveaux de virulence plus élevés (Gandon 2004). Ceci mène à la question de savoir pourquoi le paludisme n'est-il pas plus virulent, au moins chez les adultes ? Nous montrons que le fait que le repas sanguin du moustique soit de taille finie peut engendrer un niveau optimal de gamétocytes dans le sang assez faible. Les parasites ayant intérêt à restreindre leur taux de croissance afin d'atteindre ce but, la virulence qui en résulte est moins élevée que prévue. Nous montrons aussi que cette valeur optimale de virulence est très stable et ne dépend pas sensiblement des autres paramètres.

Notre étude n'a pas pour but d'expliquer tous les aspects du paludisme ou des autres maladies similaires à vecteurs. Le but de ce travail est plutôt d'utiliser un exemple concret pour nous guider dans l'étude de l'évolution de la virulence et voir où les idées actuelles ont besoin d'être révisées. De cette manière, nous testons la théorie actuelle et identifions des problèmes ouverts. Comme la forme du compromis entre transmission et virulence détermine la virulence évolutivement stable, nous étudions une série de mécanismes qui pourraient influencer la courbe de compromis et nous aider à comprendre les l'évolution de la virulence des parasites transmis par un vecteur.

4.2 Le modèle

4.2.1 Dynamiques intra-hôte du parasite

Nous nous concentrons d'abord sur les processus se déroulant à l'intérieur de l'hôte humain. Le modèle intra-hôte est dérivé de celui développé dans le chapitre précédent. Une modification importante est que nous distinguons deux stades de vie intra-hôte du parasite : un stade qui peut se répliquer dans l'hôte (comparable aux mérozoïtes, stades asexués du paludisme) et un stade qui peut être transmis (dans le cas du paludisme il s'agit des gamétocytes, qui peuvent infecter le moustique). Leurs densités sont notées respectivement x_1 et x_2 . Les deux stades de vie sont reconnus et détruits par le même clone de lymphocytes (de densité y) mais à des degrés distincts, le stade sexué étant beaucoup moins attaqué. Enfin, les parasites du stade asexué peuvent se reproduire mais seuls ceux du stade sexué peuvent être transmis. Koella et Antia (1995) ont développé un modèle similaire mais basé sur des infections aiguës. Il nous faut deux équations pour décrire la dynamique intra-hôte du parasite :

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= (\varphi(1-m) - \sigma_1 y) x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= \varphi m x_1 - \sigma_2 y x_2 \end{aligned} \tag{4.1}$$

où φ représente le taux de croissance intrinsèque du parasite, σ_1 le taux de destruction des stades asexués par les lymphocytes, σ_2 le taux de destruction des stades sexués par les lymphocytes et m le taux de maturation des parasites (c'est-à-dire la proportion de globules rouges qui se développent en gamétocytes). Ce jeu d'équations peut être facilement défini sans dimensions. Cependant, afin de pouvoir conduire notre analyse, nous mesurerons x_1 et x_2 en termes de nombre absolu de parasites dans l'hôte.

On pourrait s'attendre à ce que les gamétocytes (x_2) soient reconnus et détruits par des composants spécifiques du système immunitaire mais les preuves expérimentales suggèrent qu'en fait ils souffrent uniquement d'une « immunité croisée » avec les mérozoïtes et ne sont pas des cibles spécifiques des lymphocytes (Carter et Graves 1988). C'est pourquoi, tout comme McKenzie et Bossert (1997), nous n'introduisons pas un clone de lymphocytes spécifique aux gamétocytes et supposons que le système immunitaire est plus efficace pour détruire les mérozoïtes que les gamétocytes (c'est-à-dire $\sigma_2 < \sigma_1$).

Les preuves empiriques montrent que les infections par *Plasmodium* peuvent durer plusieurs années, en fonction de l'hôte et du parasite (Mackinnon et Read 2004b). Des données expérimentales obtenues sur *Plasmodium vivax* suggèrent aussi que les densités de mérozoïtes peuvent atteindre un état stable (Boyd 1949). Nous supposons donc que le système atteint un équilibre avant que l'événement de transmission n'ait lieu. En supposant qu'on peut définir une densité moyenne de gamétocytes, nous liions le taux de transmission de *P. falciparum* (β_h) à la densité à l'équilibre des gamétocytes (\bar{x}_2).

4.2.2 Modélisation du système immunitaire

La force du système immunitaire est représentée par y et nous supposons que ce n'est pas une constante mais que ce système a une dynamique propre donnée par

$$\frac{dy}{dt} = b + (c_1 x_1 + c_2 x_2) - \delta y \quad (4.2)$$

où b est le taux de production de base du clone de lymphocytes, c_1 l'augmentation de la production de lymphocytes due aux stades asexués du parasite, c_2 l'augmentation de la production de lymphocytes due aux stades sexués et δ la mortalité des lymphocytes. Pour des hôtes « naïfs », b est faible et on a $y \approx 0$.

Dans ce modèle nous n'introduisons pas de variations antigéniques de *P. falciparum*. Cette caractéristique est très importante pour expliquer pourquoi ces infections échappent à la réponse immunitaire et persistent (Recker *et al.* 2004), mais ici c'est uniquement l'état du système à l'équilibre qui nous intéresse. C'est pour la même raison que nous ne prenons pas en compte les oscillations de la densité de gamétocytes.

Nous ne faisons pas de distinction entre réponse immunitaire innée et acquise, contrairement à Nowak *et al.* (1990), car nous supposons que l'hôte ne subit jamais d'infections multiples (les deux réponses sont donc qualitativement similaires dans notre modèle). Le système immunitaire est très complexe mais des modèles écologiques simples peuvent souvent rendre compte d'une grande partie de cette complexité (Nowak *et al.* 1990, Anderson 1994, Antia *et al.* 1994).

4.2.3 Dynamiques épidémiologiques

Valeur sélective du parasite

Afin de déterminer si un parasite peut envahir une population, les épidémiologistes utilisent le taux de reproduction de base (noté R_0), c'est-à-dire le nombre de nouvelles infections causées par un individu infecté dans une population saine (Anderson et May 1991). Un parasite peut se maintenir dans une population d'hôtes si son R_0 est plus grand que 1. Classiquement (Anderson et May 1982), si le taux de transmission est noté β , le taux de guérison ν , la mortalité naturelle de l'hôte μ , la virulence du parasite α et la densité d'hôtes susceptibles S ,

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha + \nu} S \quad (4.3)$$

Pour des parasites qui alternent entre deux hôtes, comme *P. falciparum*, le R_0 global du parasite implique les deux hôtes. L'alternance stricte entre les deux hôtes du parasite implique que leurs contributions sont en série et peuvent être découplées (Anderson et May 1991, Heffernan *et al.* 2005). Si on note avec un suffixe m les taux se rapportant au moustique et un h ceux se rapportant à l'homme, nous obtenons

$$R_0 = \frac{\beta_{m \rightarrow h}}{\mu_m + \alpha_m + \nu_m} S_m \cdot \frac{\beta_{h \rightarrow m}}{\mu_h + \alpha_h + \nu_h} S_h \quad (4.4)$$

Le cycle de vie du moustique est caractérisé par cinq variables : le taux de transmission ($\beta_{m \rightarrow h}$), le taux de guérison (ν_m), la virulence du parasite pour le moustique (α_m), le taux de mortalité naturelle du moustique (μ_m) et la taille de la population saine de moustiques (S_m). Nous supposons d'abord que le taux de guérison est constant et nous l'incluons dans le terme de mortalité μ_m (cependant, prendre en compte différents mécanismes de défense pourrait être intéressant dans une étude future). Nous supposons ensuite que la population de moustiques atteint son équilibre bien plus rapidement que la population humaine, c'est-à-dire que S_m est constante. Cette hypothèse pourrait être forte dans des régions où la transmission est saisonnière. Nous supposons aussi que la mortalité naturelle du moustique est constante et dépasse de loin la mortalité due à l'infection (c'est-à-dire $\mu_m \gg \alpha_m$). Notez que cette hypothèse peut être simplificatrice à la fin du cycle d'infection car *P. falciparum* est capable de manipuler son hôte pour le faire piquer plus souvent afin d'augmenter sa transmission (Koella *et al.* 1998). Cette manipulation entraîne une mortalité de l'hôte qui peut être importante. Enfin, nous supposons que tous les moustiques infectés ont la même efficacité de transmission. Nous faisons cette hypothèse car dans un moustique, chaque oocyste produit plusieurs milliers de sporozoïtes et peu d'entre eux suffisent à infecter un hôte humain.

Dans cette étude, nous étudions en détail la partie du cycle de vie qui se déroule dans l'hôte humain et supposons que les paramètres de la partie du cycle de vie qui se déroule dans le moustique sont constants. L'expression du R_0 du parasite est donc

$$R_0 \propto \frac{\beta_{h \rightarrow m}}{\mu_h + \alpha_h + \nu_h} S_h \quad (4.5)$$

Puisque les processus dans le moustique sont supposés être constants, le R_0 n'implique que des processus se déroulant dans l'hôte humain.

Poursuivant une approche développée dans des études antérieures (Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003, Alizon et Van Baalen 2005), nous étudions les dynamiques intra-hôte du parasite pour en dériver des paramètres épidémiologiques. Le problème est de lier les paramètres épidémiologiques de l'hôte humain (transmission, virulence) aux caractéristiques intra-hôtes du parasite (taux de croissance, variation antigénique, . . .). Le seul aspect que nous détaillons ici concerne le taux de transmission de l'humain au moustique ($\beta_{h \rightarrow m}$), qui contrairement à ce qui est souvent supposé, a peu de chances de dépendre linéairement de la densité de gamétocytes.

Taux de transmission du parasite

Le taux de transmission de *P. falciparum* est souvent supposé être une fonction de la densité de gamétocytes et des preuves indiquent que cette fonction est sigmoïde (Drakeley *et al.* 1999). Ici, nous montrons qu'il suffit de prendre en compte la probabilité que le nombre de gamétocytes soit suffisant dans le repas sanguin du moustique pour observer l'émergence d'une courbe sigmoïde. Une telle fonction de transmission influence énormément la forme de la courbe de compromis évolutif entre transmission et virulence et pourrait donc être une des spécificités de *P. falciparum* expliquant la faible virulence de ce parasite.

La force de l'infection de la population de moustiques (c'est-à-dire le risque pour un humain d'être infecté après être piqué par un moustique) dépend de l'efficacité de transmission des humains aux moustiques. Comme Koella et Antia (1995), nous liions la densité à l'équilibre de gamétocytes et la transmission de l'hôte humain au moustique ($\beta_{h \rightarrow m}$).

En théorie, deux gamétocytes (un de chaque sexe) sont suffisants pour infecter un moustique. Cependant, en nous appuyant sur le fait que le moustique développe une forte réponse immunitaire (voir la revue de Dimopoulos 2003), nous supposons qu'un nombre minimal de gamétocytes dans le repas sanguin est nécessaire pour parvenir à infecter le moustique. Déterminer le nombre de gamétocytes (n) nécessaires pour établir une infection n'est pas simple. Ici, nous prenons arbitrairement $n = 40$ car c'est le seuil de détection dans $4 \mu\text{L}$ (un repas sanguin de moustique). Pour plus de précisions sur l'effet de n sur nos résultats on peut se reporter à l'annexe A.5. Ce problème de densité minimale soulève aussi des questions intéressantes concernant le sex-ratio des gamétocytes, mais nous n'étudierons pas cet aspect (pour une discussion sur l'effet de l'assurance de fertilité, voir Paul *et al.* 2002).

Un moustique ingère approximativement 1 à $4 \mu\text{L}$ de sang durant un repas sanguin (Jeffery 1956) et un corps humain contient environ 5L de sang. Si M est le nombre moyen de gamétocytes dans $4 \mu\text{L}$ de sang (c'est-à-dire $\bar{x}_2 \cdot 8 \cdot 10^{-7}$), alors la probabilité $p_n(M)$ d'avoir exactement n gamétocytes dans le repas sanguin du moustique suit une loi de Poisson :

$$p_n(M) = \frac{M^n e^{-M}}{n!} \quad (4.6)$$

Cela implique que la probabilité P_n d'avoir au moins n gamétocytes est donnée par

$$P_n(M) = 1 - \sum_{i=0}^{n-1} \frac{M^i e^{-M}}{i!} \quad (4.7)$$

Nous pouvons ainsi définir le taux de transmission $\beta_{h \rightarrow m}(\varphi, m)$ tel que

$$\beta_{h \rightarrow m}(\varphi, m) = a P_n(\bar{x}_2(\varphi, m) \cdot 8 \cdot 10^{-7}) \quad (4.8)$$

où a est une constante décrivant l'efficacité de transmission via un moustique infecté.

Les densités de gamétocytes utilisées ici sont celles mesurées dans le sang d'humains infectés : les densités près de la peau (où le moustique pique) pourraient être différentes. Cependant, cela n'affecterait pas qualitativement nos résultats.

Virulence du parasite

Nous supposons que les effets négatifs ressentis par l'hôte sont proportionnels au taux de réplification global des mérozoïtes ($\varphi \tilde{x}_1$). Cependant, les gamétocytes pourraient potentiellement avoir aussi des effets délétères, tout comme le système immunitaire lui-même (Kwiatkowski 1991, Graham *et al.* 2005). En supposant que tous les effets négatifs se traduisent par une augmentation de la mortalité de l'hôte, nous supposons que la virulence est donnée par

$$\alpha(\varphi, m) = u_1 \varphi \tilde{x}_1(\varphi, m) + u_2 \tilde{x}_2(\varphi, m) + w \tilde{y}(\varphi, m) \quad (4.9)$$

Notez que nous supposons que les effets délétères des mérozoïtes dépendent de leur taux de réplification global ($\varphi \tilde{x}_1$) alors que ceux des gamétocytes ne dépendent que de leur densité (\tilde{x}_2) car les stades sexués ne se reproduisent pas.

Certains auteurs supposent que les gamétocytes ne contribuent pas à la virulence (McKenzie et Bossert 1997), mais ceci est très compliqué à tester et pourrait être dû au fait que les gamétocytes représentent moins d'un pour cent des cellules de *P. falciparum*. Des valeurs réalistes pour les constantes de proportionnalité u_1 , u_2 et w sont difficiles à définir ; il est également compliqué d'établir l'effet marginal de la densité intra-hôte et le taux de mortalité. Cela est problématique car, comme nous le verrons, les valeurs absolues déterminent fortement les conséquences en termes d'évolution de la virulence. En vue d'une meilleure approximation, nous supposons que $u_1 = u_2$ et étudierons les conséquences des ordres de grandeur de ces valeurs.

Il existe d'autres moyens de définir la fonction de virulence. Tant que nous supposons une fonction de transmission sigmoïde, les effets négatifs des lymphocytes (w) n'ont pas d'effet qualitatif sur les résultats. Nous obtenons aussi qualitativement les mêmes résultats si la virulence est liée à la densité des mérozoïtes (\tilde{x}_1) au lieu du taux de réplification global (résultats non montrés).

En incorporant le processus de transmission et les mécanismes de virulence dans l'équation 4.5, nous obtenons l'expression suivante pour le R_0

$$R_0(\varphi, m) \propto \frac{a P_n(\tilde{x}_2(\varphi, m) \cdot 8 \cdot 10^{-7})}{\mu_h + u_1 \varphi \tilde{x}_1(\varphi, m) + u_2 \tilde{x}_2(\varphi, m) + w \tilde{y}(\varphi, m)} S_h \quad (4.10)$$

En utilisant cette équation, nous analysons comment le R_0 du parasite dépend de son taux de croissance φ et de son taux de maturation m . Malheureusement, cette fonction est encore trop complexe pour une analyse complète mais nous pouvons toujours développer une analyse numérique de singularité évolutive.

4.3 Résultats

4.3.1 Une fonction de transmission sigmoïde

Nous trouvons que la force de l'infection, qui est une fonction du taux de croissance φ , a une forme en S (figure 4.1). Une forme similaire est obtenue si la force de l'infection est vue comme

une fonction de m . La stochasticité, combinée avec un seuil infectieux, est suffisante pour induire cet effet.

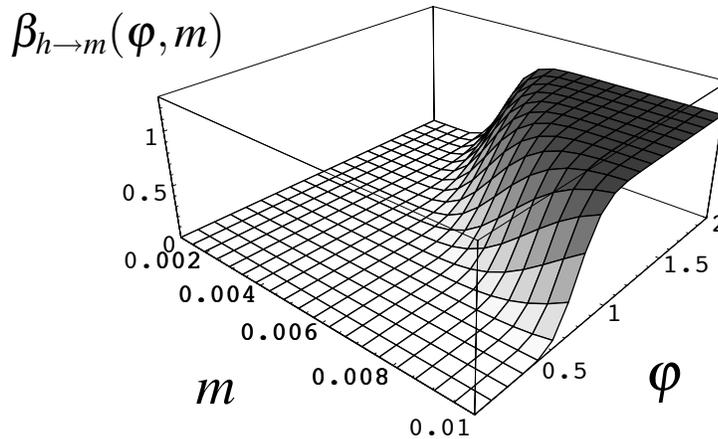


FIG. 4.1 – Taux de transmission de *P. falciparum* depuis son hôte humain vers le moustique.

La fonction de transmission a une forme en S : pour les faibles densités de gamétocytes la transmission est compliquée et elle sature pour les fortes densités. Les valeurs de paramètres sont $n = 40$, $c_1 = 0.1$, $c_2 = 0.01$, $\sigma_1 = 1$, $\sigma_2 = 0.1$, $b = 0.01$, $\delta = 1$ et $a = 10$.

Cette forme en S implique un effet Allee, c'est-à-dire une densité dépendance inverse pour les faibles densités (Stephens *et al.* 1999). Cela va d'ailleurs avec une densité dépendance à fortes densités qui crée un seuil d'infection (Regoes *et al.* 2002). Si un parasite a un faible taux de croissance, sa transmission sera alors bien plus réduite que dans le cas d'une transmission linéaire. Cela peut être mis en relation avec le fait que ce parasite a deux hôtes et subit deux épisodes de transmission.

4.3.2 Émergence d'un compromis entre transmission et virulence

Nous traçons la courbe paramétrique $(\mu + \alpha(\varphi), \beta(\varphi))$ qui dépend du taux de croissance du parasite φ (figure 4.2A) et la fonction $R_0(\varphi)$ (figure 4.2B) pour un jeu donné de valeurs de paramètres. Pour de faibles niveaux de virulence, la transmission accélère avec la virulence mais elle se stabilise rapidement à une valeur plateau. Près de la VES, la courbe est fortement convexe (figure 4.2A), ce qui implique que là, contrairement à notre approche précédente avec une transmission linéaire, de faibles variations de φ peuvent avoir un effet important sur la valeur du R_0 du parasite (figure 4.2B).

On peut le voir sur la figure 4.2B : le pic de la fonction de R_0 pour le taux de croissance optimal de parasite est plus fin avec une fonction de transmission sigmoïde (courbe pleine) qu'avec une fonction de transmission linéaire (courbe pointillée). Cela pourrait expliquer la faible virulence de *P. falciparum* : le coût à exprimer une virulence plus faible ou plus élevée que l'optimum est énorme.

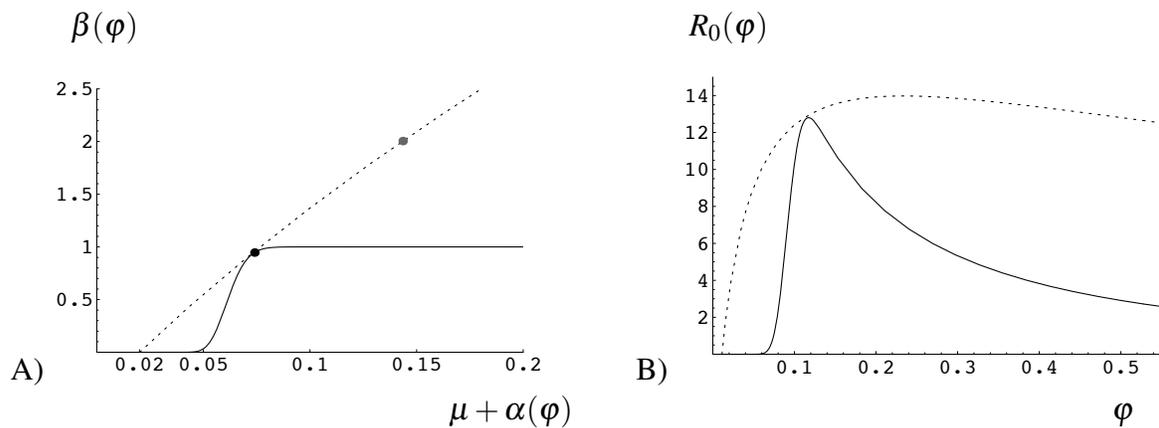


FIG. 4.2 – Courbe de compromis évolutif (A) et taux de reproduction de base (B) avec transmission linéaire ou sigmoïde.

Les lignes en pointillés représentent les mêmes fonctions en supposant un taux de transmission linéaire. Sur la figure A, le point noir indique la VES de la courbe pleine et le point gris celui de la courbe pointillée. Les valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 4.1 et $\mu = 0,1$, $u_1 = 0,05$, $u_2 = 0,05$ et $w = 0,01$.

4.3.3 Influence des paramètres sur la virulence optimale

L'optimum n'est pas seulement plus stable, il dépend aussi de moins de paramètres. Pour un jeu donné de paramètres, nous pouvons déterminer l'équilibre évolutif (c'est-à-dire le taux de croissance optimal φ^* qui maximise le R_0). Cet optimum peut aussi être indiqué en donnant la virulence optimale et la transmission optimale ($\alpha(\varphi^*)$ et $\beta(\varphi^*)$) qui est l'intersection de la courbe avec sa tangente à l'origine (Van Baalen et Sabelis 1995a). En changeant une valeur de paramètre, on peut suivre la variation de l'optimum évolutif.

La figure 4.3 montre une analyse de sensibilité pour la mortalité naturelle de l'hôte (μ) dans un cas avec transmission linéaire et dans un cas avec une fonction de transmission sigmoïde. La comparaison des deux figures suggère que le niveau optimal de virulence est bien plus stable si la fonction de transmission sature.

Nous trouvons que la plupart des paramètres, en particulier ceux liés au parasite (tels m ou σ_1) ont très peu d'effet sur la virulence optimale (pour une comparaison, cf. les conséquences de telles variations de paramètres dans le chapitre précédent). Ainsi, la variation de paramètres pourrait ne pas influencer fortement sur la pression de sélection.

4.3.4 Le taux de maturation optimal

Une des caractéristiques de *P. falciparum*, et de beaucoup d'autres Protozoaires, est qu'il a deux stades de vie dans son hôte humain. En plus d'avoir à choisir un taux de croissance optimal, le parasite doit trouver un compromis entre répliation (mérozoïtes) et transmission (gamétocytes). En d'autres termes, il doit optimiser son taux de maturation.

Comme le succès reproducteur du parasite dépend de deux variables, nous traçons un graphe à deux dimensions reflétant la valeur du R_0 en fonction des valeurs de m et de φ (figure 4.4).

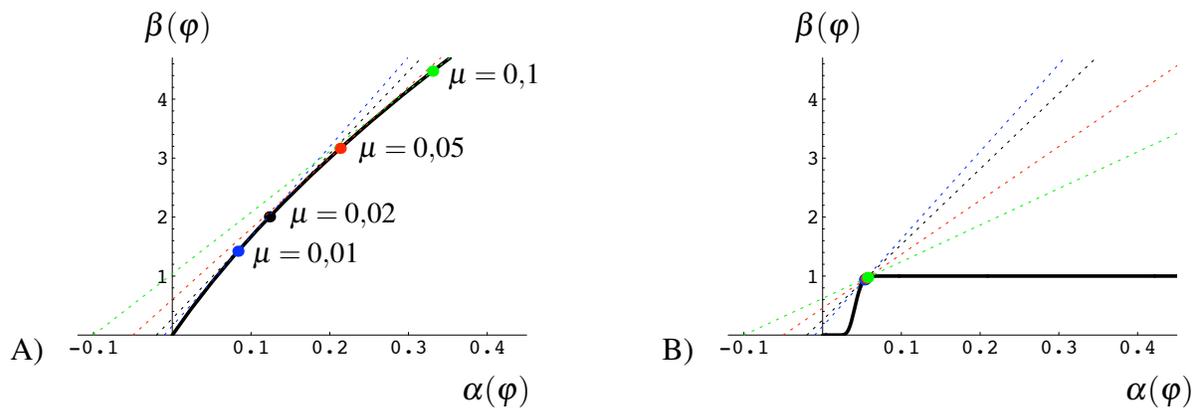


FIG. 4.3 – Effet de la mortalité naturelle de l’hôte (μ) sur les courbes de compromis évolutif avec transmission (A) linéaire ou (B) sigmoïde.

Les VES sont indiquées par un point. Les lignes pointillées sont les tangentes à la courbe pour différentes valeurs de μ . Les valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 4.2. En vert $\mu = 0,1$, en rouge $\mu = 0,05$, en noir $\mu = 0,02$ et en bleu $\mu = 0,01$.

Sur la figure 4.4, nous voyons que si le taux de croissance du parasite est assez élevé ($\varphi > 0,4$), il existe deux stratégies optimales localement pour le parasite (ceci est vrai aussi pour les fortes valeurs de φ mais dans ce cas, avec nos valeurs de paramètres, le R_0 est plus petit que 1 et il n’apparaît pas sur la figure 4.4). Par exemple, si $\varphi = 0,8$, le parasite peut maximiser R_0 soit via une stratégie de maturation lente ($m \approx 0,1$) soit via une stratégie de maturation rapide (avec $m \approx 0,9$).

Ce qui est intéressant, c’est que si les gamétocytes n’ont pas d’effet délétère (c’est-à-dire $u_2 = 0$, ce qui veut dire que leur contribution à la virulence est nulle), alors il n’existe qu’une seule stratégie optimale : la stratégie de maturation rapide (annexe A.6). C’est logique puisque si les gamétocytes ne sont pas virulents, étant alors moins ciblés par le système immunitaire, ils peuvent participer à une stratégie dite de « refuge » (les parasites colonisent une niche sans prédateur).

Si nous choisissons une fonction de transmission linéaire, le R_0 du parasite est maximisé pour une unique valeur du taux de maturation. Cependant, la forme de la courbe de R_0 peut changer. Sans la contribution des gamétocytes à la virulence, le taux de maturation optimal est clairement défini par un unique pic de la fonction de R_0 . Au contraire, si les gamétocytes ont un tel effet, le pic devient un plateau ce qui signifie que la stratégie de maturation optimale est plus sensible aux variations de paramètres (voir l’annexe A.7 pour plus de détails).

Ainsi, indépendamment de la forme de la fonction de transmission, nos résultats suggèrent qu’une stratégie de maturation optimale pourrait dépendre des effets délétères des stades de vie sexués et asexués.

4.3.5 Conséquences de politiques sanitaires

Nous avons vu que les traitements anti-parasitaires, en plus de conduire à l’émergence de résistances, pouvaient sélectionner des souches de parasites encore plus virulents. Nous étudions ici les conséquences évolutives de stratégies de traitement qui diffèrent de par le stade de vie de *P. falciparum* qu’elles ciblent. Dans le premier cas, le traitement s’attaque aux stades de vie clonaux

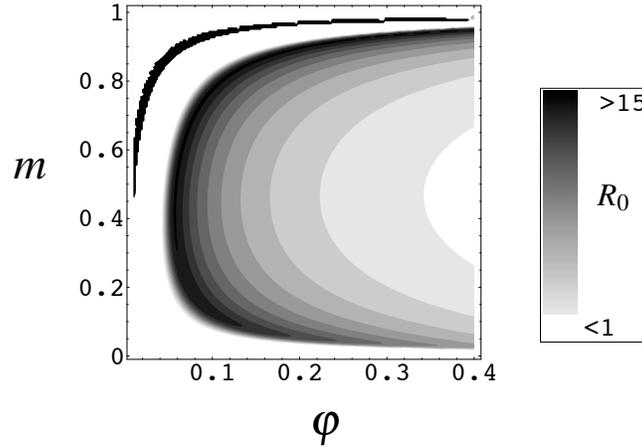


FIG. 4.4 – Valeur de R_0 en fonction du taux de maturation du parasite (m) et du taux de croissance intra-hôte (φ).

Les aires où le R_0 du parasite est plus grand que 1 sont en noir. Plus une aire est sombre, plus le R_0 est élevé. Notez que si $m \approx 1$ ou si φ est trop petit par rapport à m , nos résultats ne sont plus valables (cf. l'aire noire en forme de croissant). Les valeurs de paramètres sont les mêmes que pour la figure 4.2.

(mérozoïtes), ce que nous modélisons par l'ajout d'un terme de mortalité supplémentaire (τ_1) à x_1 . Dans le second cas, le traitement cible les stades de vie sexués et nous ajoutons un terme de mortalité (τ_2) à x_2 . L'équation 4.1 devient donc

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= (\varphi(1-m) - \sigma_1 y - \tau_1) x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= m \varphi x_1 - (\sigma_2 y + \tau_2) x_2 \end{aligned} \quad (4.11)$$

où τ_1 et τ_2 sont les intensités des traitements.

À court terme, ces deux traitements réduisent la mortalité induite par la maladie en diminuant la charge parasitaire. De plus, augmenter l'intensité du traitement diminue aussi le R_0 du parasite (4.5). On constate cependant que le traitement ciblant le stade clonal du parasite (c'est-à-dire qui augmente τ_1) n'est pas très efficace pour réduire le R_0 . Au contraire, cibler le stade sexué (c'est-à-dire augmenter τ_2) a un impact clair sur la valeur sélective du parasite.

Afin d'étudier les conséquences évolutives des stratégies de traitements, nous déterminons comment le taux de croissance intra-hôte des parasites évolue en réponse aux contraintes imposées par un traitement particulier. Comme nous l'avons montré, ce taux est une meilleure mesure que la virulence elle-même car il est corrélé positivement avec la nocivité du parasite tandis que la mortalité de l'hôte (c'est-à-dire la virulence) est un paramètre composé qui ne révèle que le résultat de l'interaction entre le parasite et son hôte.

Nous trouvons que des parasites peuvent toujours échapper à un traitement ciblant les stades de vie asexués en évoluant vers des taux de croissance suffisamment élevés pour maintenir un R_0 supérieur à 1 (figure 4.5A). Pour un traitement ciblant les gamétocytes (figure 4.5B), augmenter le

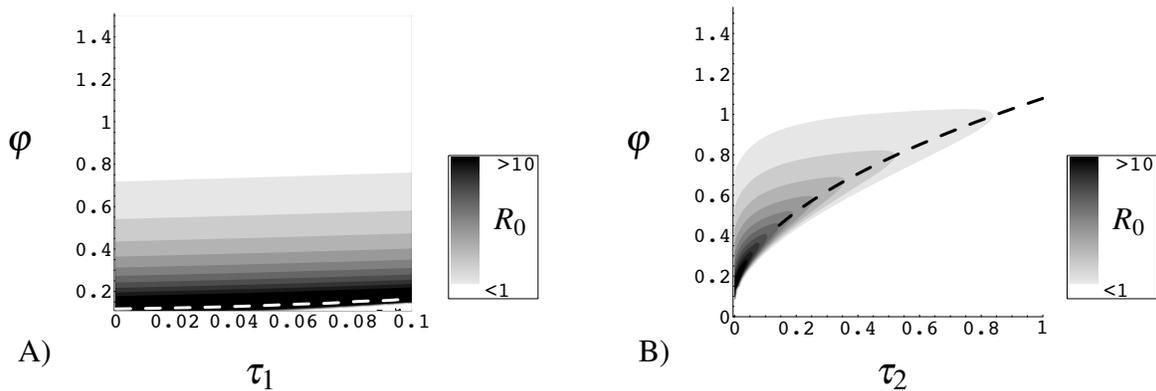


FIG. 4.5 – Effets de traitements ciblant (A) le stade asexué ou (B) le stade sexué du parasite.

Les couleurs de gris indiquent la valeur du R_0 (plus une aire est foncée, plus le R_0 est élevé) en fonction de l'intensité du traitement et du taux de croissance du parasite (φ). Les lignes en pointillés noirs et blancs indiquent la valeur optimale de φ pour une intensité de traitement donnée. Dans les aires blanches, le parasite ne peut pas se maintenir dans la population d'hôtes (c'est-à-dire $R_0 < 1$). Les valeurs de paramètres sont celles de la figure 4.2.

taux de croissance peut ne pas suffire pour permettre au parasite de rétablir son R_0 . Notez que ces traitements affectent aussi le taux de maturation optimal. Par exemple, une mortalité supplémentaire des stades asexués sélectionne des taux de maturations plus faibles (figure non montrée).

4.4 Discussion

Un certain nombre d'études ont tenté de déterminer les formes possibles de la courbe de compromis entre transmission et virulence à partir de principes de base (Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003, Alizon et Van Baalen 2005). Ce travail est une tentative pour tester la théorie générale de l'évolution du compromis en étudiant dans quelle mesure elle peut être appliquée au cas de parasites qui ont deux hôtes différents et plusieurs stades de vie dans leur hôte humain (un stade de colonisation locale et un stade de dispersion).

Ganusov et Antia (2003) ont réalisé une étude un peu similaire où ils étudient les conséquences des choix de fonctions de virulence et de transmission. Cependant leur approche est basée sur des infections aiguës et surtout ils ne font aucun lien avec des parasites spécifiques. Gilchrist et Coombs (2006) ont eux aussi appliqué un modèle emboîté pour étudier plus précisément l'évolution de la virulence des virus.

Ici, nous nous sommes concentrés sur l'exemple de *P. falciparum*, qui alterne entre deux types d'hôtes ; et dans son hôte humain, répllication et infection sont prises en charges par deux formes morphologiquement et fonctionnellement différentes. Nous avons étudié l'effet de ces mécanismes en résolvant comment ils modifient les relations entre transmission et virulence. Après avoir résumé brièvement les principales implications de notre étude, nous envisagerons les perspectives qu'elle ouvre.

4.4.1 Transmission

Généralement, la virulence est supposée être régie par un compromis évolutif qui implique aussi la transmission mais en fait, le processus de transmission lui-même peut impliquer un compromis. Cela fait que le choix de la fonction de transmission peut influencer l'évolution de la virulence de plus d'une façon (Day 2001, Regoes *et al.* 2002). Une conséquence importante du fait que le paludisme est un parasite transmis par un vecteur (le moustique) est que l'infectivité d'un patient n'est pas proportionnelle à la densité des gamétocytes circulant dans son sang.

Primo, quand les densités deviennent élevées, la probabilité qu'un moustique devienne infecté après un repas sanguin décolle. Certes, un moustique ne peut convertir qu'un nombre limité de gamétocytes en sporozoïtes ; les gamétocytes supplémentaires sont donc « gâchés » en première approximation. Nous avons étudié les conséquences de la non linéarité que ce mécanisme induit et qui ne sont pas incluses dans l'approche standard.

Secundo, la stochasticité combinée avec un seuil d'infection peut donner naissance à une relation entre densité de gamétocytes et succès de l'infection qui accélère pour les faibles densités de gamétocytes. En d'autres termes, quand un moustique pique un humain, il peut ne pas ingérer suffisamment de gamétocytes pour devenir infecté (à cause de la stochasticité démographique ou de la réponse immunitaire du moustique). En écologie, ce phénomène est classiquement appelé « effet Allee » (Stephens *et al.* 1999).

Une fonction de transmission sigmoïde, telle que certaines études théoriques la supposent (Regoes *et al.* 2002), émerge donc assez naturellement des mécanismes biologiques sous-jacents. Une telle fonction en forme de S conduit à une fonction de compromis évolutif qui sature beaucoup ce qui engendre une valeur de virulence évolutivement stable (VES) très robuste. La valeur de VES est moins sensible aux variations de paramètres que la valeur de VES obtenue avec une fonction de transmission linéaire.

4.4.2 À propos de la valeur de VES

Quand la fonction de transmission se stabilise, de forts niveaux de virulence sont prédits. Cela pourrait expliquer la faible virulence du paludisme pour les adultes : puisqu'après un certain seuil, augmenter la densité de parasite ne fait qu'augmenter la virulence, les souches très virulentes sont fortement contre-sélectionnées.

Notre approche suggère aussi que quelle que soit la fonction de transmission, les constantes relatives aux effets délétères (u et w) peuvent avoir une influence très forte sur les valeurs de virulence. Cela implique qu'il est très difficile de prédire des valeurs biologiques. Cependant, nous trouvons que dans un modèle avec une fonction de transmission sigmoïde, la mortalité naturelle des hôtes (μ) a très peu d'effet sur la virulence évolutivement stable (VES). La conséquence est que pour calibrer de tels modèles, nous avons « uniquement » besoin de plus d'information sur les valeurs biologiques de l'effet délétère des gamétocytes et des mérozoïtes. Au contraire, dans les modèles avec transmission linéaire, la mortalité naturelle et les constantes d'effet délétère ont toutes un fort effet sur la VES.

Notre étude contribue ainsi à identifier les problèmes de l'utilisation du compromis entre transmission et virulence pour prédire les niveaux de virulence optimale. Si les dynamiques intra-hôtes permettent de nouveaux apports concernant l'existence de telles VES, il ne sont d'aucune aide pour comprendre comment calibrer les modèles aux vraies valeurs de virulence.

4.4.3 Croissance ou maturation ?

Notre étude met en valeur l'incompatibilité fondamentale entre maturation et taux de croissance. Le dilemme ressemble à celui du compromis entre transmission et virulence : une maturation plus lente conduit à moins de transmission mais à une période d'infection plus longue (car il alors est moins facile pour le système immunitaire de se débarrasser du stade clonal de l'infection).

Nos résultats révèlent que si le taux de croissance du parasite est suffisamment élevé, deux stratégies, l'une de maturation lente, l'autre de maturation rapide, peuvent coexister. Les études expérimentales montrent que la maturation est plus rapide chez les hôtes immunisés ou traités (pour une revue, voir [Dyer et Day 2000](#)). Ceci peut être vu comme une tentative pour le parasite d'échapper aux défenses de l'hôte en produisant des stades sexués afin de coloniser de nouveaux hôtes. C'est aussi le cas *in vitro* puisque pour induire la différenciation de cellules de *P. falciparum* en gamétocytes, il est nécessaire de les stresser ou de retirer des individus (et ainsi simuler une mortalité de masse). Nos résultats peuvent donc être interprétés en termes de prospection optimale : le parasite a le choix entre croissance locale (faible valeur de m) ou forte dispersion (forte valeur de m). En revanche, cette dernière stratégie rend le parasite très sensible aux infections multiples.

[Taylor et Read \(1997\)](#) proposent deux explications au fait que les taux de maturation observés chez *P. falciparum* sont bas. Soit de fortes densités de gamétocytes dans le repas sanguin conduisent à des doses d'oocystes tellement élevées qu'elles tuent le moustique, soit la réponse immunitaire ciblant les gamétocytes est densité-dépendante. Notre étude suggère qu'une autre composante, l'effet délétère des gamétocytes (c'est-à-dire les effets délétères sur la survie de l'hôte), devrait être prise en considération pour comprendre la gamétocytogénèse. Ce résultat semble robuste (il est vrai aussi pour une fonction de transmission linéaire) et appelle des développements expérimentaux, même si cette contribution des gamétocytes à la virulence est certainement très compliquée à mesurer. La prédiction que des taux de maturation élevés peuvent évoluer sous certaines conditions est contraire aux observations ([Taylor et Read 1997](#)). Ceci pourrait être expliqué par le fait que nous ne prenons pas en compte les infections multiples. S'il existe une compétition entre les souches co-infectrices, le choix d'une stratégie de maturation rapide se fait au détriment de la compétitivité intra-hôte.

4.4.4 Quel stade de vie cibler ?

Récemment, [Mackinnon et Read \(2004a\)](#) ont montré que des expériences de passages en série sur des souris immunisées sélectionnent des niveaux plus élevés de virulence pour *Plasmodium chabaudi*. Certes, comme ils utilisent une expérience de passage en série, les stades de transmission ont très peu d'importance dans leur expérience et c'est la capacité à coloniser l'hôte qui est sélectionnée. Il est donc possible que les parasites, n'étant plus limité au niveau de leur transmission, évoluent vers des taux de croissance plus élevés. Cette expérience renforce deux de nos résultats : primo le fait que les traitements peuvent sélectionner des virulences plus élevées et secundo le fait que court-circuiter les stades de transmission peut conduire à des niveaux de virulence encore plus élevés.

Plus précisément, nos résultats suggèrent des traitements ciblant la partie sexuée du cycle de vie sont les plus efficaces : non seulement ils réduisent beaucoup le R_0 du parasite, mais en plus celui-ci peut difficilement échapper l'éradication. Au niveau de l'individu, un hôte devrait détruire les stades de vie clonaux pour réduire sa propre mortalité. Au contraire, au niveau de la population, les hôtes devraient cibler les gamétocytes pour réduire le succès reproducteur du parasite. Un conflit

d'intérêts oppose donc l'optimum de l'individu et celui de la population, comme l'ont déjà noté plusieurs auteurs (Anderson et May 1991, Van Baalen 1998, Alizon et Van Baalen 2005).

Nos résultats soulèvent aussi des points intéressants concernant les traitements ciblant les stades de transmission. Contrairement à Gandon *et al.* (2001b), notre modèle ne prédit pas que les traitements bloquant la transmission sélectionnent des virulences plus faibles. Il y a deux raisons à cela. La première est que la prédiction de Gandon *et al.* repose sur l'occurrence de superinfections (Van Baalen et Sabelis 1995c, Alizon et Van Baalen 2005) et elles ne sont pas incluses dans ce modèle. La seconde raison est que détruire activement les stades de transmission est différent d'un « blocage de la transmission ». Dans le premier cas, le traitement peut être contré par le parasite tandis que dans le second, le traitement n'affecte pas l'optimum du parasite et ce n'est qu'au travers d'une boucle de rétroaction épidémiologique (par exemple via les infections multiples) que le traitement anti-transmission peut influencer l'évolution de la virulence du parasite.

Ironie funeste, la décision du traitement anti-parasitaire à utiliser pourrait conduire à un dilemme similaire. Soit un traitement anti-gamétoocyte, très efficace pour se débarrasser du parasite, mais qui peut sélectionner des parasites encore plus virulents si l'éradication échoue. Ou alors, un vaccin anti-taux de croissance (ciblant le stade de vie asexué du parasite) qui a moins de chances de sélectionner des souches plus virulentes mais aussi moins de chances d'éliminer le parasite. Cela suggère qu'il pourrait y avoir un conflit entre les objectifs à court terme des traitements et leurs conséquences à long terme. Bien sûr à court terme la priorité est de soigner les personnes infectées, ce qui implique de diminuer leur parasitémie en utilisant des traitements ciblant les mérozoïtes. Le problème est que cette stratégie de santé publique a peu de chances d'éradiquer le parasite au niveau de la population. Une solution pour sortir de ce dilemme pourrait être de coupler des traitements à court terme des hôtes infectés avec des actions de prévention ciblant les stades sexués.

4.4.5 Perspectives

Notre modèle, principalement conçu pour étudier l'évolution du compromis entre transmission et virulence, a révélé d'autres aspects intéressants de l'évolution des parasites. En particulier, il met en valeur l'importance du choix que le parasite doit faire entre compétition locale et dispersion (pour un autre exemple, on peut se référer à Gandon 1998). La façon dont ces composantes interagissent avec la sélection sexuelle, connue pour être importante chez *Plasmodium* par exemple, reste cependant une question ouverte.

Malheureusement, il a fallu grandement simplifier la réalité pour conserver un modèle analytique. Cela fait que certaines conclusions sont difficiles à appliquer à des cas précis. Par exemple, nous ne modélisons pas en détail les oscillations complexes des densités de mérozoïtes et de gamétoocytes qui ont lieu dans patients atteints du paludisme. Nous ne prenons pas non plus en compte l'hétérogénéité des hôtes qui pourrait être très importante. Pour le paludisme par exemple, les enfants sont sûrement un important réservoir pour les gamétoocytes (Van der Kolk *et al.* 2003). Enfin, nous supposons que la population de moustiques atteint son équilibre bien plus rapidement que la population humaine. Donc, si nos résultats sont valides pour un parasite ayant une fonction de transmission sigmoïde et causant des infections persistantes, une application précise au cas du paludisme pourrait requérir plus de complexité.

De plus, notre modèle n'aborde que de manière indirecte la question de la faible virulence du paludisme, il nous faut ajouter que plusieurs autres facteurs ont été proposés pour expliquer cet état de fait. Il est possible que la mortalité ne soit pas appropriée du tout comme mesure de virulence

pour les infections de *P. falciparum* et que les effets sous-létaux, tels que la perte de poids, doivent être considérés (Mackinnon et Read 1999a, Schjørring et Koella 2003, Paul *et al.* 2004). Ceci est simplement une autre manière de dire que pour le paludisme, il n'existe pas de compromis évolutif clair entre transmission et mortalité de l'hôte. Cependant, la fonction de contrainte sigmoïde qui émerge de notre modèle conduit à la même prédiction : la virulence est faible et a peu d'effet sur la transmission. Ainsi, contrairement à la vision d'Ebert et Bull (2003), pour qui le compromis évolutif n'existe pas, notre étude souligne qu'il existe mais que ses propriétés sont imprévisibles. Une prochaine étape pour résoudre ce problème serait de considérer un modèle, qui contrairement à celui développé ici, prendrait en compte explicitement de possibles effets sous-létaux. Une autre hypothèse à explorer est celle de l'hétérogénéité développementale des hôtes : il est possible que la virulence du paludisme soit « dissimulée » chez les adultes à cause de leur fort système immunitaire. Dans ce cas, la mortalité des enfants serait l'indicateur adéquat de la virulence du paludisme étant donné que les jeunes enfants ne sont pas immunisés.

Enfin, beaucoup d'auteurs ont montré que les infections multiples sont essentielles pour comprendre la virulence des parasites (Van Baalen et Sabelis 1995a, Frank 1996, Brown *et al.* 2002) ; or pour le paludisme, les infections par plusieurs espèces de *Plasmodium* (Zimmerman *et al.* 2004) ou par plusieurs clones (Day *et al.* 1992) sont communes. Une conséquence possible est qu'un hôte pourrait être capable de guérir d'une infection mais pas de plusieurs infections simultanées : même si chaque parasite n'a qu'une très faible virulence, la virulence totale peut être élevée. Les infections multiples modifient radicalement la pression de sélection à plusieurs étapes du cycle de vie du parasite : il y aura de la compétition entre les différents génotypes pour être dans le repas sanguin du moustique, il y aura de la compétition dans le moustique pour accéder aux glandes salivaires et il peut même y avoir une compétition pour les ressources dans l'hôte humain. Cette compétition a toutes les chances d'affecter les taux de croissance et de maturation du parasite car le parasite avec le plus grand taux de croissance net (taux de croissance multiplié par la proportion de parasites qui ne mature pas) tendra à supplanter les autres. Prendre en compte les infections multiples permettrait aussi d'autoriser la reproduction entre différents génotypes de parasites, ce qui serait un moyen de créer de la diversité de parasites. Cela pourrait être crucial pour comprendre comment *P. falciparum* échappe au système immunitaire.

Chapitre 5

Évolution de la virulence dans un modèle emboîté prenant en compte les infections multiples

5.1 Introduction

Si les parasites ont besoin de leur hôte pour survivre, pourquoi leur nuisent-ils ? Nous l'avons vu, [Anderson et May \(1982\)](#) suggèrent qu'ils n'ont pas le choix. Quand la virulence est liée à la transmission au travers d'une relation de compromis évolutif, un parasite ne peut pas se reproduire sans nuire à son hôte. Avec cette hypothèse, les parasites devraient adopter une stratégie d'exploitation prudente ([Anderson et May 1979](#), [Ewald 1983](#), [Nowak et May 1994](#), [Van Baalen et Sabelis 1995a](#)).

Cependant, l'exploitation n'est prudente que si les hôtes infectés sont exploités par une seule souche de parasite. À partir du moment où l'hôte héberge deux souches de parasites, l'exploitation prudente n'est plus une stratégie optimale parce que les souches plus virulentes ont tendance à gagner la compétition intra-hôte ([Van Baalen et Sabelis 1995a](#)). Cette compétition pour des ressources limitées est appelée « dilemme du prisonnier » en théorie des jeux ([Frank 1996](#), [Turner et Chao 1999](#), [Brown *et al.* 2002](#)) et « tragédie des biens communs » en écologie ([Hardin 1968](#)). Ainsi, beaucoup d'études prédisent que les infections multiples devraient augmenter la virulence globale des parasites ([Van Baalen et Sabelis 1995a](#), [Frank 1996](#), [Gandon *et al.* 2001a](#), [Ganusov *et al.* 2002](#)).

5.1.1 Virulence et infections multiples

Les soutiens expérimentaux de la prédiction selon laquelle les infections multiples augmentent la virulence sont variables (voir le tableau [5.1](#)). Avec ces résultats divergents, un certain nombre d'auteurs soutiennent que les infections multiples pourraient ne pas sélectionner des virulences plus élevées. Certains proposent même que les infections multiples pourraient sélectionner des virulences plus faibles à cause de la mortalité et/ou de la guérison de l'hôte ([Gandon *et al.* 2001a](#)) ou à cause de la sélection de parentèle ([Hamilton 1967](#), [Frank 1996](#), [Turner et Chao 1999](#), [Brown *et al.* 2002](#)). Il existe donc un débat intense pour savoir si les infections multiples sélectionnent ou non des niveaux de virulence plus élevés. Ce débat est d'autant plus important que les infections

concomitantes par plusieurs génotypes ou plusieurs espèces sont la règle plutôt que l'exception (Gilbert *et al.* 1998, Petney et Andrews 1998, Lord *et al.* 1999, Cox 2001, Read et Taylor 2001).

TAB. 5.1 – Effet des infections multiples sur l'évolution de la virulence (α) selon les études expérimentales.

h.d. signifie « hôte-dépendant », *o.a.* indique l'importance de « l'ordre d'arrivée dans l'hôte », *i.d.d.* signifie un effet de la dose initiale et *t.m.d.* indique une dépendance du mode de transmission.

α	Référence	Espèce de parasite	Espèce d'hôte
diminution	Read et Taylor (2001)	review	review
	Gower et Webster (2005)	<i>Schistosoma mansoni</i> (un Plathelminthe)	<i>Biomphalaria glabrata</i> (escargot)
	Harrison <i>et al.</i> (2006)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Galleria mellonella</i> (un Lépidoptère)
	Turner et Chao (1999)	phage à ARN $\phi 6$	<i>Pseudomonas phaseolicola</i>
augmentation	Ebert et Mangin (1997)	<i>Glugoides intestinalis</i> (a microsporidia)	<i>Daphnia magna</i> (petit Crustacé)
	Escriu <i>et al.</i> (2000)	virus de la mosaïque du concombre	tomate
	Davies <i>et al.</i> (2002)	<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Biomphalaria glabrata</i>
	de Roode <i>et al.</i> (2005b)	<i>Plasmodium chabaudi</i>	souris
	Cooper et Heinemann (2005)	plasmide PSK	<i>E. coli</i>
h.d.	Hodgson <i>et al.</i> (2004)	<i>PfNPV</i> (a virus)	<i>Panolis flammea</i> (un Lépidoptère)
	de Roode <i>et al.</i> (2004)	<i>Plasmodium chabaudi</i>	souris
o.a.	Paul <i>et al.</i> (2004)	<i>Plasmodium gallinaceum</i>	poulet et <i>Aedes aegypti</i>
	de Roode <i>et al.</i> (2005a)	<i>Plasmodium chabaudi</i>	souris
t.m.d.	Vizoso et Ebert (2005)	<i>Octosporea bayeri</i> (une microsporidie)	<i>Daphnia magna</i>

Dans un hôte coinfecté, la virulence (en termes de mortalité de l'hôte) est déterminée par les deux parasites et il n'est pas évident d'évaluer la contribution de chacun des parasites. Les observations suggèrent que trois résultats peuvent se produire (Cox 2001) : les infections multiples peuvent être plus virulentes que les infections simples avec une addition des effets létaux des parasites, mais elles peuvent également être aussi virulentes que la plus virulente des souches dans l'hôte et même parfois moins virulentes que la moins virulente des souches.

Nous discuterons plus tard les implications possibles de telles divergences. Cependant, nous souhaitons insister ici sur le fait que mesurer la virulence globale subie par l'hôte durant une infection multiple est inapproprié pour déterminer si oui ou non les infections multiples sélectionnent des parasites plus agressifs. La variable déterminante est le taux de reproduction de base R_0 qui

implique la mortalité de l'hôte *et* son taux de transmission. Comparer les valeurs de virulence observées pour des infections simples ou multiples peut donner des résultats intéressants concernant les processus intra-hôtes (coopération entre souches, compétition par interférence, stratégies conditionnelles des parasites. . .), mais cela n'aide pas à prédire l'évolution de la virulence des parasites. Pour cela, il faut savoir laquelle des souches est la plus transmise, ce qui est difficile à évaluer expérimentalement. D'ailleurs, la plupart des études expérimentales qui abordent cette question se basent sur des parasites transmis indirectement, comme le paludisme (de Roode *et al.* 2005a), ou sur des macro-parasites (Davies *et al.* 2002, Gower et Webster 2005). Il faut donc être prudent en se référant aux études expérimentales sur les infections multiples car rares sont celles qui étudient l'évolution de la virulence (tableau 5.1).

Dans ce chapitre, nous associons la notion de virulence d'un souche, au sens de sa capacité à nuire à l'hôte, à son taux de reproduction intra-hôte. Primo parce que cette hypothèse est renforcée par des corrélations observées entre la nocivité des parasites et leur taux de croissance (Day *et al.* 1993, Mackinnon et Read 1999a). Secundo, parce que cette hypothèse est la plus parcimonieuse (elle s'applique aussi bien aux infections simples que multiples) et peut être étendue pour expliquer les infections multiples peu virulentes.

5.1.2 Coinfections ou superinfections ?

Les premiers à étudier les conséquences évolutives des infections multiples ont été Levin et Pimentel (1981). Ils montrent que même si la souche la plus virulente dépasse rapidement les autres à l'intérieur de l'hôte, un mélange de souches virulentes et moins virulentes peut circuler dans la population d'hôtes. Ce résultat de coexistence les amène à la conclusion que l'évolution favorise des niveaux « intermédiaires » de virulence.

En analysant une variante à plusieurs souches du modèle de Levin et Pimentel, Nowak et May (1994) montre que l'hypothèse dite de « superinfection » peut mener à la coexistence chaotique de plusieurs souches différentes à l'intérieur de la population d'hôtes. Cette conclusion est à l'opposé de celle de Van Baalen et Sabelis (1995a), qui trouvent, avec un modèle similaire, que seule une souche prédomine à long terme. La principale différence entre ces deux approches est la suivante : Van Baalen et Sabelis supposent que quand les hôtes subissent une deuxième infection, les parasites peuvent coexister indéfiniment dans l'hôte. Ce phénomène est appelé « coinfection ».

Les approches de coinfection et de superinfection font toutes deux des hypothèses fortes concernant l'échelle de temps des processus intra-hôtes comparés relativement aux processus démographiques des hôtes et épidémiologiques. Le modèle de superinfection naît d'une dynamique intra-hôte infiniment rapide ; le modèle de coinfection suppose que les infections peuvent s'établir vite mais que le remplacement d'une souche par une autre est infiniment lent. Comme souvent, la réalité est probablement entre ces deux extrêmes, mais les modèles de populations structurées nécessaires pour la décrire sont horriblement difficiles à analyser (Metz et Diekmann 1986).

S'il est assez facile de soutenir que la mise en place d'une première infection est un processus rapide, il n'est pas si simple d'étendre cet argument à l'interaction entre plusieurs souches dans un hôte. Un remplacement rapide peut survenir si les souches sont très différentes, mais plus les souches se ressemblent et plus il devient plus incertain. Cette hypothèse interroge au passage de nombreuses approches en évolution qui supposent souvent que les mutations ont de faibles effets.

Ce qui nous intéresse, c'est de comprendre comment le fonctionnement du système immunitaire affecte l'évolution de la virulence. Nous avons déjà montré que l'équilibre des interactions

intra-hôtes peut expliquer l'émergence d'un compromis évolutif au niveau des paramètres épidémiologiques. Cette analyse, cependant, est basée sur l'hypothèse qu'il n'y a jamais d'infections multiples. Nous voulons étendre notre étude à ce cas.

5.1.3 Apports d'un modèle emboîté

La plupart des modèles avec infections multiples ne prennent pas en compte les dynamiques intra-hôte et font donc souvent deux hypothèses importantes : ils choisissent un compromis arbitraire entre transmission et virulence et ils tranchent entre une hypothèse de coinfection et de superinfection (sauf Mosquera et Adler (1998) qui étudient coinfection *et* superinfection et considèrent même trois relations de compromis différentes).

Afin d'éviter de faire des hypothèses fortes sur les échelles de temps, nous modélisons explicitement les dynamiques intra-hôte de plusieurs souches de parasites et leur interaction avec le système immunitaire. Ici, le résultat de l'infection multiple (coinfection, superinfection, ou quelque chose entre les deux) dépend de l'interaction entre les souches de parasites et les clones de lymphocytes qui servent d'intermédiaires à la réponse immunitaire. Modéliser les dynamiques intra-hôte a un deuxième avantage : nous n'avons pas à définir un compromis arbitraire entre transmission et virulence car une courbe de compromis convexe émerge de manière robuste de l'interaction entre le parasite et le système immunitaire (comme nous l'avons vu au chapitre III).

Cependant, comme le montrent Van Baalen et Sabelis (1995a), si les infections multiples sont possibles dans le système, alors un modèle d'optimisation à l'échelle de l'individu ne suffit plus pour étudier l'évolution de la virulence. La dimension épidémiologique doit être prise en compte car une stratégie qui est optimale pour le parasite localement (dans un hôte) peut être désavantageuse pour ce même parasite à une échelle plus large (la population d'hôtes). Il est ainsi très probable qu'au sein d'un hôte, les parasites qui croissent le plus vite sont favorisés mais qu'à un niveau supérieur, un parasite ne puisse pas se maintenir dans la population d'hôtes s'il les tue trop vite. C'est pourquoi nous utilisons un modèle emboîté (Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003, Alizon et Van Baalen 2005, Gilchrist et Coombs 2006), qui lie le niveau intra-hôte (les souches de parasites qu'un hôte abrite) et le niveau épidémiologique (une population d'hôtes). À notre connaissance, c'est la première fois qu'on tente d'analyser un modèle emboîté pour étudier l'effet des infections multiples sur l'évolution de la virulence.

5.2 Le modèle intra-hôte

Nous supposons que la réponse immunitaire s'exerce uniquement via les clones de lymphocytes qui attaquent le parasite dans le corps. Un hôte vertébré a toute une panoplie de tels lymphocytes qui chacun reconnaissent un antigène spécifique. Un micro-parasite, tel qu'un virus, est généralement attaqué par un très petit nombre de lymphocytes. Quand un lymphocyte rencontre un antigène qu'il reconnaît, il commence à se reproduire et à lancer par là même une réponse immunitaire. L'éradication elle-même du parasite peut nécessiter d'autres composants, mais l'intérêt de monter une réponse immunitaire est que cela entraîne une prolifération rapide de cellules qui reconnaissent le parasite (pour plus de détails, voir Frank 2002).

Nous modélisons les relations antagonistes entre n_c clones de lymphocytes (dont les tailles de population sont notées y_j) et n_p souches de parasites (dont les tailles de population sont notées

x_i). On distingue les parasites par leurs taux de croissance et leurs antigènes, que l'on suppose être deux traits indépendants déterminés génétiquement. Par soucis de simplicité, nous supposons que les lymphocytes ne sont distinguables que par leurs récepteurs qui reconnaissent les antigènes. Nous supposons enfin qu'il n'y a ni transmission verticale (c'est-à-dire que les hôtes naissent sains), ni guérison des hôtes (un hôte infecté le restera jusqu'à sa mort). Nous enrichissons ici l'approche développée au chapitre III en prenant en compte les infections multiples.

5.2.1 Interactions entre parasites et lymphocytes

Si plus d'une souche est présente dans l'hôte simultanément, la définition du système immunitaire, et surtout de la spécificité de sa réponse, est une étape importante dans la formulation du modèle. En écologie, il est bien connu qu'un prédateur se nourrissant de plusieurs espèces de proies induit une « compétition apparente » entre ces proies (Holt 1977). Il est fort probable qu'un processus similaire apparaisse dans l'hôte s'il existe de l'immunité croisée, c'est-à-dire si certains lymphocytes s'attaquent à plus d'une souche de parasites (Read et Taylor 2001). Entre autres conséquences importantes, cette compétition apparente pourrait permettre la coexistence de plusieurs souches de parasites dans l'hôte (ce qui a été démontré expérimentalement par Råberg *et al.* 2006), tout comme un prédateur « clé de voûte » favorise la coexistence de plusieurs espèces de proies (Paine 1969).

Les modèles qui prennent en compte l'hétérogénéité intra-hôte (Nowak *et al.* 1990, McLean et Nowak 1992, Hellriegel 1992) supposent soit qu'il n'existe pas du tout d'immunité croisée, soit que chaque souche (ou espèce) de parasites déclenche une réponse générale « non-spécifique », en plus d'une réponse purement spécifique. L'hypothèse que la reconnaissance spécifique est parfaite a pour conséquence importante qu'à chaque fois qu'un mutant émerge, même s'il est très similaire au résident, il est reconnu par un clone de lymphocytes différent et pas du tout par le clone qui reconnaît le résident. Pourtant, il semble peu probable qu'un parasite mutant ne soit pas ciblé du tout par les lymphocytes ciblant le résident. Comme le suggèrent Pradeu et Carosella (2006) en s'appuyant sur des études expérimentales, la *continuité* dans l'interaction antigène/récepteur semble plus appropriée qu'une reconnaissance de type tout-ou-rien pour expliquer le fonctionnement du système immunitaire.

Notre modèle d'immunité croisée repose sur une hypothèse « récepteur-antigène ». Nous supposons ici que chaque clone de lymphocytes porte un récepteur distinct mais qui reconnaît plusieurs antigènes avec des affinités distinctes. Ainsi, les parasites d'une même souche, qui portent le même antigène, seront plus ou moins bien reconnus par chaque clone de lymphocytes. Dans notre modèle, l'efficacité de reconnaissance dépend des différences moléculaires entre antigène et récepteur (pour plus de détails sur la reconnaissance antigène-récepteur, voir De Boer et Perelson 1994, 1995). Notre hypothèse est moins rigide que l'hypothèse tout-ou-rien et plus conforme aux études cristallographiques qui montrent qu'un anticorps a plusieurs conformations et peut reconnaître plusieurs classes d'antigènes (James *et al.* 2003).

Il est évidemment simplificateur de réduire les caractéristiques immunitaires du parasite à une simple valeur d'antigène car un parasite exprime généralement un « cocktail » d'antigènes différents. Cependant, les études expérimentales montrent que seuls certains des antigènes du parasite sont reconnus activement par le système immunitaire ce qui conduit à n'activer que très peu de clones de lymphocytes. Ce phénomène est appelé « immunodominance » (Frank 2002).

Pour décrire les dynamiques intra-hôte, il nous faut une équation pour chacune des n_p souches

de parasites et chacun des n_c clones de lymphocytes,

$$\frac{dx_i}{dt} = \left(\varphi_i - \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{ij} y_j \right) x_i \quad (5.1)$$

$$\frac{dy_j}{dt} = b + \sum_{i=1}^{n_p} c_{ij} x_i - \delta y_j$$

où φ_i est le taux de croissance intra-hôte des parasites de la souche i , σ_{ij} est l'efficacité de destruction des parasites de la souche i par les lymphocytes du clone j et c_{ij} l'augmentation de la production de lymphocytes du clone j due aux parasites de la souche i . Pour plus de simplicité, nous avons supposé que tous les clones de lymphocytes ont le même taux de production de base b et le même taux de mortalité δ (cf. le chapitre III pour une discussion plus approfondie sur le modèle intra-hôte).

5.2.2 Déterminants antigéniques

On note A_i l'antigène porté par les parasites de la souche i et R_j le récepteur de lymphocytes du clone j . Antigènes et récepteurs sont certainement des traits avec de nombreuses dimensions (car ils dépendent de l'information génétique sur un brin d'ADN), mais pour simplifier nous supposons qu'ils sont caractérisables par une valeur unique. Ce faisant, nous développons une approche épidémiologique de [Gog et Grenfell \(2002\)](#). Afin d'éviter les effets de bords, nous choisissons ces valeurs sur un cercle, c'est-à-dire que A_i et R_j ont des valeurs comprises entre 0 et 2π . Même avec cette hypothèse simplificatrice, nous sommes confrontés au problème de la distribution des clones le long de cet « espace antigénique ». Les clones peuvent être distribués aléatoirement ou non sur le cercle. Pour une distribution constante, $R_j = j \, 2\pi/n_c$ (figure 5.1.A).

Nous supposons que l'efficacité de reconnaissance est une fonction de la distance entre les valeurs de l'antigène et du récepteur, $|R_j - A_i|$. Cela signifie que plus la valeur de l'antigène du parasite est proche de la valeur la mieux reconnue par le récepteur du lymphocyte et mieux le parasite est reconnu. La fonction de reconnaissance de l'antigène A_i par un clone de lymphocyte exprimant le récepteur R_j que nous choisissons est proportionnelle à la quantité suivante :

$$e^{-\frac{(R_j - A_i)^2}{\omega^2}} \quad (5.2)$$

où ω est la précision de détection des antigènes. Notez que quand ω augmente, un parasite active plus de clones de lymphocytes (ce qui signifie que les clones sont moins spécifiques et que l'immunité croisée augmente).

Il nous faut maintenant définir l'efficacité de destruction des parasites (σ_{ij}) à partir de la contribution de chacun des clones de lymphocytes. Avec notre hypothèse d'espace antigénique périodique, le plus logique pour introduire la périodicité serait d'utiliser une fonction modulo- 2π , mais cela rend les calculs impossibles. C'est pourquoi nous utilisons une somme de trois termes (qui est précise si ω est faible) comme une approximation du taux de destruction, soit

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_{\max}}{3} \left(e^{-\frac{(R_j - A_i)^2}{\omega^2}} + e^{-\frac{(R_j - A_i + 2\pi)^2}{\omega^2}} + e^{-\frac{(R_j - A_i - 2\pi)^2}{\omega^2}} \right) \quad (5.3)$$

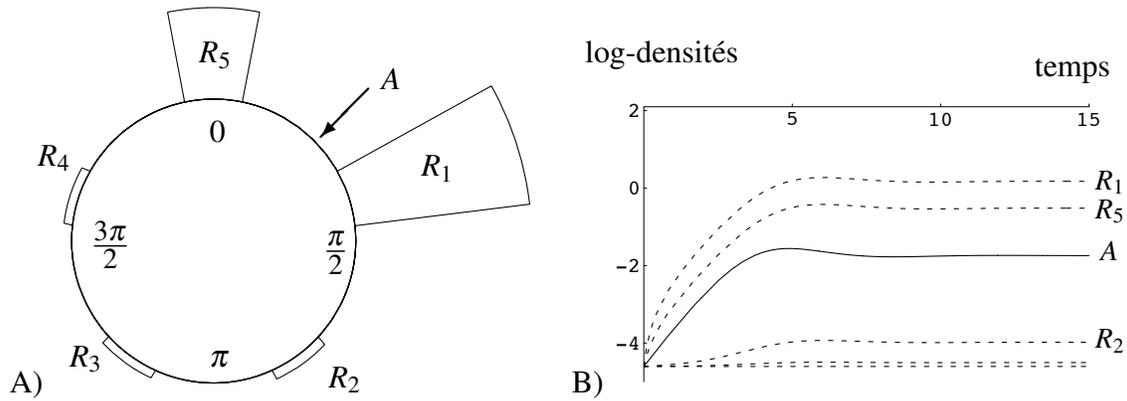


FIG. 5.1 – Illustration de l'hypothèse « antigène-récepteur ».

A) Exemple de distribution équidistante de n_c récepteurs de clones de lymphocytes R_j (ici $n_c = 5$) quand l'espace antigénique est un cercle. Les boîtes reflètent l'intensité d'activation de chaque récepteur à l'équilibre pour une valeur d'antigène donnée, indiquée par une flèche.

B) Dynamiques intra-hôtes de clones de lymphocytes et d'une souche de parasites (qui a pour antigène A). La ligne pleine indique le log de la densité du parasite et les lignes tiretées indiquent les log des densités de clones de lymphocytes. Les valeurs de paramètres sont $A = \pi/4$, $\varphi = 1$, $n_c = 5$, $\delta = 1$, $b = 0,01$, $\sigma_0 = 1$, $\omega = 0,75$ et $\eta = 10$.

où σ_{\max} est la valeur maximale de σ_{ij} .

Ce modèle implique de nombreux paramètres, ce qui rend une analyse complète difficile. Afin d'obtenir des résultats interprétables, nous faisons une hypothèse supplémentaire pour lier certains de ces paramètres. Cela concerne l'efficacité de stimulation des lymphocytes σ_{ij} et leur taux de prolifération c_{ij} . Nous supposons que tous deux sont directement liés par la relation

$$\forall (i, j) \in [1, n_p] \times [1, n_c] \quad c_{ij} = \eta \sigma_{ij} \quad (5.4)$$

où η est une constante.

Il nous faut choisir des valeurs de base pour tous les paramètres. Comme précédemment, nous essayons d'utiliser des valeurs empiriques mais nous nous fions aussi aux valeurs utilisées dans la littérature (voir le chapitre III et le tableau en annexe A.1). Il reste un problème pour choisir les valeurs des paramètres ω (précision de la détection) et η (constante de couplage entre c_{ij} et σ_{ij}). Comme ces paramètres sont régis à un niveau du fonctionnement du système immunitaire que nous ne modélisons pas en détail, nous leur avons donné des valeurs arbitraires qui resteront constantes dans ce chapitre.

5.2.3 Coexistence à long terme

Pour des raisons de suivi mathématique, nous fixons à deux le nombre maximum de souches de parasites dans un hôte, tout comme Van Baalen et Sabelis (1995a) avant nous. Cela permet d'incorporer les caractéristiques principales des infections multiples tout en minimisant les calculs.

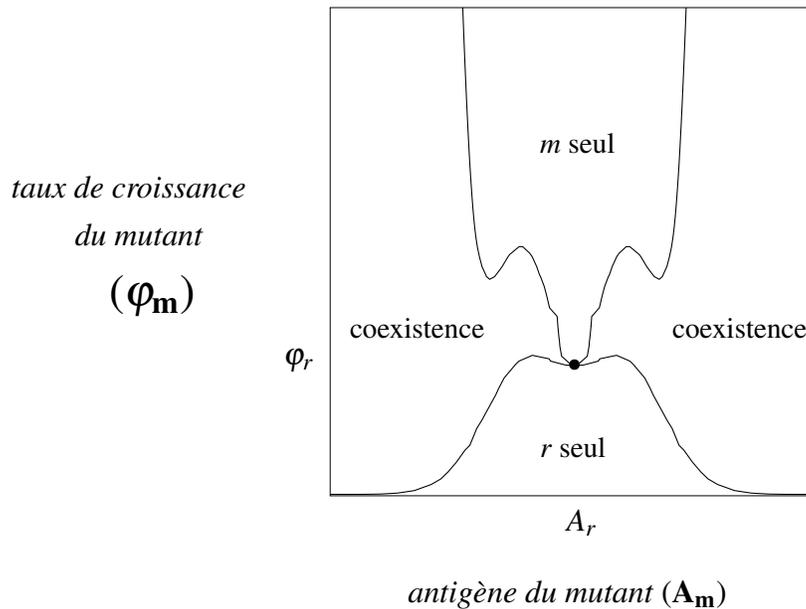


FIG. 5.2 – Conséquence à long terme de l’infection multiple.

Un parasite mutant (m) arrive dans un hôte déjà infecté par une souche résidente (r) ayant pour caractéristiques $\{\varphi_r, A_r\}$. Sur le point noir, le mutant est identique au résident. La forme particulière des bordures entre les différentes régions est liée au nombre n_c de souches de lymphocytes présentes. Excepté pour les antigènes (A_i) et les taux de croissance φ_i , les valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 5.1.

Afin de clarifier les notations, nous supposons qu’il y a toujours une souche de parasites résidente (dominante dans la population globale de parasite, notée “ r ”) et une autre souche qui est un mutant (globalement) rare (noté “ m ”).

Nous analysons d’abord l’équilibre intra-hôte pour comprendre quand la coexistence de tous les clones de lymphocytes et de toutes les souches de parasites est possible dans un hôte. Si nous supposons qu’un hôte est déjà infecté par le résident, une infection ultérieure par le mutant peut mener, à long terme, à trois débouchés différents : le mutant ne peut envahir et disparaît, le mutant et le résident coexistent et le mutant remplace le résident. Ce résultat dépend des taux croissance et des antigènes du résident (notés $\{\varphi_r, A_r\}$) et du mutant, $\{\varphi_m, A_m\}$.

La figure 5.2.3 montre que si le mutant et le résident sont antigéniquement proches, la coexistence à long terme est peu probable : la compétition apparente est trop forte. Plus les souches ont des antigènes différents, plus elles coexistent facilement. Quand les souches sont identiques génétiquement, la souche avec le taux de croissance le plus grand s’accapare l’hôte, comme l’observent aussi Bonhoeffer et Nowak (1994) dans leur modèle. La figure 5.2.3 nous révèle aussi que des parasites mutants avec un taux de croissance plus faible que le résident peuvent coexister dans l’hôte à long terme avec le parasite résident à condition que leurs antigènes soient assez différents. Ceci est dû au fait que dans notre modèle, les parasites avec des antigènes très différents ont des dynamiques indépendantes.

Cette analyse indique si la coexistence au sein d’un hôte est possible ou non mais ne donne

aucune information sur la coexistence des parasites dans la population d'hôtes. Nous insistons aussi sur le fait que le graphique de coexistence indique ce qui se produit sur le long terme et peut ne pas être approprié si un parasite est capable de faire varier son déterminant antigénique au cours du temps par exemple. Enfin, même si cela n'apparaît pas sur ce graphe, un mutant et un résident avec des valeurs d'antigènes proches coexisteront toujours à court terme car aucun n'a d'avantage significatif sur l'autre. Une des souches finirait peut-être par chasser l'autre mais cela pourrait prendre un temps bien supérieur à la durée de vie de l'hôte infecté.

5.3 Un modèle épidémiologique avec plusieurs souches

5.3.1 Structures et variables du modèle épidémiologique

Pour comprendre l'effet des infections multiples sur l'évolution de la virulence, il nous faut modéliser les dynamiques épidémiologiques. Nous utilisons ici un modèle SI classique (schématisé sur la figure 5.3.1) qui est semblable à celui de [Van Baalen et Sabelis \(1995a\)](#), à ceci près que l'ordre d'arrivée des souches de parasites dans l'hôte est pris en compte car il affecte probablement le déroulement de l'infection, comme le suggèrent plusieurs études ([Read et Taylor 2001](#), [Hood 2003](#), [de Roode et al. 2005b](#)).

Nous lions ici les paramètres épidémiologiques qui caractérisent l'hôte (les divers α_i et β_i) à l'état des dynamiques intra-hôtes. En faisant dépendre la virulence (α) et la transmission (β_i) des taux de croissance intra-hôte des parasites (φ_i), nous introduisons indirectement un lien entre virulence et compétition intra-hôte. Ce problème important souligné par [Read et Taylor \(2001\)](#) et plus récemment des études sur des infections multiples de *Plasmodium chabaudi* ont montré une corrélation positive entre virulence et compétitivité intra-hôte ([de Roode et al. 2005b](#), [Bell et al. 2006](#)).

Nous évaluons la virulence en supposant que les effets négatifs ressentis par l'hôte sont proportionnels au taux de répllication global des parasites ($\varphi_i \bar{x}_i$) et à la densité des lymphocytes (y_j), afin d'incorporer des phénomènes d'immunopathologie. D'un point de vue mathématique, la virulence d'un hôte infecté par des souches i et j s'écrit

$$\alpha_m = u \varphi_i x_i + u \varphi_j x_j + w \sum_{k=1}^{n_c} y_k \quad (5.5)$$

où u reflète l'effet délétère des parasites qui se répliquent et w l'effet délétère des lymphocytes. Ces constantes sont supposées ne pas varier entre souches ou entre clones car ce qui nous intéresse c'est l'effet des dynamiques intra-hôtes.

La transmission, elle, est proportionnelle à la densité intra-hôte d'une souche ; c'est-à-dire que la transmission d'une souche g dans un hôte infecté par des souches i et j est donnée par

$$\beta_g[ij] = a x_g \quad (5.6)$$

où a est une constante de transmission et g est soit i soit j .

Si l'on suppose que l'on est à l'équilibre intra-hôte, on peut calculer directement les paramètres épidémiologiques en remplaçant les densités intra-hôtes par leurs valeurs d'équilibre (*cf.* chapitre III). Nous verrons par la suite comment faire dans le cas où ce n'est pas possible (si une souche remplace l'autre très lentement).

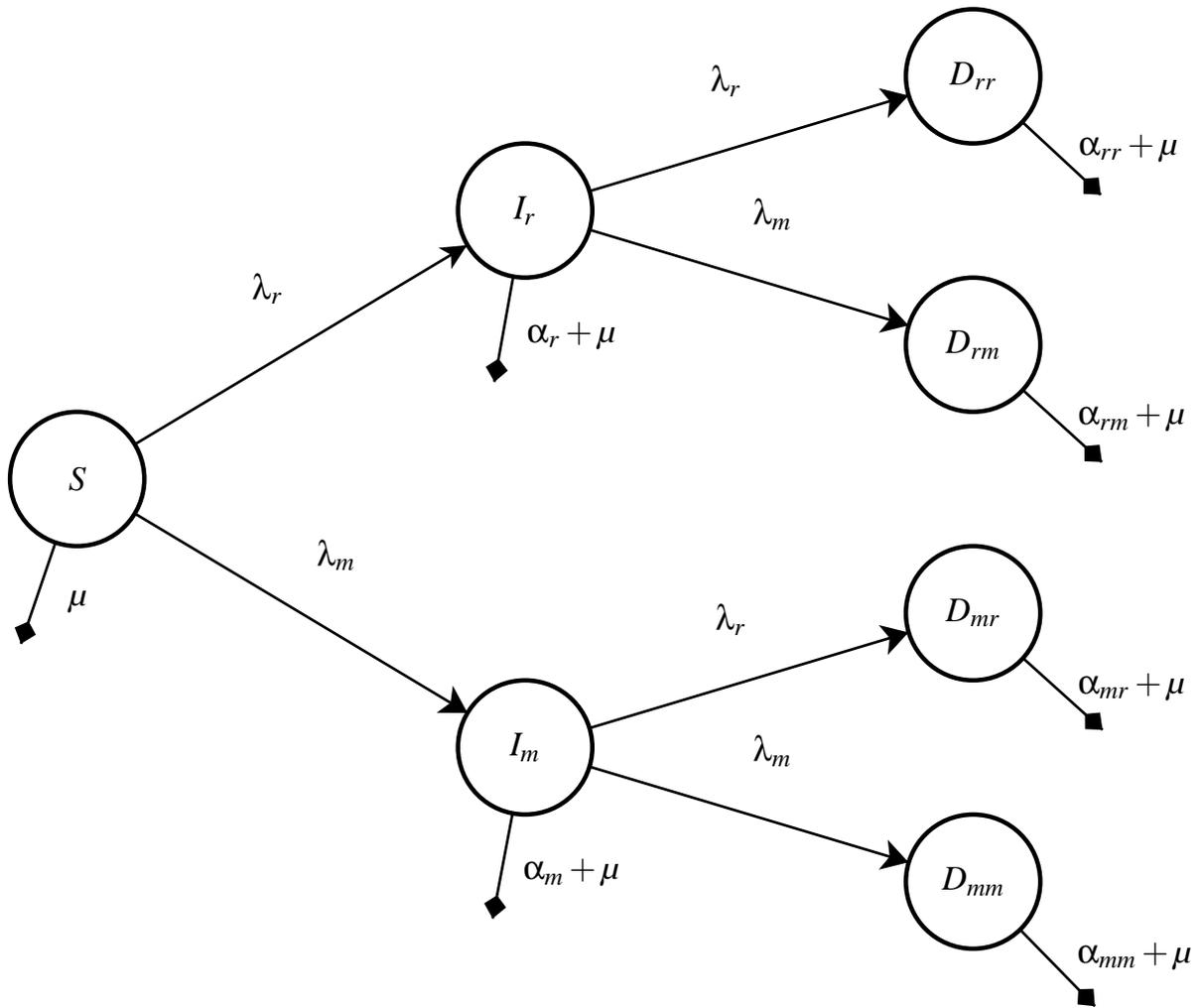


FIG. 5.3 – Modèle épidémiologique avec infections multiples.

Les hôtes sains (S) peuvent devenir infectés (I_r et I_m) et ensuite doublement infectés (D_{rr} , D_{mr} , D_{rm} et D_{mm}). Les flèches indiquent des événements infectieux tandis que les carrés indiquent des événements de mortalité. Le taux de mortalité de base des hôtes (μ) est de 0,02. Tous les hôtes se reproduisent avec un même taux $\rho = 0,05$. λ est la force de l'infection et α est la virulence.

Notre but est de calculer la valeur sélective d'une souche mutante (m) qui apparaîtrait dans une population d'hôtes infectée par une souche résidente (r) à l'équilibre épidémiologique. Nous étudions le système juste après l'apparition du mutant, de telle sorte que sa présence n'a pas encore affecté le système et que l'interaction entre le parasite résident et les hôtes est encore à l'équilibre ($S = S^*$, $I_r = I_r^*$ et $D_{rr} = D_{rr}^*$). Si le mutant est rare, on peut aussi supposer que la probabilité qu'un mutant infecte deux fois le même hôte est négligeable, donc que $D_{mm} = 0$. Dans un souci de simplification, nous supposons que les hôtes doublement infectés par la même souche (D_{rr}), sont en tout point identiques à ceux infectés simplement (I_r), c'est-à-dire que $\alpha_{rr} = \alpha_r$ et $\beta_{rr} = \beta_r$.

La valeur sélective des micro-parasites est classiquement mesurée via le taux de reproduction

de base (R_0), c'est-à-dire le nombre de nouvelles infections engendrées par un hôte infecté arrivant dans une population saine. Ici, nous ne pouvons pas utiliser cette définition car le mutant envahit une population déjà infectée par un autre parasite. De plus, il existe des complications dues à la présence de deux routes de transmission (l'une via les hôtes sains et l'autre via les hôtes déjà infectés). Le moyen le plus simple de résoudre ce problème est de se placer au niveau de la propagule qui vient d'être relâchée par un hôte (Van Baalen et Sabelis 1995a). La propagule est la forme de dispersion du parasite qui colonise de nouveaux hôtes. On peut alors définir le R_0 comme le nombre de nouvelles propagules qu'une propagule va engendrer. Si le R_0 du parasite est plus grand que un, il est capable de se maintenir dans la population, sinon il disparaît.

5.3.2 Taux de reproduction de base du mutant (R_0)

Tout comme Van Baalen et Sabelis (1995a), nous introduisons la contribution des deux routes de transmission pour calculer le taux de reproduction de base (R_0) de la souche mutante. En notant le facteur de transmission inter-hôtes pour les cas où le mutant est arrivé en premier B_S et le facteur de transmission inter-hôte pour les cas où le mutant est arrivé en second B_I , on peut écrire le R_0 de la souche mutante

$$R_0 = B_S S^* + \varepsilon B_I I_r^* \quad (5.7)$$

où ε est un facteur représentant la quantité de ressources disponibles pour un parasite arrivant dans un hôte déjà infecté. Pour plus de simplicité, nous appellerons ce facteur le bénéfice de l'infection multiple. Notez qu' ε peut être plus grand que 1 si une infection facilite les infections futures. Ici, S^* est la densité des hôtes sains à l'équilibre et I_r^* la densité à l'équilibre des hôtes infectés par la souche résidente.

Les facteurs de transmission B_S et B_I dépendent des dynamiques intra-hôtes. Comme nous l'avons évoqué, les approches classiques des infections multiples simplifient les dynamiques intra-hôte à l'extrême, supposant un remplacement immédiat dans les cas de superinfection, ou l'établissement instantané d'un équilibre intra-hôte dans les cas de coinfection. Les modèles emboîtés permettent une approche plus réaliste. Prenons le cas d'une souche qui envahit un hôte déjà infecté par une autre souche, mais très lentement (par exemple parce qu'elle est similaire à la première souche). Dans ce cas, la première souche ne « ressent » pas la présence de la seconde souche pendant un certain temps. La virulence subie par un hôte doublement infecté est alors fortement déterminée par la première souche. De même, la transmission de la première souche n'est pas affectée par la deuxième souche. À l'opposé, l'apport d'un hôte déjà infecté à la *seconde* souche peut ne pas être négligeable, du point de vue de cette seconde souche. Si les hôtes infectés sont suffisamment communs, ils représentent alors une ressource de valeur, même si la valeur de chaque hôte (B_I) est faible.

Puisque nous nous concentrons sur le cas où mutant et résident ne sont pas très différents, nous pouvons supposer que lorsqu'un mutant est le premier à infecter un hôte, il ne sera pas significativement affecté si l'hôte subit une seconde infection (par le résident). Ainsi, si le mutant arrive en premier, son facteur de transmission inter-hôte (B_S) est donné par le produit du taux de transmission et de la durée attendue de l'infection (Van Baalen et Sabelis 1995a) :

$$B_S = \frac{\beta_m}{\mu + \alpha_m} \quad (5.8)$$

où α_m est la mortalité de l'hôte due au parasite, β_m la transmission du parasite et μ la mortalité naturelle de l'hôte. Nous supposons que le terme de guérison est constant et l'incluons donc dans la constante de mortalité.

L'inverse n'est bien sûr pas vrai : une souche qui arrive dans un hôte en deuxième doit faire face à un système immunitaire déjà activé ($y_j = \tilde{y}_j$) et son taux de réplication s'en ressent. Si les deux souches se ressemblent, la seconde infection aura un taux de croissance net proche de zéro. Soit $\Delta\varphi$ la différence entre les taux de croissance du mutant et du résident et soit $\Delta\sigma$ la différence antigénique entre les souches. En utilisant un résultat démontré par [Stollenwerk et Jansen \(2003\)](#), nous montrons (annexe [A.9](#)) que le taux de croissance intra-hôte du mutant peut être approché par

$$\forall t \in \mathbb{R}^+ \quad x_m(t) \approx \iota e^{(\Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j) t} \quad (5.9)$$

où t est le temps depuis lequel la seconde souche est dans l'hôte et $\iota = x_m(0)$ est la densité intra-hôte initiale du mutant.

Afin de calculer le facteur de transmission inter-hôte pour ce cas-ci, il est utile d'introduire une fonction de survie (F_s) qui dépend du taux de mortalité naturelle de l'hôte (μ) et de la virulence du parasite résident (α_r), de telle sorte que

$$\forall t \in \mathbb{R}^+ \quad F_s(t) = e^{-(\mu + \alpha_r)t} \quad (5.10)$$

En utilisant cette définition, le facteur de transmission B_I , qui est proportionnel à toutes les propagules que le parasite arrivé en second produit pendant la durée d'une infection, peut s'écrire

$$B_I = \int_0^\infty F_s(t) a_m x_m(t) dt \quad (5.11)$$

En remplaçant $F_s(t)$ et $x_m(t)$, on obtient (annexe [A.9](#)) :

$$B_I = \frac{a_m x_m(0)}{\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=0}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j} \quad (5.12)$$

En utilisant les expressions pour les facteurs de transmission inter-hôte, la valeur sélective du parasite mutant est donc

$$R_0 = \frac{\beta_m}{\mu + \alpha_m} S^* + \varepsilon \frac{a_m x_m(0)}{\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=0}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j} I_r^* \quad (5.13)$$

Notez que la valeur sélective du mutant dépend explicitement de l'état du système immunitaire dans les hôtes déjà infectés. Nous utiliserons par la suite cette expression pour étudier les valeurs sélectives d'invasion de mutants et déterminer les stratégies de virulence correspondant à des singularités évolutives.

5.4 Évolution de la virulence

Pour déterminer les équilibres évolutifs du taux de croissance du parasite il faut résoudre l'équation

$$\left. \frac{dR_0(\varphi_r, \varphi_m)}{d\varphi_m} \right|_{\varphi_r = \varphi_m = \varphi^*} = 0 \quad (5.14)$$

Il est facile de calculer numériquement le taux de croissance optimale du parasite φ^* en fonction d' ε , le bénéfice d'une infection multiple pour un parasite (figure 5.4). Cette valeur est une singularité évolutive (Geritz *et al.* 1997) et peut-être une stratégie évolutivement stable (Maynard Smith 1982)

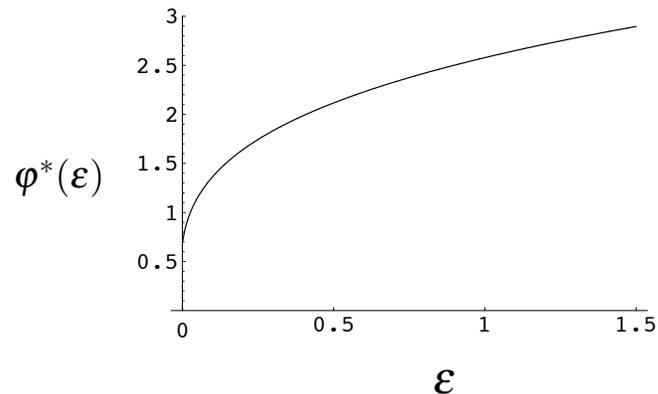


FIG. 5.4 – Effet des infections multiples (ε) sur le taux de croissance optimal du parasite (φ^*).

Les valeurs de paramètres sont $A_r = A_m = \pi$, $\rho = 0,05$, $\mu = 0,02$, $n_c = 5$, $\delta = 1$, $b = 0,01$, $\gamma_0 = 1$, $\sigma_0 = 1$, $\omega = 0,75$ et $\eta = 10$.

Notre étude confirme donc des études antérieures (Van Baalen et Sabelis 1995a, Gandon *et al.* 2001a, Ganusov *et al.* 2002) en montrant que le taux de croissance optimal (lié à la virulence du parasite) augmente quand les infections multiples permettent l'exploitation d'hôtes déjà infectés (ε augmente). Étant donné que ce résultat est vrai aussi pour les cas classiques de coinfection et de superinfection (Nowak et May 1994, Van Baalen et Sabelis 1995a), la conclusion que les infections multiples sélectionnent des niveaux de virulence plus élevés semble générale. Cependant, ce résultat ne rend compte que d'une partie des observations expérimentales listées dans le tableau 5.1 (un problème que nous aborderons par la suite).

Cependant, connaître la valeur d'équilibre n'est pas suffisant pour prédire le devenir du système. Il nous faut aussi savoir si cet équilibre est stable et s'il est convergent (Geritz *et al.* 1997). Un moyen de déterminer la stabilité évolutive est de considérer la valeur sélective d'invasion de mutants différents de la population résidente. À partir du « paysage adaptatif » obtenu, on sait si l'équilibre évolutif est un vrai optimum (et donc une stratégie évolutivement stable) ou s'il correspond à un minimum de valeur sélective (et dans ce cas, un branchement évolutif a des chances de se produire). Tous les équilibres étudiés dans cette étude et qui sont évolutivement stable sont aussi convergents.

Quand les infections multiples n'ont pas d'effet (c'est-à-dire quand le parasite qui arrive en second ne peut pas produire de propagules), le paysage adaptatif a un unique optimum (figure 5.5.A), ce qui confirme que l'équilibre évolutif est bien stable. Cependant, même quand le bénéfice engendré par les infections multiples est faible (figure 5.5B), l'équilibre évolutif peut devenir instable : des mutants avec un taux de croissance suffisamment grand peuvent envahir. La discontinuité dans la valeur sélective visible pour des parasites poussant encore plus vite est un artefact

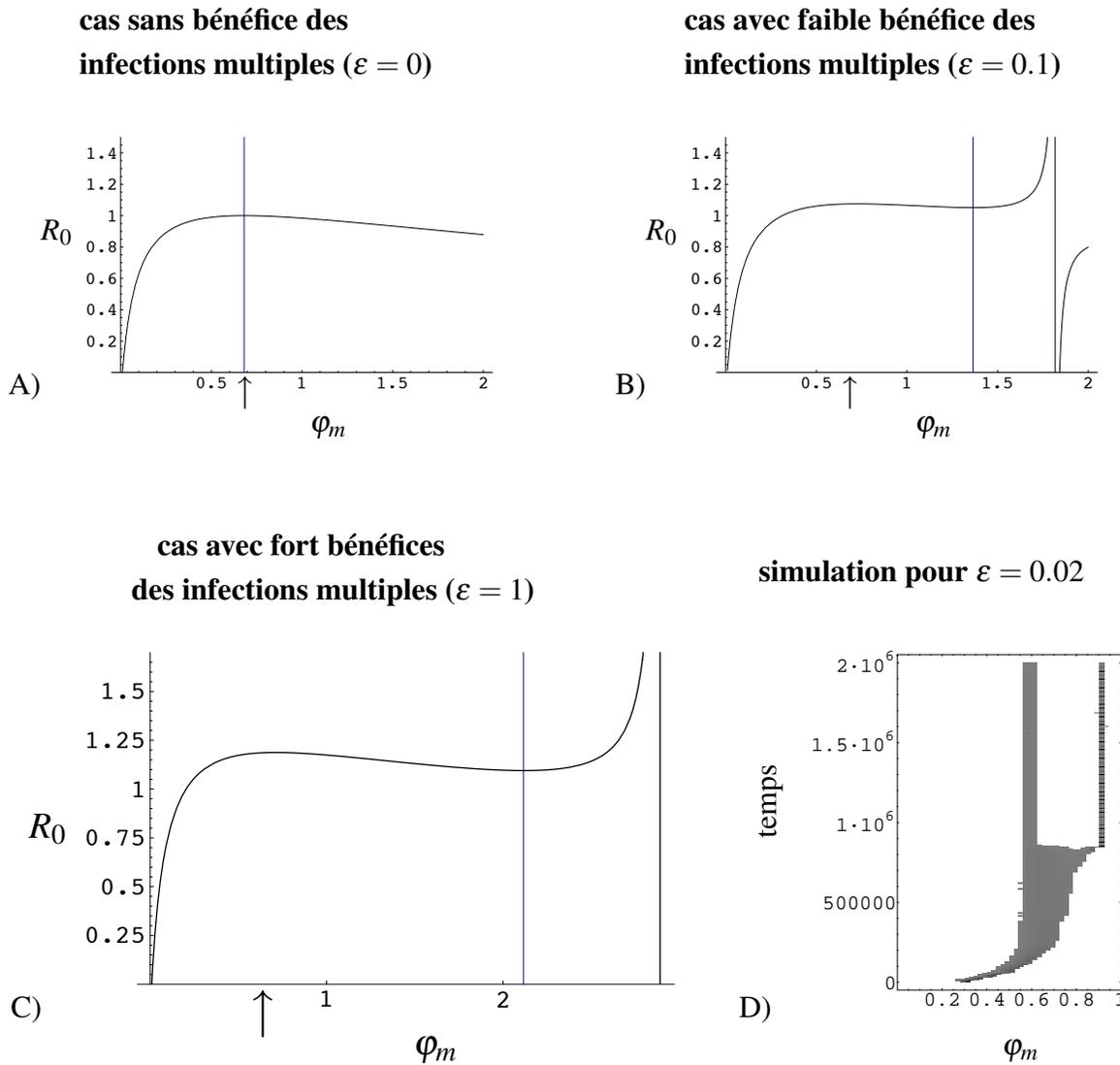


FIG. 5.5 – R_0 d'un parasite mutant arrivant dans une population d'hôtes infectée par une souche résidente à l'équilibre évolutif.

Sur les figures A, B et C, la ligne bleue verticale indique le taux de croissance de la population résidente ($\varphi_r^*(\varepsilon)$) et l'ESS du cas sans infections multiples est indiqué par \uparrow . On rappelle que ces résultat ne sont vrais que pour des mutants résidents peu différents. Pour simplifier, nous avons supposé que mutant et résident ont même antigène. Les autres valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 5.4.

La figure D représente un résultat typique de simulations numériques basée sur notre approche analytique. Elle indique l'évolution au cours du temps du taux de croissance dans la population de parasites pour un bénéfice intermédiaire des infections multiples et des mutations stochastiques.

mathématique : elle apparaît quand $\varphi_m = \varphi_r - \mu - \alpha_r - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j$ mais ceci est improbable avec notre hypothèse que mutant et résident se ressemblent. Le paysage adaptatif ne reflète donc pas précisément la réalité loin du résident.

Pour des infections multiples pleinement efficaces ($\varepsilon = 1$, figure 5.5C), le point d'équilibre est nettement évolutivement instable : une fois que le parasite a atteint son taux de croissance optimal ($\varphi^*(\varepsilon)$), n'importe quel mutant se reproduisant plus vite ou plus lentement peut envahir. Autrement dit, le R_0 est un minimum local pour le R_0 du mutant et peut conduire à un cas de branchement évolutif (figure 5.5D). Ceci est aussi observé pour n'importe quelle valeur de paramètres (excepté les valeurs non biologiques telles que $u = 0$, $a = 0$, $\sigma = 0$ ou $c = 0$).

La valeur d' ε pour laquelle le point d'équilibre devient instable est obtenue en résolvant

$$\left. \frac{d^2 R_0}{d \varphi_m^2} \right|_{\varphi_r = \varphi_m} = 0 \quad (5.15)$$

Avec nos valeurs de paramètres, l'ESS devient mathématiquement instable si $\varepsilon \approx 0,006$. On pourrait donc penser que même très rares, des infections multiples pourraient engendrer un branchement dans la population d'hôtes. Cependant, la figure 5.5 montre que pour des faibles valeurs de ε , la variation de R_0 est très faible. On peut donc supposer que les valeurs biologiques de ε conduisant à un branchement sont plus élevées. Ce branchement pour des faibles valeurs de ε est observé pour la plupart des valeurs de paramètres (résultats non représentés).

5.5 Discussion

Les modèles emboîtés liant dynamiques écologiques et épidémiologiques apportent de nouvelles perspectives dans le débat actuel concernant l'effet des infections multiples sur l'évolution de la virulence. Le fait que ces modèles nécessitent un approche intra-hôte explicite soulève deux questions importantes. La première concerne les échelles de temps et la seconde concerne la modélisation du système immunitaire.

5.5.1 Entre écologie et évolution

Les modèles intra-hôtes actuels ne prennent pas en compte explicitement les aspects antigéniques en cas d'infections multiples. Ils supposent soit que les antigènes sont complètement différents (*cf.* Van Baalen et Sabelis 1995a), soit qu'ils sont identiques (comme dans le modèle de Nowak et May 1994). En d'autres termes, soit ils supposent que les parasites coexistent toujours dans l'hôte (coinfection), soit que deux souches ne peuvent jamais coexister (superinfection). La réalité se situe vraisemblablement entre ces deux extrêmes et notre étude suggère que des phénomènes intéressants peuvent émerger. Par exemple, quand un mutant qui ressemble au résident infecte un hôte déjà infecté il rencontre un système immunitaire déjà activé, ce qui rend son taux de croissance très bas. Comme le mutant reste rare, il peut augmenter son taux de croissance sans payer le coût, qui est de tuer son hôte (cela ne se produit que s'il atteint des densités intra-hôte élevées).

Des problèmes similaires ont été soulevés par plusieurs études mais n'ont jamais été formulés explicitement. Jansen et Mulder (1999) modélisent le remplacement dans une communauté de plantes et supposent que le mutant ne remplace pas immédiatement le résident. Ils résolvent ce chevauchement entre dynamiques écologiques (populations des plantes) et évolutives (espèces de plantes) en calculant des approximations des densités du mutant et du résident pour n'importe

quelle durée de saison (ce qui correspond à notre durée de vie de l'hôte). Cependant, nous ne pouvons pas utiliser leur approche car elle requiert une échelle de temps discrète et parce que nous introduisons un « prédateur » avec le système immunitaire, ce qui complique l'analyse. [Stollenwerk et Jansen \(2003\)](#) analysent eux un modèle en utilisant une approche dérivée de la physique statistique qui leur permet de dériver des équations pour des quantités macroscopiques, telles que la moyenne ou la variance, à partir d'une description microscopique de processus stochastiques de naissance et de mort. Nous pouvons utiliser leur approche pour remplir le vide qui existe entre les modèles de co- et de superinfection (c'est-à-dire quand aucune des deux souches n'a d'avantage significatif), mais il reste toujours le problème de la coexistence à court terme qui peut dépasser la durée de vie de l'hôte. Enfin, [Day et Proulx \(2004\)](#) développent toute une approche épidémiologique originale qui permet de dériver directement une équation permettant de suivre l'évolution de la virulence. Malheureusement leur modèle n'autorise pas la coinfection.

Dans cette étude, nous développons une approche originale qui lie dynamiques intra- et inter-hôtes, qui prend en compte les déterminants antigéniques et qui autorise la coinfection. Cependant, nous pensons que le problème du chevauchement entre les dynamiques écologiques et évolutives mérite une attention particulière de la part des théoriciens car il touche à une des hypothèses clé de la théorie des dynamiques adaptatives.

5.5.2 Modélisation du système immunitaire et infections multiples

Le coexistence de plusieurs souches au sein d'un hôte dépend de la spécificité de la réponse immunitaire. À notre connaissance, des modèles intégrant l'immunité croisée ont surtout été développés en épidémiologie et la plupart ne s'intéressent pas aux infections multiples mais plutôt au statut immunologique des hôtes précédemment infectés par une souche ([Gupta *et al.* 1994](#), [Andreasen *et al.* 1997](#), [Gog et Grenfell 2002](#)). En utilisant un modèle emboîté, nous pouvons baser nos prédictions sur des hypothèses plus réalistes quant au fonctionnement du système immunitaire. Notre étude souligne l'importance de l'étude de l'immunité « non-spécifique » dans les cas d'infections multiples car elle crée une forme de « compétition apparente » entre les souches coinfectrices. L'intensité de cette compétition a toutes les chances d'influencer le résultat de l'infection. En schématisant, de forts niveaux de compétition apparente conduisent à l'exclusion compétitive d'une souches par l'autre, tandis que de faibles niveaux facilitent la coexistence des parasites au sein de l'hôte. Cependant, il convient de noter que des parasite avec des taux de croissance proches peuvent coexister à court terme même s'ils ont des antigènes proches.

D'un point de vue plus pratique, il faut noter que nous supposons ici que les parasites coinfectant l'hôte survivent tous les deux à réponse immunitaire initiale innée (et aiguë). Les dynamiques décrites ici supposent que les parasites survivent à cette crise. Ensuite, le fait que le résident souffre ou au contraire bénéficie des réponses immunitaires déclenchées contre l'envahisseur dépend de la différence antigénique entre les deux parasites et de l'étendue des types de réponses immunitaires activées.

Comme nous le verrons, une composante qui pourrait affecter nos résultats de manière significative est la coopération entre parasites. Une telle coopération pourrait faciliter l'exploitation des hôtes à partir de ressources moindres car elles sont partagées (l'argument de la sélection de parentèle). Par exemple, ceci pourrait introduire un changement dans notre graphique de coexistence (figure 5.2.3) : la coinfection pourrait se produire même si les parasites sont proches génétiquement. Ceci fragiliserait encore plus l'hypothèse superinfection (déjà affaiblie par la coexistence à

court terme de parasite proches).

À la lumière de notre approche, il est clair qu'on peut envisager que des parasites puissent utiliser le système immunitaire contre des compétiteurs (ce que suggèrent [Brown et Grenfell 2001](#)). Pour ce faire, ils doivent déclencher une réponse immunitaire et y survivre. Dans notre modèle, cette stratégie irait de pair avec des niveaux de virulence très élevés. C'est ce que [Råberg et al. \(2006\)](#) ont récemment montré expérimentalement : dans des infections mixtes, des souches avirulentes de *Plasmodium chabaudi* souffrent plus de la compétition apparente que les souches virulentes.

5.5.3 Évolution de la virulence et infections multiples

Les études théoriques prédisent que les infections multiples sélectionnent des niveaux de virulence plus élevés à cause de processus de compétition intra-hôte, ou plus faibles grâce à de la coopération entre parasite ou à d'autres processus épidémiologiques. Ces deux visions ont en commun le peu de preuves empiriques qui les sous-tendent. Le retour au processus intra-hôte permet de corroborer des résultats antérieurs et ouvre de nouvelles perspectives en évolution de la virulence.

Nous trouvons que plus les hôtes sont sensibles aux infections multiples, plus le niveau de virulence optimale est élevé, en accord avec beaucoup d'études ([Van Baalen et Sabelis 1995a](#), [Gandon et al. 2001a](#), [Ganusov et al. 2002](#)). Nous montrons aussi que si les hôtes sont suffisamment sensibles aux infections multiples (c'est-à-dire si ϵ est suffisamment grand), le système peut être envahi par deux types de mutants, l'un de faible virulence et l'autre « hyper-virulent ». Ceci est un exemple de spécialisation. La stratégie « prudente » est adaptée pour exploiter les hôtes sains tandis que la stratégie « hyper-virulente » (ou tricheuse) est adaptée pour exploiter des hôtes déjà infectés. En théorie, ce résultat pourrait être trouvé dans un modèle d'épidémiologie 'classique', mais il serait alors dépendant de la définition d'une fonction de superinfection relativement complexe. Dans ce cas, utiliser un modèle emboîté et prendre en compte la coexistence à court terme permet une approche plus simple.

On peut faire un parallèle entre notre résultat et celui de [Gandon \(2004\)](#), qui montre que l'hétérogénéité dans la population d'hôtes peut conduire à un branchement évolutif dans la population de parasites. Dans notre étude, l'hétérogénéité provient du statut infectieux des hôtes. Des résultats similaires ont été obtenus en considérant des populations hétérogènes d'hôtes susceptibles ou résistants. Ainsi [Gandon et al. \(2002\)](#) observent un branchement qui conduit à une souche de parasites très virulente (spécialisée dans l'infection des hôtes très résistants) et une souche moins virulente. Finalement, nos résultats sont en accord avec une prédiction de [Regoes et al. \(2000\)](#). Ils étudient l'évolution de la virulence dans un système avec hétérogénéité des hôtes et, en supposant un compromis évolutif entre virulence dans l'hôte n° 1 et virulence dans l'hôte n° 2, ils trouvent que les parasites peuvent évoluer vers du spécialisme ou du généralisme et suggèrent que l'hétérogénéité pourrait conduire à un branchement évolutif au sein de la population.

Notre résultat théorique fait aussi écho à des résultats expérimentaux. Par exemple, [Turner et Chao \(1999\)](#) sont parvenus à faire évoluer des lignées de bactériophages vers des virulences très élevées en imposant des niveaux de compétition élevés avec des génotypes non apparentés. La lignée qu'ils ont fait évoluer au travers d'infections simples a aussi vu sa virulence augmenter mais pas autant que la précédente. Ce résultat a été interprété en termes de sélection de parentèle : quand deux génotypes évolués sont mis en compétition, le plus virulent se comporte en « tricheur » et semble utiliser les produits intra-cellulaire qu'il ne fabrique pas. [López-Ferber et al. \(2003\)](#) ont observé un cas légèrement différent. Ils montrent une relation entre un virus déficient et un

virus efficace qui s'apparente plus à un mutualisme : le virus déficient a besoin de l'autre pour produire les protéines qui lui manquent, mais le virus efficace bénéficie de la présence du virus déficient. Enfin, le fait que les infections multiples puissent mener aussi souvent à de la spéciation sympatrique pourrait être intéressant pour aborder la question ouverte de l'origine de la gigantesque diversité des parasites (Poulin et Morand 2000).

5.5.4 Sélection de parentèle ou proximité antigénique ?

La théorie de la sélection de parentèle suggère que des souches de parasites apparentées ont plus de chances de coopérer (Frank 1996, Chao *et al.* 2000, Brown 2001, Brown *et al.* 2002) ce qui favorise la sélection de parentèle. Ceci a été montré expérimentalement pour des virus (Turner et Chao 1999, López-Ferber *et al.* 2003, Vignuzzi *et al.* 2006) et des bactéries (Griffin *et al.* 2004).

Dans leur étude, Turner et Chao (2003) remarquent que certains de leurs résultats expliqués par des stratégies de coopération et de triche, peuvent aussi être interprétés en termes d'exclusion compétitive due à de la compétition par exploitation ou par interférence. Ici, nous montrons comment une stratégie tricheuse (« hyper-virulente ») émerge à partir de la coinfection et sans qu'il y ait de coopération explicite entre les souches. Cependant, nous n'observons cette spécialisation que si les souches résidentes et mutantes sont antigéniquement proches. Ce qui est parfois analysé en termes de sélection de parentèle pourrait donc n'être qu'un effet collatéral de la proximité antigénique des parasites. Notre approche reflète les potentialités ouverte par la prise en compte des déterminants antigéniques pour étudier l'évolution de la virulence. Ce résultat pourrait aussi expliquer les difficultés des expériences étudiant la coexistence des parasites en fonction de leur apparentement. Une possible superposition de deux effets différents (infection multiple et coopération) pourrait donner des résultats difficiles à expliquer (Read *et al.* 2002).

Un autre facteur confondant est dû à la coopération des parasites elle-même. Certains suggèrent que la coopération peut conduire à des niveaux de virulence plus faible, si les molécules toxiques sont partagées (Chao *et al.* 2000). Dans ce cas, la coopération permettrait d'échapper à un scénario de tragédie des biens communs. À l'opposé, il existe un nombre croissant de preuves suggérant que la coopération entre parasites peut augmenter le niveau de virulence (Bonhoeffer et Nowak 1994, Brown 2001, Brown et Johnstone 2001). Cet effet pourrait expliquer la sélection de virulence moins élevées au travers de processus d'infections multiples. Cependant, il convient de noter que ce résultat pourrait être fréquence-dépendant car des tricheurs qui ne participent pas à une action collective ne sont favorisé que s'ils sont rares. Une fois que ces souches tricheuses ont envahi la population, l'effet des infection multiples sur l'évolution de la virulence est moins évident. Les expériences conduisent à des résultats divergents (voir par exemple Turner et Chao (1999) et Vignuzzi *et al.* (2006) pour des résultats opposés avec des phages). Il y a donc un besoin d'études détaillées sur l'effet de la coopération des parasites sur la virulence afin de mieux comprendre les variations observées dans le tableau 5.1. De plus incorporer la compétition apparente créée par le système immunitaire pourrait permettre de mieux comprendre les phénomènes de socialité chez les bactéries.

5.5.5 Perspectives

De nombreux parasites mutent beaucoup, ce qui peut être vu comme un moyen de combattre le système immunitaire, soit en le dépassant (Nowak *et al.* 1990), soit en lui échappant (Korthals Altes

et Jansen 2000). Les modèles emboîtés permettent d'introduire de la variation antigénique, une composante que nous n'avons pas approfondie dans cette étude (les antigènes des deux parasites sont le plus souvent fixes). Ce processus pourrait être très important car il permet de générer des « mutants d'échappement », capables d'envahir la population d'hôtes. Il pourrait aussi permettre d'étudier la recombinaison entre différents génotypes de parasites.

Un autre aspect que nous n'avons pas développé ici est la dynamique spatiale des infections multiples, qui peut soulever des problèmes intéressants (Caraco *et al.* 2006, Raso *et al.* 2006). Si deux groupes d'hôtes infectés se rencontrent, la zone de superposition entre les deux groupes va induire une forte prévalence des infections multiples. Dans leur approche, Caraco *et al.* (2006) ne considèrent que la superinfection mais étudier la coinfection pourrait être tout aussi intéressant. Cela nécessiterait en revanche un modèle plus complexe qui prenne en compte tous les hôtes avec les parasites qu'ils hébergent.

Enfin, la possible émergence de souches de parasites hyper-virulentes en cas d'infections multiples pourrait avoir des retombées en termes de gestion de la virulence. Cependant, comme nous l'avons dit dans la partie 5.1.1, peu d'études expérimentales abordent cette question des infections multiples et beaucoup ne considèrent que la virulence globale exprimée durant l'infection. Il y a besoin aujourd'hui de plus de données expérimentales et l'avancée rapide de la génomique pourrait aider à déterminer précisément quelles souches sont favorisées au cours d'une infection multiple. De plus, d'un point de vue plus théorique, prendre en compte la virulence globale exprimée pendant l'infection pourrait nous aider à comprendre d'autres aspects de l'évolution des parasites.

Chapitre 6

Discussion générale

6.1 De l'utilité des modèles emboîtés

Notre approche est à l'interface entre dynamiques intra-hôte et épidémiologie, c'est-à-dire à l'interface où écologie et évolution interagissent. Les modèles emboîtés sont une approche relativement récente pour étudier l'évolution de la virulence (Gilchrist et Sasaki 2002, Ganusov *et al.* 2002, André *et al.* 2003) et il est clair qu'ils ont d'ores et déjà contribué à renforcer les liens entre ces deux niveaux d'étude.

6.1.1 Un compromis évolutif robuste mais variable

Les études antérieures ont montré que l'évolution de la virulence dépend fortement de la forme du compromis évolutif entre transmission et virulence, pour lequel il existe peu de preuves empiriques. Notre approche montre que son émergence est robuste. Ceci peut sembler surprenant étant donné le peu de preuves expérimentales (Levin et Bull 1994, Ebert et Bull 2003). Nos résultats offrent une explication à cette apparente contradiction : la nature exacte de la relation de compromis est très variable. Le fait que notre modèle prédise à la fois la robustesse *et* la variabilité du compromis évolutif permet de répondre à la critique d'Ebert et Bull.

Cependant, une des critiques formulées par Ebert et Bull est constructive. Ils soutiennent qu'il est illusoire de supposer l'existence d'un compromis évolutif car les particularités de chaque interaction hôte-parasite comptent bien plus que toute contrainte générale. Si cette affirmation semble exagérée (et difficilement vérifiable), elle peut se comprendre dans la mesure où la plupart des modèles d'évolution de la virulence sont conçus pour faciliter l'analyse théorique, ce qui implique souvent des hypothèses peu réalistes. En appliquant notre approche générale à un modèle plus réaliste inspiré du paludisme humain, nous montrons que les particularités de l'interaction hôte-parasite influencent bel et bien le compromis.

6.1.2 Infections multiples et virulence

La plupart des études qui s'intéressent au compromis évolutif négligent les infections multiples. Pourtant, les infections multiples ont un tel impact sur l'évolution de la virulence que certains attribuent parfois le maintien de la virulence des parasites à la compétition intra-hôte plutôt qu'à un compromis évolutif spécifique entre transmission et virulence (Levin et Bull 1994, Bonhoeffer et

Nowak 1994). Il est vrai que le concept de virulence devient confus en cas d'infection multiple : est-ce la virulence du parasite résident ? Celle du nouveau venu ? Ou alors la virulence globale ? En travaillant sur les taux de croissance intra-hôte des parasites, qui ont un effet sur la mortalité de l'hôte (c'est-à-dire la virulence), nous aboutissons à un résultat intéressant : l'hétérogénéité dans la population hôte, due à des différences d'états infectieux, peut engendrer une hétérogénéité dans la population de parasites. Nous montrons que dans certaines circonstances, une souche peu virulente (spécialisée dans l'exploitation des hôtes sains) et une souche hyper-virulente (spécialisée dans l'exploitation d'hôtes déjà infectés) peuvent coexister. Ce résultat confirme la prédiction de Gandon (2004) selon laquelle une population d'hôtes hétérogène pourrait conduire à un branchement évolutif dans la population de parasites. Il est intéressant de constater qu'ici l'état infectieux des hôtes suffit à produire ce branchement.

Notre étude sur les infections multiples a aussi permis des avancées en termes de modélisation du système immunitaire. En effet, le plus souvent la prise en compte des infections multiples se fait au niveau épidémiologique, et avec l'hypothèse qu'une souche plus virulente remplace immédiatement les souches moins virulentes dans l'hôte (la superinfection). Si cette approche simplifie grandement les calculs, elle peut se révéler simplificatrice car lors d'une infection multiple, le système immunitaire crée un couplage entre les populations de parasites co-infectrices, ce qui conduit à une forme de compétition apparente entre les souches. Ce phénomène d'immunité croisée est parfois pris en compte en épidémiologie (Gog et Grenfell 2002, Restif et Grenfell 2006) mais modéliser explicitement les dynamiques intra-hôtes permet une approche plus fine.

Enfin, notre travail interroge la pertinence de la dichotomie coinfection / superinfection car plus les parasites sont proches génétiquement, plus ils ont tendance à coexister au sein d'un hôte (aucun n'ayant d'avantage significatif sur l'autre). Autrement dit, le temps nécessaire à une souche de parasite pour chasser l'ancienne souche résidente peut largement dépasser la durée de vie de l'hôte. Il en résulte une coexistence (au moins à court terme) des parasites. D'une certaine manière, on peut dire que les échelles de temps épidémiologiques et évolutives se superposent (comme l'ont déjà noté Day et Proulx 2004, dans le cas des infections simples). Ceci a de profondes implications en épidémiologie (car on ne cible pas de la même manière un parasite qui évolue aussi rapidement) et même au-delà car ce problème s'est déjà posé plusieurs fois dans des modèles d'évolution. Prendre en compte le chevauchement des échelles de temps écologiques et évolutives pourrait être un défi intéressant pour la théorie des dynamiques adaptatives.

6.1.3 Conséquences évolutives de traitements antiparasites

Une des richesses des modèles emboîtés est qu'ils permettent d'évaluer à un niveau épidémiologique l'effet de variations de paramètres des hôtes. Ceci a son importance pour des politiques sanitaires car un traitement antiparasite peut le plus souvent être assimilé à une variation de paramètres de l'hôte.

Gandon *et al.* (2001b, 2003) ont été les premiers à montrer comment la prise en compte exacte du mode d'action des vaccins (anti-toxine, anti-transmission, anti-réplication, ...) génère des prévisions différentes en termes d'évolution de la virulence. Dans notre travail, nous avons enrichi cette approche en y ajoutant un niveau intra-hôte qui permet de prendre en compte plus précisément le mode d'action du traitement. Notre approche a été poursuivie plus récemment par André et Gandon (2006) et Ganusov et Antia (2006) qui eux aussi ont utilisé des modèles emboîtés pour étudier les conséquences évolutives de vaccins.

Notre étude sur les maladies à vecteur illustre bien le potentiel des modèles emboîtés pour étudier l'effet des traitements sur l'évolution des parasites. Ainsi, nous avons pu montrer les avantages (et les inconvénients) de traitements ciblant soit le stade de réplication du parasite, soit le stade transmission. Les premiers limitent les risques d'augmentation de la virulence mais sont peu efficaces. Les seconds, en revanche, sont beaucoup plus efficaces pour réduire le succès reproducteur du parasite mais induisent une pression sélection beaucoup plus forte pour des virulences plus élevées.

6.2 Liens avec l'expérimentation

Comme nous le suggérons dans la partie 1.3.1, la modélisation devrait se faire en dialogue permanent avec les approches expérimentales. Au cours de cette thèse, nous avons tenté de nous appuyer le plus possible sur des travaux empiriques, que ce soit pour formuler des hypothèses ou pour calibrer nos valeurs de paramètres. En retour, nos analyses conduisent à quelques suggestions pour l'expérimentation que nous détaillons ci-dessous.

6.2.1 Nécessité d'études d'évolution expérimentale

Avec la découverte de la structure en double-hélice de l'ADN, certains pensaient avoir percé « le secret de la vie », selon la célèbre formule de Crick (voir à ce sujet le livre de [Morange 2003](#)). Aujourd'hui, force est de constater que la vie est plus compliquée que le code génétique. Le génome humain a été entièrement séquencé (avec à la clé « seulement » 20 000 gènes) mais on ne sait pas quel rôle jouent de nombreuses des protéines produites par ces gènes. Comme l'écrivent [Kupiec et Sonigo \(2000\)](#) à propos du VIH, dont le génome est connu depuis 1984 :

Le virus du SIDA possède une douzaine de gènes. Aujourd'hui encore, les fonctions de la moitié au moins de ces gènes restent incertaines. Les processus qui conduisent à la maladie et à la mort ne sont toujours pas clairement élucidés. Dans une telle situation, il y a deux options. Soit nous considérons que nous sommes sur la bonne voie mais que la complexité du système que nous étudions nécessite d'approfondir l'analyse [...], soit nous considérons que la voie que nous suivons actuellement nous égare et doit être modifiée.

La conclusion de [Kupiec et Sonigo](#) est que plutôt que de tenter de comprendre le virus du SIDA comme un robot miniature (ou un moteur d'automobile), il faut l'étudier à l'aide de la théorie de l'évolution.

Comme le notent [Elena et Lenski \(2003\)](#), l'évolution expérimentale pourrait apporter beaucoup à la génétique et ce pour plusieurs raisons. Ils rappellent que la génétique microbienne s'est construite autour de mutations perturbant le fonctionnement de l'organisme. Cette approche a été très utile pour identifier des gènes codant certains composés moléculaires mais elle se révèle limitée pour comprendre le fonctionnement de l'organisme à un niveau supérieur. L'évolution expérimentale, elle, est basée sur des variations qui ne reposent pas sur des mutants délétères mais sur des mutations permettant l'adaptation à un environnement.

En plus d'aider à comprendre les bases génétiques de l'adaptation, [Elena et Lenski](#) suggèrent que l'évolution expérimentale permet aussi d'aborder la question des compromis évolutifs (pour un

exemple, on peut se référer à [Gallet *et al.* 2006](#)). En comparant des bactéries différemment adaptées à un même environnement, il est possible d'identifier des mutations à des loci candidats. Grâce à des techniques de transgénése, on peut ensuite manipuler génétiquement les souches bactériennes en modifiant leurs gènes au loci étudié. En mettant ensuite les souches en compétition, on peut mesurer et comparer leurs valeurs sélectives et ainsi estimer le rôle du loci dans le processus d'adaptation. Enfin, étudier les réponses évolutives à des changements du protocole expérimental est aussi un moyen de déterminer les bases génétiques de la spécialisation à un environnement particulier.

L'évolution de la virulence peut être étudiée en utilisant de nouvelles techniques, qui permettent de suivre l'évolution des génomes et même l'expression des gènes *in situ*. Pour le moment, cette approche se contente d'étudier des souches virulentes afin d'identifier les déterminants génétiques de la virulence. Une autre approche pourrait consister à exercer une pression de sélection sur une souche pour plus de virulence pour ensuite comparer les génomes des souches ancêtres et évoluées.

Les outils génétiques sont aussi très utiles pour étudier les infections multiples. [De Roode *et al.* \(2003, 2005b\)](#) suivent ainsi des souris infectées par plusieurs souches de *Plasmodium chabaudi* et arrivent à déterminer l'allure des dynamiques intra-hôte, notamment les rapports de dominance entre les souches au cours du temps.

6.2.2 Mise en évidence expérimentale du compromis évolutif

[Ebert et Bull \(2003\)](#) soutiennent qu'il faudrait étudier *chaque* interaction hôte-parasite pour mettre en évidence *son* propre compromis évolutif entre transmission et virulence. Dans cette thèse, nous avons montré que la forme exacte de la courbe de compromis a des chances de varier même pour une interaction entre une espèce d'hôte et une espèce de parasite. En poursuivant l'idée d'[Ebert et Bull](#), on pourrait conclure qu'il est illusoire d'espérer montrer expérimentalement un quelconque compromis évolutif. Nous sommes en désaccord avec cette vision : nos analyses suggèrent qu'il y a toujours un compromis évolutif sous-jacent même s'il est plus ou moins brouillé selon le type d'interaction hôte-parasite et l'ampleur des variations entre individus. Le défi expérimental consiste donc à dépasser ces variations à différent niveaux.

[Hochberg \(1998\)](#) a déjà souligné quelques unes des confusions à éviter quand on cherche à établir des corrélations entre transmission et virulence. Il a notamment montré comment des variations dans la dynamique de la population d'hôtes peuvent suffire pour induire des variations temporelles et spatiales dans la virulence du parasite et ce sans mécanisme génétique.

Notre travail suggère trois autres précautions à prendre quand on tente de reconstruire une courbe de compromis expérimentalement. Primo il faudrait essayer de réduire au minimum les variations génétiques entre les souches de parasites utilisées et évidemment utiliser un seul clone d'hôtes (sachant que même des hôtes ayant un génome identique peuvent différer, surtout au niveau de leur système immunitaire). L'idéal serait d'observer des variations de virulence et de transmission avec le moins de modifications génomiques possibles. Secundo, ce compromis pourrait être plus facile à mettre en évidence chez des hôtes n'ayant pas un système immunitaire aussi complexe que celui des Vertébrés. Les premières approches pourraient donc se concentrer sur des interactions plus simples. Enfin tertio, la définition de la virulence n'est pas anodine et peut avoir un effet sur les résultats observés. Nous suggérons que l'étude d'interactions où le parasite est soumis à un vrai dilemme, c'est-à-dire où l'hôte est susceptible de mourir à cause de l'infection, pourrait conduire à des résultats plus facilement interprétables.

6.2.3 Immunité, traitements et évolution

Notre travail conforte l'idée que niveau de défense des hôtes et niveau de virulence sont liés. Pour le moment, cette idée repose surtout sur des approches théoriques et des études de corrélations. Les premiers résultats expérimentaux sont récents et très encourageants : avec une expérience de passage en série, [Mackinnon et Read \(2004a\)](#) montrent l'effet de l'immunité des hôtes sur l'évolution de la virulence. Certes une expérience de passage en série reflète des conditions de sélection drastiques, il n'en reste pas moins que cette étude marque une avancée importante.

L'étude des conséquences de traitements antiparasites sur l'évolution de la virulence pourrait être une possibilité de tester les prédictions de notre modèle. Dans leur étude, [Mackinnon et Read](#) utilisent des hôtes vaccinés pour simuler l'immunité. On pourrait concevoir des expériences identiques avec des mécanismes de défense moins discriminants, tels que la prise d'antibiotiques. Pour le moment, ce type d'expériences concerne principalement l'évolution de la résistance des pathogènes (pour une étude récente, voir [Perron et al. 2006](#)). Une possibilité serait d'utiliser des souris gnotobiotiques, c'est-à-dire vierges de toutes bactéries afin de suivre l'évolution d'une seule souche de bactéries en évitant toute interaction avec d'autres souches. [Giraud et al. \(2002\)](#) ont utilisé un tel protocole pour montrer que la prise d'antibiotiques favorisait l'apparition de souches mutatrices. A notre connaissance cependant, aucune étude n'a encore suivi la réponse évolutive de la virulence d'un parasite à des traitements antibiotiques. Un des avantages de ce type d'approche par rapport à celles utilisant des hôtes vaccinés, est qu'il est plus facile de faire varier le niveau de défense de l'hôte (en variant les doses d'antibiotiques).

Enfin, même en admettant que la gestion de la virulence soit techniquement faisable, le problème ne serait pas entièrement résolu pour autant. En effet, le débouché « voulu » n'est pas toujours évident. Comme nous l'avons vu (et comme le montrent des résultats antérieurs), il existe un conflit d'intérêts potentiel entre l'individu et la population. Un individu préfère un traitement antibiotique car il veut être bien soigné tandis qu'au niveau de la population, diminuer les prescriptions permettrait d'éviter l'évolution de résistances. Si d'autres niveaux et d'autres acteurs sont pris en compte, ce tableau devient encore plus complexe. Par exemple, un médecin doit faire face aux contradictions entre le traitement qui lui semble le plus approprié, les désirs du patient, l'intérêt du patient et l'intérêt de la communauté ([Butler et al. 2001](#)).

6.3 Perspectives

6.3.1 Épidémiologie évolutive

Voilà plus de deux décennies qu'[Anderson et May](#) ont proposé de prendre en compte l'évolution des interactions hôte-parasite en plus de la dynamique des hôtes, une approche plus communément appelé épidémiologie évolutive. Pourtant, épidémiologie et évolution sont encore deux disciplines distantes et les efforts de synthèse sont récents ([Grenfell et al. 2001](#), [Galvani 2003](#), [Grenfell et al. 2004](#)). Si les modèles d'évolution des parasites incluent souvent une dimension écologique simple, ce n'est que récemment que les modèles épidémiologiques complexes ont commencé à prendre en compte l'évolution des parasites ([Kamo et Sasaki 2005](#), [Koelle et al. 2005](#)). Un certain nombre d'études récentes ont aussi montré l'importance de la prise en compte de l'évolution pour expliquer l'émergence de nouvelles souches de parasites ([Antia et al. 2003b](#), [McCormack et Allen 2005](#), [André et Hochberg 2005](#), [André et Day 2005](#)).

Comme nous le développons dans le deuxième chapitre, les modèles emboîtés peuvent aider à faire ce lien entre épidémiologie et évolution. Certes ces modèles sont difficilement compatibles avec l'étude analytique d'un modèle épidémiologique complexe, mais des simulations numériques pourraient apporter des résultats intéressants. En approfondissant nos analyses, nous nous sommes d'ailleurs rendus compte que la combinaison de modèles intra-hôtes avec des modèles épidémiologiques pourrait être plus facilement étudiable avec des modèles de simulations individu-centrées qu'avec des approches mathématiques standards. Ceci est particulièrement le cas pour les modèles dans lesquels les échelles de temps écologiques et évolutives peuvent se superposer. Cette approche basée sur des simulations a aussi l'avantage de permettre une étude de l'influence des facteurs spatiaux sur l'évolution des parasites, une approche abordée par Sébastien Lion dans sa thèse à venir (voir aussi [Lion et al. 2006](#)).

S'il nous faut développer des approches aussi complexes, c'est que parfois les échelles de temps intra-hôte et épidémiologiques se superposent ([Day et Proulx 2004](#)). Pour les infections multiples par exemple, l'hôte peut mourir avant que le processus de super-infection ne soit arrivé à son terme, c'est-à-dire avant que la souche la plus virulente n'ait chassé l'autre. Une possibilité de résoudre ce chevauchement des échelles de temps, est peut-être d'utiliser la théorie mathématique des processus de branchement (comme le font [Stollenwerk et Jansen 2003](#)). L'idée est de prendre en compte le fait qu'à chaque pas de temps, chaque parasite mutant peut se diviser ou mourir avec une certaine probabilité. Ce processus stochastique a l'avantage de permettre l'estimation de l'espérance de la densité de parasite lors de la mort de l'hôte.

Le problème d'échelles de temps soulevé ci-dessus dépasse même le cadre de l'épidémiologie évolutive et intéresse l'ensemble de la théorie des dynamiques adaptatives. En effet, comme nous l'avons indiqué en introduction, une des hypothèses de base des dynamiques adaptatives est que les processus écologiques et évolutifs se déroulent sur des échelles de temps distinctes. Pour les espèces évoluant rapidement (comme les parasites) cette hypothèse pourrait s'avérer trop simplificatrice.

6.3.2 Influence des traits d'histoire de vie de l'hôte

Un point que nous avons brièvement évoqué dans le chapitre V mais qui mériterait un plus ample développement est l'impact du parasite sur la valeur sélective de l'hôte. En effet, nous avons vu qu'en plus d'affecter l'évolution de la virulence, les infections multiples peuvent aussi influencer la virulence ressentie par l'hôte. Plus généralement, l'infection d'un hôte peut modifier sa valeur sélective, ce qui a des implications écologiques et évolutives importantes. Ceci est confirmé par l'étude de [Bedhomme et al. \(2005\)](#) qui montrent que des moustiques infectés par des microsporidies se développent plus lentement. Ils en concluent que le coût du parasitisme est souvent sous-évalué car les effets sous-létaux ne sont pas pris en compte.

Il existe aussi des exemples suggérants qu'un hôte peut parfois tirer des bénéfices d'une infection, ce qui illustre la théorie selon laquelle la nature d'une interaction peut dépendre de l'environnement (comme le suggèrent [Van Baalen et Jansen 2001](#)). Par exemple, [Brown et al. \(2006\)](#) montrent que des bactéries ayant un fort niveau de résistance à un phage peuvent utiliser ce dernier pour envahir une population de bactéries susceptibles au phage. Prendre en compte de l'effet des parasites sur la valeur sélective des hôtes pourrait donc nous permettre de mieux comprendre les dynamiques épidémiologiques et l'évolution des parasites.

Cette question de l'effet de l'infection sur la valeur sélective renvoie au problème de défi-

inition de la virulence (Poulin et Combes 1999). Une des causes de ce problème vient peut-être à la difficulté qu'il y a à lier un concept théorique (« les effets négatifs sur la valeur sélective de l'hôte ») à une mesure empirique. Ce problème de définition a conduit à des débats passionnés entre théoriciens et expérimentateurs (voir par exemple l'échange récent entre Weiss (2002) et Ganusov (2003)). Plusieurs théoriciens ont relevé que définition de la virulence n'était pas satisfaisante (Bull 1994, Ewald 1994, Read 1994), mais à notre connaissance cette question n'a pas été étudiée plus en profondeur. Dans les modèles, la virulence se confond donc le plus souvent avec la mortalité induite ou la baisse de fécondité (dans le cas des parasites castrateurs) induites par le parasite.

Pourtant, beaucoup de parasites, notamment ceux causant des infections aiguës, exercent des effets négatifs qu'il semble difficile d'inclure dans des paramètres de mortalité ou de reproduction. Développer un moyen de prendre en compte tous ces effets sous-létaux est d'autant plus urgent que les expérimentateurs qui travaillent sur des Vertébrés sont souvent contraints d'utiliser des souches non létales et mesurent des traits tels que le poids ou la densité de cellules sanguines (voir les études de Mackinnon et Read sur *Plasmodium chabaudi* et la souris). Actuellement, nous sommes dans une situation où des études expérimentales montrent parfois un compromis évolutif entre transmission et virulence (Mackinnon et Read 1999a) que les modèles se trouvent dans l'incapacité d'expliquer.

6.3.3 Modélisation du système immunitaire

Nous défendons l'idée qu'il est possible de distinguer les modèles qui étudient le système immunitaire en tant que tel et ceux où le système immunitaire n'est qu'un moyen de mieux comprendre l'écologie et l'évolution des parasites. Si les premiers sont rattachés à une discipline bien définie, l'immunologie théorique, les seconds n'ont été développés que très récemment.

La caractéristique principale de ce dernier type de modèles est leur simplicité (due au fait que c'est le parasite qui est l'objet de l'étude). D'un point de vue conceptuel, le but de cette modélisation du système immunitaire n'est pas explicite. De plus, comme nous le notons dans notre revue, le devenir de l'infection est le plus souvent une hypothèse *a priori* du modèle. Pourtant, mieux comprendre les conditions qui mènent plutôt à guérison de l'hôte ou à sa mort (ou à une infection persistante) pourrait s'avérer très utile. Certains modèles abordent cette question mais de manière indirecte et seule une étude très récente a soulevé le problème de la prédiction du débouché d'une infection (Fenton *et al.* 2006).

Dans une vision plus large, ce type de modélisation s'inscrit dans une démarche de remise du système immunitaire au milieu des interactions environnementales. L'immunologie est basée sur la dichotomie soi/non-soi. Une des conséquences pratiques est que tout ce qui est extérieur à l'hôte est ignoré (et fait partie du non-soi). Ceci conduit à ne pas prendre en compte des processus épidémiologiques de base, par exemple le fait que l'hôte puisse mourir des suites de l'infection (et ainsi mener à la destruction du parasite et du système immunitaire). Au contraire, les modèles emboîtés permettent d'intégrer le système immunitaire au sein de la dynamique de l'hôte.

Au travers de nos modèles, nous avons aussi abordé la question du coût de l'immunité. Comme nous l'avons vu dans le chapitre II, l'écologie s'intéresse depuis longtemps aux compromis évolutifs entre l'immunité et d'autres traits d'histoire de vie (survie et reproduction notamment). Pourtant, ce problème est toujours abordé dans une optique d'allocation des ressources. La question d'un coût direct de l'immunité n'est pas posée. Dans leur revue, Graham *et al.* (2005) abordent la

question de l'immunopathologie d'un point de vue écologique et évolutif. Ils identifient les causes de ce processus délétère et tentent de comprendre pourquoi il n'a pas été éliminé par la sélection naturelle.

Les modèles emboîtés pourraient permettre de faire le lien entre les compromis évolutifs connus en écologie et les processus intra-hôtes. En prenant en compte les processus intra-hôtes, ces modèles pourraient permettre d'aider à mieux cerner les causes de l'immunopathologie. Le fait que les erreurs dans la réponse immunitaire induite soient souvent liées aux infections concomitantes, comme le montre [Graham \(2001, 2002\)](#), rend leur étude possible dans un cadre semblable à celui développé dans le chapitre V. Enfin, l'étude de l'émergence des mécanismes de défense immunitaire pourrait permettre de comprendre les contraintes sous-jacentes aux coûts de l'immunité.

6.3.4 Interactions entre parasites

Les infections multiples sont la règle plutôt que l'exception et à partir du moment où l'on considère qu'une souche de parasite n'est pas seule à exploiter un hôte, la question de l'interaction entre les différentes souches se pose. Dans le chapitre V, nous nous sommes contentés de supposer que les souches interagissent indirectement au travers d'une compétition apparente créée par le système immunitaire. Pourtant, d'autres types d'interactions sont envisageables.

Nous l'avons évoqué, un individu infecté par le VIH abrite plusieurs quasi-espèces distinctes ([Epstein et al. 1991](#)). Pourtant, l'infection initiale n'est causée que par très peu de virions. Il existe donc *a priori* un fort taux d'apparement entre ces souches. Le cas du VIH n'est pas isolé car beaucoup d'infections sont souvent causées par peu d'individus. En plus d'avoir le même ancêtre, les parasites sont confinés dans un milieu très fermé (l'hôte, voire un organe de l'hôte) et sont forcément en contact les uns avec les autres. La théorie de la sélection de parentèle, basée sur la notion de valeur sélective inclusive ([Hamilton 1964](#)), prédit que des parasites proches génétiquement ont intérêt à coopérer (car ils ont des gènes en commun). Plusieurs exemples soutiennent cette théorie (voir les revues de [Crespi 2001](#), [Velicer 2003](#), [West et al. 2006](#)). Une telle coopération peut être modélisée via différents processus : inactivation du système immunitaire ([Bonhoeffer et Nowak 1994](#)), signaux entre bactéries ([Brown et Johnstone 2001](#)), production de biens communs ([Brown 2001](#), [West et Buckling 2003](#)).

Une question intéressante est de savoir si cette coopération entraîne plus de virulence (les parasites parvenant à mieux exploiter l'hôte) ou au contraire moins de virulence (la coopération permettant de réduire la quantité de molécules toxiques produites). À partir de modèles théoriques, [Frank \(1996\)](#), [Brown et al. \(2002\)](#), [West et Buckling \(2003\)](#) suggèrent que la coopération peut conduire à des virulences plus élevées tandis que [Chao et al. \(2000\)](#) suggèrent le contraire. Les résultats expérimentaux montrent que les deux débouchés peuvent se produire. Ainsi, [Vignuzzi et al. \(2006\)](#) trouvent que lors de coinfections, des taux d'apparement entre phages élevés (et donc sans doute des taux de coopération élevés) conduisent à des niveaux de virulence plus élevés (toutefois dans cette étude la diversité concerne des quasi-espèces virales ce qui pourrait affecter les résultats). Au contraire, [Harrison et al. \(2006\)](#) ont récemment montré que chez les bactéries *Pseudomonas aeruginosa*, les infections multiples permettent à une souche tricheuse d'exploiter une souche opératrice et ainsi de diminuer la virulence. D'un point de vue théorique, la prise en compte de la coopération due à l'apparement, de la compétition apparente due au système immunitaire et des phénomènes de triche pourrait permettre de mieux cerner les conséquences des infections multiples

pour l'hôte.

Les interactions de type inverse (négatives pour les deux parasites) sont aussi possibles. On a déjà cité la compétition apparente. Il existe aussi des cas de compétition par interférence, c'est-à-dire avec un effet négatif direct d'un parasite sur l'autre (Massey *et al.* 2004, Gardner *et al.* 2004, Dennehy et Turner 2004). Toujours dans cette optique, il est connu que les parasites peuvent manipuler leurs hôtes, ce qui a d'importantes conséquences évolutives (Poulin 1998, Brown 1999). Un pareil détournement du système immunitaire est envisageable : un parasite peut l'utiliser contre ses compétiteurs (Brown et Grenfell 2001). La compétition par interférence peut aussi être envisagée dans une optique sanitaire. En fait, cela correspond principalement à une extension de l'idée que les bactéries commensales protègent leur hôte en occupant une niche écologique qui n'est plus disponible pour les bactéries pathogènes (pour plus de détails, voir Reid *et al.* 2001).

Enfin, il faut noter que considérer des interactions comme étant toujours positives ou toujours négatives est un peu simpliste. Le plus souvent, la nature de l'interaction dépend des conditions environnementales. Un moyen de prendre cette complexité en compte est d'utiliser l'approche développée par Van Baalen et Jansen (2001), qu'ils appellent « liaisons dangereuses ». Leur idée est de supposer que les valeurs des coefficients d'interaction ne sont pas données et peuvent évoluer de manière continue. On ne passe donc pas ainsi d'un caractère 100 % tricheur à un caractère 100 % coopérateur et *vice versa*. Une telle approche, appliquée aux infections multiples, pourrait aider à comprendre l'évolution des interactions entre parasites.

6.3.5 Vers une gestion de la virulence ?

Nous concluons cette discussion en revenant sur la perspective de médecine darwinienne. Comme nos approches le confirment, l'homme agit énormément sur l'évolution de ses parasites — le problème des résistances aux antibiotiques en témoigne. Dans la lignée de Gandon *et al.* (2001b, 2003), notre travail montre que les traitements antiparasites (tels que les vaccins) pourraient influencer l'évolution de la virulence des parasites. Ceci a également été suggéré par Skorping et Read (1998) pour les nématodes et par Wilkinson (1999) pour les bactéries.

Un moyen de mettre en évidence cette réponse évolutive aux traitements pourrait être de mener une étude similaire à celle de Goossens *et al.* (2005), évoquée en introduction (page 15), mais en suivant la virulence des souches et non plus leur résistance aux antibiotiques. L'objectif serait de montrer une corrélation entre la quantité d'antibiotiques prescrite par habitant et le niveau de virulence des souches dans ce pays. Le principal problème pratique pour une telle étude concerne la façon dont la virulence est mesurée. En effet, non seulement les souches peu virulentes ne sont pas détectées à l'échelle nationale (les malades ne vont pas à l'hôpital), mais surtout, il est compliqué de savoir si la mortalité est due à la faiblesse de l'hôte ou à la virulence du parasite.

Ce dernier point soulève une question intéressante concernant les rapports entre virulence et résistance aux antibiotiques. Selon Ewald (1996), l'idée que la virulence est positivement avec la résistance aux antibiotiques est très répandue. En fait, comme le suggère Ewald, il est plus probable que, dans les hôpitaux par exemple, *de nombreuses* souches sont très virulentes mais qu'on ne détecte que celles qui résistent aussi aux antibiotiques. Nous pensons qu'une approche théorique pourrait se révéler très utile pour étudier de possibles compromis adaptatifs impliquant virulence du parasite et résistance aux traitements.

Au cours de cette thèse, nous avons vu que l'évolution des parasites est fortement influencée par son hôte, mais la réciproque est souvent toute aussi vraie. Un exemple célèbre est celui du maintien de la reproduction sexuée (paradoxe déjà évoqué en introduction) dont de nombreux auteurs suggèrent qu'il serait dû aux parasites (pour une revue, se référer à [Hamilton *et al.* 1990](#)).

Pour ce qui est de l'homme, on peut aussi, dans une certaine mesure, parler de co-évolution. Évidemment, il nous ne voulons pas dire par là que l'évolution de l'homme au sens biologique strict devrait être étudiée. Ce sont ses comportements globaux (c'est-à-dire les politiques sanitaires) qui évoluent. Ceux-ci exercent une pression de sélection majeure sur le parasite et on peut parler de co-évolution car la relation entre l'homme et ses parasites est dialectique : le comportement de l'hôte influence l'évolution du parasite, mais en même temps le parasite influence aussi le comportement de son hôte. La grippe aviaire est peut-être l'exemple le plus récent. L'émergence d'un tel virus semble liée au mode de production en batterie des volailles, donc en relation avec les comportements humains (pour plus de détails, voir le rapport de l'ONG [GRAIN 2006](#)). En retour, le fait que ce parasite puisse franchir la barrière d'espèce, induit une modification des réponses comportementales de l'homme (politiques sanitaires, dépistage, *etc.*).

Toutefois, dans le cas de l'homme, il existe une différence avec une relation de co-évolution classique où chaque partie de l'interaction évolue en réponse aux variations de l'autre partie : nous (les humains) pouvons tenter de prévoir les conséquences des modifications de notre comportement et ne pas réagir de manière aveugle. Ceci a toutes les chances d'influencer l'évolution de la virulence et [Taylor *et al.* \(2006\)](#) ont montré qu'introduire de la plasticité phénotypique dans la réponse de l'hôte suffit à faire diminuer le niveau de virulence optimal. Dans une optique de gestion de la virulence, il faudrait donc d'abord identifier les moyens de modifier les pressions de sélection qui pèsent sur la virulence des parasites et ensuite prendre en compte les conséquences à long terme en se basant sur des modèles de co-évolution.

Nouvelles molécules, nouvelles pratiques ?

Dans l'introduction, nous avons vu à quel point l'évolution des parasites a longtemps été négligée dans la lutte contre les maladies. Est-ce dû à un optimisme insouciant ? À un contrecoup de l'eugénisme, qui rendrait les chercheurs peu enclins à parler d'évolution ? Toujours est-il qu'aujourd'hui la prise compte des résistances aux antibiotiques est enfin une réalité.

Pourtant, premier point noir, dans beaucoup de pays parmi les plus pauvres, l'utilisation des antibiotiques est encore défectueuse et ce pour plusieurs raisons : mauvaises prescriptions, médicaments inefficaces, ou traitement trop courts (souvent à cause du manque de médicaments). Selon un communiqué de l'OMS du 19.03.2004, près de 50 % des prescriptions de médicaments dans le monde ne se justifient pas. Dans ce même communiqué, on apprend qu'aux Etats-Unis les effets indésirables dus à des remèdes utilisés à tort font partie des six principales causes de mortalité. Le plus tragique est qu'en plus de mettre en danger la vie des patients, ces pratiques favorisent aussi l'émergence de parasites résistants.

Un autre sujet d'inquiétude concerne le développement de traitements basés sur des peptides anti-microbiens (PAM). Extraits de bactéries, de champignons et d'insectes, ces peptides découverts en 1981 ont une activité antibiotique (et peut-être même antivirale) bien supérieure aux molécules actuelles. Le problème : contrairement aux antibiotiques (produits par les champignons), tous les être vivants, produisent des PAM. Par exemple, on sait depuis 1992 que ces peptides participent à la régulation de la flore intestinale du tube digestif chez l'homme (voir la revue de [Mahida *et*](#)

al. 1997). Le danger est immense car si une bactérie parvient à résister à plusieurs PAM, cela ne signifie pas simplement qu'un médicament devient inefficace (comme pour les antibiotiques), c'est tout *notre* système de défense qui est menacé (Bell et Gouyon 2003).

Pourtant, l'ampleur du risque n'a pas l'air d'être partagée par tous. Le fait que dans *la* revue de référence parue dans *Nature*, Zasloff (2002) puisse écrire ce qui suit montre que le potentiel d'évolution des bactéries est encore mal perçu.

Malgré leur longue ascendance, les peptides anti-microbiens sont restés efficaces comme arme défensive, contredisant la croyance générale que les bactéries, champignons et autre virus peuvent développer des résistances contre n'importe quelle substance imaginable. Les peptides anti-microbiens ciblent un « talon d'Achille microbien » jusqu' alors sous-estimé ; une caractéristique architecturale de la membrane cellulaire, qui distingue un large spectre de microbes des plantes et animaux multicellulaires.

[...]

Contrairement aux antibiotiques classiques tels que la pénicilline, que les microbes contournent rapidement, l'acquisition d'une résistance contre les peptides anti-microbiens par une souche microbienne sensible est étonnamment improbable.

Cette année cependant, Zasloff fut forcé de revenir sur son affirmation et de reconnaître que la résistance aux PAM peut apparaître relativement facilement. Dans une expérience sur *E. coli*, Perron *et al.* (2006) montrent 600 à 700 générations, plusieurs lignées de bactérie développent des mécanismes de résistance aux PAM et ce indépendamment les unes des autres. Si, comme nous l'avons suggéré en introduction, les parasites peuvent être comparés à l'Hydre de la mythologie (*cf.* l'annexe A.2), on pourrait dire que la tête de l'Hydre qui est sur le point d'être coupée est déjà prête à repousser.

Chaque année, on découvre de nouvelles fonctions des PAM (par exemple dans les voies de signalisation du système immunitaire, Yang *et al.* 2002). Pourtant les essais cliniques sont déjà bien avancés et la commercialisation des PAM approche (Zasloff 2002). Une application aussi rapide de molécules mal connues est inquiétante. Non seulement le risque d'émergence de résistances est élevé, mais de plus, nos résultats suggèrent deux autres problèmes. Premièrement, vu leur efficacité, les PAM représentent une pression de sélection bien plus forte que les antibiotiques classiques. Or, nous avons vu dans le chapitre IV que si les traitements plus efficaces diminuent les chances pour un parasite d'échapper à l'éradication dans la population d'hôtes, ils sélectionnent aussi des niveaux de virulence nettement plus élevés dans les cas où l'éradication échoue. Deuxièmement, étant donné que les PAM sont une des composantes de notre système immunitaire, les utiliser sans plus de précautions peut conduire à une déstabilisation de ce système, surtout s'il est fondé sur la continuité des interactions (Pradeu et Carosella 2006), comme nous l'avons vu dans le chapitre II.

Dans un élan pessimiste, Smith (1904) conclut son article en écrivant : « *Le développement social et industriel de la race humaine conduit continuellement à des perturbations de l'équilibre de la nature, dont une des manifestations directe ou indirecte sont l'augmentation des maladies.* » Les conclusions de Smith sont quelque peu réactionnaires et assez obscures (il parle de « *compensations spéciales* » et de « *sacrifices* » nébuleux pour rétablir l'équilibre). Cependant, il est intéressant de noter à quel point cette vision « prédit » les erreurs futures autour des antibiotiques et à quel point elle peut se rapporter aux efforts de la gestion de la virulence pour comprendre l'influence de l'homme sur l'évolution des parasites. L'avertissement des résistances aux peptides anti-microbiens

va encore plus loin car si de nouvelles bactéries résistantes émergent, ce sera la première fois que la menace sanitaire aura été prévue *avant* l'émergence *in vivo* des nouveaux parasites.

Pour conclure, il ne s'agit pas ici de nier que les PAM ont un intérêt thérapeutique certain dans le cas de patients infectés par des bactéries multi-résistantes. Mais les firmes pharmaceutiques accepteront-elles qu'un de leurs médicaments ne soit utilisé qu'en cas d'extrême urgence, avec énormément de précautions ? L'histoire de l'utilisation des antibiotiques suggère plutôt qu'on se dirige vers une production (et donc une utilisation) de masse. Contrairement à Hercule, nous ne sommes pas peut-être pas prêts de vaincre l'Hydre.

Annexes

A.1 Liste des abréviations et symboles

TAB. A.1 – Liste des abréviations utilisées.

La troisième colonne indique les valeurs des constantes. Les variables sont repérées par un v .

	Abréviation	Valeur	Descriptif
Modèle épidémiologique	μ	0,02	taux de mortalité naturelle des hôtes
	S	v	densité des hôtes susceptibles
	α_i	v	mortalité de l'hôte due au parasite i
	β_i	v	taux de transmission du parasite i seul dans son hôte
	ν_i	v	taux de guérison d'un hôte infecté par un parasite i
	λ_i	v	force de l'infection du parasite i
	I_i	v	densité des hôtes infectés par le parasite i
	D_{ij}	v	densité des hôtes infectés d'abord par i puis par j
	ρ	0,05	taux de reproduction des hôtes
	$\beta_i[ij]$	v	taux de transmission du parasite i dans un hôte infecté par i puis j
	u	0,5	effet délétère de parasites qui se répliquent
	w	0,25	effet délétère des lymphocytes
a	1	constante de transmission	
Modèle intra-hôte	ϕ_i	v	taux de croissance intra-hôte des parasites
	x_i	v	densité des parasites de la souche i
	y_j	v	densité des lymphocytes du clone j
	n_c	5	nombre de clones de lymphocytes
	n_p	2	nombre de souches de parasites
	A_i	v	valeur d'antigène d'un parasite de la souche i
	R_j	v	valeur du récepteur des lymphocytes du clone j
	b	0,01	taux de production de base des lymphocytes
	δ	1	taux de mortalité des lymphocytes
	γ_{ij}	v	fonction de reconnaissance du parasite i par un lymphocyte j
	γ_0	1	constante de reconnaissance
	ω	0,75	précision de reconnaissance des antigènes
	σ_{ij}	0,01	taux de destruction des parasites i par les lymphocytes du clone j
	σ_{\max}	3	valeur maximale de σ_{ij}
	c_{ij}	v	taux de prolifération des lymphocytes j activés par le parasite i
η	10	constante de couplage entre c_{ij} et σ_{ij}	
Calcul du R_0	R_0	v	taux de reproduction de base du parasite
	B_S	v	facteur de transmission inter-hôte d'un parasite arrivé en premier
	B_I	v	facteur de transmission inter-hôte d'un parasite arrivé en second
	ι	1	densité initiale de parasite dans un hôte
	ε	v	susceptibilité des hôtes aux infections multiples

A.2 L'hydre de Lerne

L'hydre, autre monstre né d'Échina et de Typhon ; c'était un serpent venimeux qui habitait dans les marais de Lerne près d'Argos. L'hydre avait neuf têtes, et lorsque l'un d'elles était coupée, une autre repoussait à sa place. [...]

Dictionnaire de l'antiquité (Howatson 1989)



FIG. A.1 – Héraclès et l'hydre de Lerne

Amphore à figures noires, 540-530 av. J.C., collection Farman (1987), CA 7318,

© Musée du Louvre

http://cartelfr.louvre.fr/pub/fr/image/x200_7252_gv018458.001.jpg

A.3 Calcul de l'ESS

On peut facilement calculer le taux de croissance optimal du parasite (φ^*) dans un cas sans effet coopératif des lymphocytes ($k = 1$). φ^* est défini par la relation suivante :

$$\left. \frac{dR_0}{d\varphi} \right|_{\varphi=\varphi^*} = 0 \quad (\text{A.1})$$

En remplaçant R_0 par sa valeur (cf. l'équation 3.1), il vient

$$\left. \frac{d}{d\varphi} \left(\frac{\beta(\varphi)}{\mu + \alpha(\varphi)} \right) \right|_{\varphi=\varphi^*} = 0 \quad (\text{A.2})$$

En remplaçant $\alpha(\varphi)$ et $\beta(\varphi)$ par leurs expressions (cf. les équations 3.4 et 3.5), on obtient

$$\left. \frac{d}{d\varphi} \left(\frac{a\tilde{x}}{\mu + u\varphi\tilde{x} + w\tilde{y}} \right) \right|_{\varphi=\varphi^*} = 0 \quad (\text{A.3})$$

Finalement, en remplaçant \tilde{x} et \tilde{y} par leur valeurs (équations 3.3) et après quelques simplifications, nous aboutissons à la condition

$$\left. \frac{d}{d\varphi} \left(\frac{\delta\varphi - ab\sigma}{c\mu\sigma + (cw - ub\sigma)\varphi + \delta u\varphi^2} \right) \right|_{\varphi=\varphi^*} = 0 \quad (\text{A.4})$$

Nous savons que $c\mu\sigma + (cw - ub\sigma)\varphi + u\delta\varphi^2 \neq 0$ car $\mu + \alpha(\varphi) > 0$, et nous obtenons la relation :

$$\delta u \delta \varphi^2 - 2u\delta b\sigma\varphi + b^2 u \sigma^2 - b\sigma cw - \delta c\mu\sigma = 0 \quad (\text{A.5})$$

En résolvant cette équation, on trouve que

$$\varphi^* = \frac{\sqrt{c\sigma u} \sqrt{bw + \delta\mu} + bu\sigma}{u\delta} \quad (\text{A.6})$$

Les valeurs de virulence et de transmission du parasite à l'équilibre sont

$$\alpha(\varphi^*) = \frac{2bw}{\delta} + \mu + \frac{w}{\delta} \sqrt{\frac{c(bw + \delta\mu)}{u\sigma}} + \frac{b}{\delta} \sqrt{\frac{u(bw + \delta\mu)\sigma}{c}} \quad (\text{A.7})$$

$$\beta(\varphi^*) = a \sqrt{\frac{bw + \delta\mu}{cu\sigma}}$$

A.4 Simplification de la condition de convexité

La condition de convexité est

$$\frac{d^2\beta(\varphi)}{d\alpha(\varphi)^2} < 0$$

Si on note par un ' une dérivée par rapport à φ et par '' une dérivée seconde par rapport à φ , on peut écrire

$$\begin{aligned} \frac{d\beta(\varphi)}{d\alpha(\varphi)} &= \frac{\beta'(\varphi) d\varphi}{\alpha'(\varphi) d\varphi} \\ &= \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

ce qui nous amène à

$$\begin{aligned} \frac{d^2\beta(\varphi)}{d\alpha(\varphi)^2} &= \frac{d}{d\alpha(\varphi)} \left(\frac{d\beta(\varphi)}{d\alpha(\varphi)} \right) \\ &= \frac{d}{d\alpha(\varphi)} \left(\frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} \right) \\ &= \frac{\frac{d\beta'(\varphi)}{d\alpha(\varphi)} \alpha'(\varphi) - \frac{d\alpha'(\varphi)}{d\alpha(\varphi)} \beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)^2} \\ &= \frac{\left(\frac{d}{\alpha'(\varphi) d\varphi} \beta'(\varphi) \right) \alpha'(\varphi) - \left(\frac{d}{\alpha'(\varphi) d\varphi} \alpha'(\varphi) \right) \beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)^2} \\ &= \frac{\beta''(\varphi) - \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} \alpha''(\varphi)}{\alpha'(\varphi)^2} \\ &= \left(\frac{\beta''(\varphi)}{\alpha''(\varphi)} - \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} \right) \frac{\alpha''(\varphi)}{\alpha'(\varphi)^2} \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Si $d\alpha/d\varphi \neq 0$ et $d\alpha^2/d\varphi^2 > 0$, alors l'équation A.9 implique que

$$\frac{d^2\beta(\varphi)}{d\alpha(\varphi)^2} < 0 \iff \frac{\beta''(\varphi)}{\alpha''(\varphi)} < \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} \quad (\text{A.10})$$

Ce qui nous intéresse c'est la convexité quand le système est à l'équilibre. Cela signifie que les conditions A.1 et A.2 sont vraies. Donc

$$\begin{aligned} \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} &= \frac{\beta(\varphi)}{\mu + \alpha(\varphi)} \\ \frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} &= R_0^{eq} \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

Nous savons aussi qu'à l'équilibre, la valeur évolutive du R_0 est 1 (un mutant identique au résident n'envahit ni ne disparaît), ce qui signifie que

$$\frac{\beta'(\varphi)}{\alpha'(\varphi)} = 1 \quad (\text{A.12})$$

Cela nous conduit au final à l'équivalence

$$\frac{d^2 \beta(\varphi)}{d \alpha(\varphi)^2} < 0 \iff \beta''(\varphi) < \alpha''(\varphi) \quad (\text{A.13})$$

A.5 Effet valeur seuil de densité de stades sexués (n)

Ici, nous avons choisi $n = 40$ afin de calibrer notre modèle au cas du paludisme. Cependant, la valeur précise de n n'affecte pas qualitativement nos résultats, comme on le voit sur les figures A.2 and A.3.

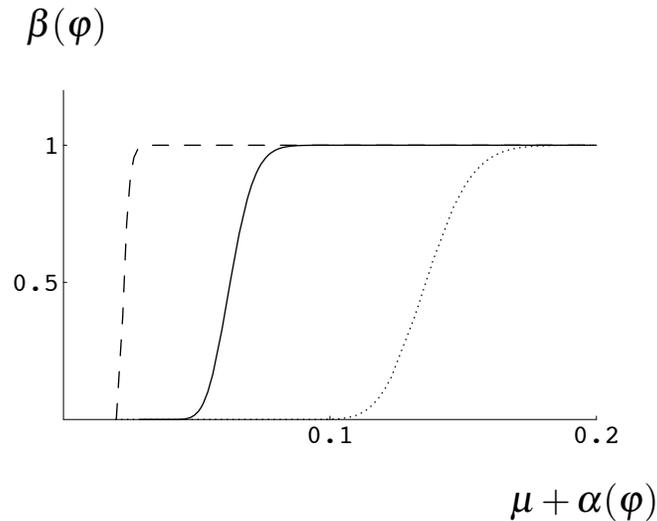


FIG. A.2 – Courbes de compromis pour différentes valeurs de n .

Sur la courbe tiretée $n = 2$, sur la courbe pleine $n = 40$ et sur la courbe pointillée $n = 100$. Pour plus de détails, voir la figure 4.2.

Pour différentes valeurs de n , la courbe de compromis a toujours l'allure déjà décrite avec une forte saturation. Une augmentation de n a pour effet de décaler la courbe sur la droite. Notez que même pour la valeur la plus faible possible de n (qui est de deux puisqu'on suppose que les stades de dispersion sont sexués), la courbe est fortement convexe, ce qui implique l'existence d'une virulence évolutivement stable.

Les figures A.3A et B montrent que les deux stratégies de maturation optimales sont observées pour différentes valeurs de n .

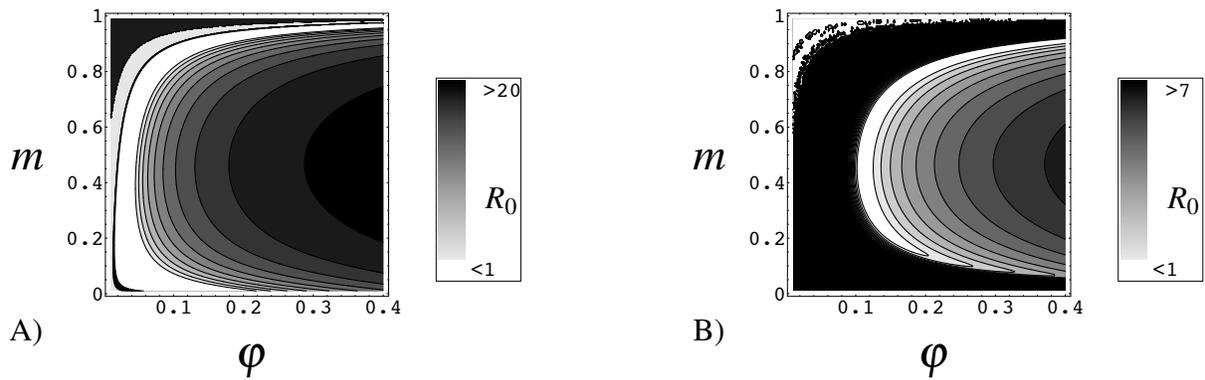


FIG. A.3 – Effet du taux de maturation du parasite (m) et de son taux de croissance intra-hôte (ϕ) sur la valeur de R_0 pour $n = 2$ (A) et $n = 100$ (B).

Pour plus de détails, voir la figure 4.4.

A.6 R_0 du parasite sans effet délétère des gamétocytes

Il est possible de supposer que les gamétocytes ne sont pas toxique du tout. Cela revient à prendre $u_2 = 0$. La figure 4.4 est alors différente.

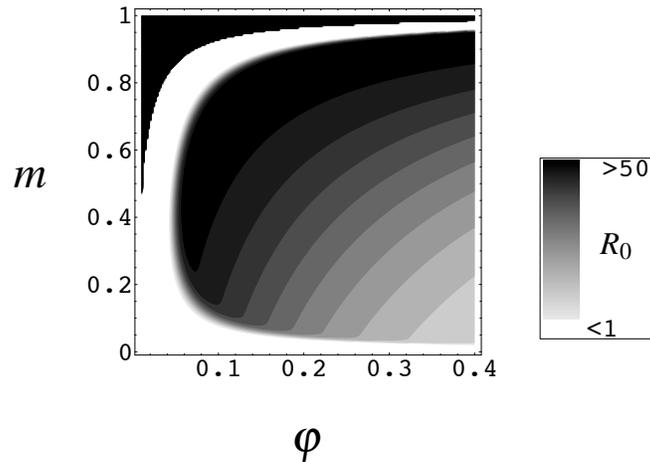


FIG. A.4 – Valeur du R_0 en fonction du taux de maturation du parasite (m) et de son croissance intra-hôte (φ) dans un cas sans effet délétère des gamétocytes.

Les aires où le R_0 est plus grand que 1 sont coloriées en gris. Plus une aire est sombre et plus le R_0 est élevé. Les valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 4.4 (sauf u_2 qui est nul).

Sur la figure A.4, on constate que quel que soit le taux de croissance du parasite (φ), il n'existe qu'une seule valeur de m qui maximise le R_0 . En d'autres termes, si les gamétocytes ne nuisent pas à l'hôte humain, les parasites ont intérêt à évoluer vers des taux de maturation très élevés.

A.7 Cas avec un taux de transmission linéaire

Il est possible de supposer que la transmission est corrélée linéairement avec la densité de gamétocytes, c'est-à-dire que

$$\beta_{h \rightarrow m}(\varphi, m) = a \tilde{x}_2(\varphi, m) \quad (\text{A.14})$$

où a est une constante décrivant l'efficacité de transmission du parasite et $\tilde{x}_2(\varphi, m)$ est la densité à l'équilibre des gamétocytes pour des taux de croissance φ et de maturation m donnés.

Avec cette hypothèse, nous obtenons un courbe de compromis moins convexe et plus variable, comme dans le chapitre III. Pourtant, il est possible d'étudier l'influence de la gamétocytogénèse (c'est-à-dire le paramètre m) sur le R_0 du parasite. Plus précisément, ce qui nous intéresse, ce sont les conséquences de l'effet délétère des gamétocytes (u_2) sur le taux de maturation optimal.

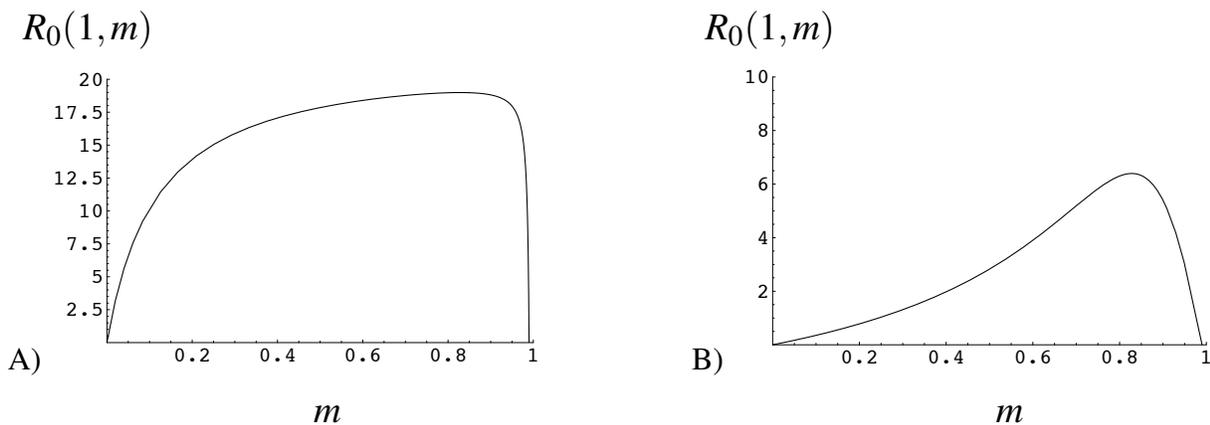


FIG. A.5 – R_0 du parasite avec (A) ou sans (B) effet délétère des gamétocytes dans un cas de transmission linéaire.

Ici, $\varphi = 1$ et les autres valeurs de paramètres sont identiques à celles de la figure 4.4 excepté le paramètre a qui dans cette figure a été modifié ($a = 0,02$) pour obtenir des taux de transmission similaires.

La figure A.5B révèle que si l'effet délétère des gamétocytes est négligée (c'est-à-dire $u_2 = 0$), alors il existe clairement une stratégie optimale pour le parasite qui a intérêt à maximiser son taux de transmission. Au contraire, le taux de maturation optimal est bien plus variable si $u_2 > 0$. Ce résultat est semblable à celui trouvé pour une fonction de transmission sigmoïde. Il suggère que l'effet délétère des gamétocytes est importante et devrait être prise en considération.

A.8 Précisions sur le modèle épidémiologiques en cas d'infections multiples

Système utilisé pour la dynamique des populations

Nous supposons que les hôtes sont nés sains, S (donc pas de transmission verticale), que tout les individus se reproduise au même taux et qu'il n'y a pas de guérison des hôtes. Les hôtes sains peuvent être infectés par les deux souches (I_i). Une fois qu'un hôte a été infecté deux fois (D_{ij}), il ne peut plus être infecté. La dynamique des hôtes est donnée par les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= (S + I_r + I_m + D_{rr} + D_{rm} + D_{mr}) \rho - (\lambda_r + \lambda_m + \mu) S \\
 \dot{I}_r &= \lambda_r S - (\alpha_r + \lambda_r + \lambda_m + \mu) I_r \\
 \dot{I}_m &= \lambda_m S - (\alpha_m + \lambda_r + \lambda_m + \mu) I_m \\
 \dot{D}_{rr} &= \lambda_r I_r - (\alpha_{rr} + \mu) D_{rr} \\
 \dot{D}_{rm} &= \lambda_m I_r - (\alpha_{rm} + \mu) D_{rm} \\
 \dot{D}_{mr} &= \lambda_r I_m - (\alpha_{mr} + \mu) D_{mr}
 \end{aligned} \tag{A.15}$$

où les point indiquent une dérivée par rapport au temps et

$$\begin{aligned}
 \text{with } \lambda_r &= \beta_r I_r + \beta_r[rr] D_{rr} + \beta_r[rm] D_{rm} + \varepsilon \beta_r[mr] D_{mr} \\
 \text{and } \lambda_m &= \beta_m I_m + \varepsilon \beta_m[rm] D_{rm} + \beta_m[mr] D_{mr}
 \end{aligned}$$

ρ est le taux de reproduction des hôtes (supposé être constant et le même pour tous), μ est la mortalité naturelle des hôtes, λ_i est la force de l'infection de la souche i (c'est-à-dire le risque pour individu d'être infecté par cette souche), α_i est la mortalité de l'hôte induite par le parasite i seul dans l'hôte, α_{ij} est la mortalité induite par deux parasites i and j partageant l'hôte, β_i est le taux de transmission du parasite i seul dans l'hôte et $\beta_i[ij]$ le taux de transmission du parasite i dans un hôte doublement infecté par le souche i puis par la souche j .

Notez que les forces d'infection dépendent de ε , le bénéfice pour un parasite à infecter un hôte déjà infecté. Cependant, comme nous travaillons avec une valeur sélective d'invasion et supposons que les hôtes de type D_{ii} sont identiques aux hôtes de type I_i , ceci n'affecte pas nos calculs.

Bien que ce ne soit pas intuitif, il est nécessaire de prendre en compte les hôtes doublement infectés par la même souche de parasite faute de quoi la souche « mutant » se voit conféré un avantage indirect en ayant plus d'hôtes à infecter (Van Baalen et Sabelis 1995a,b). En effet, le mutant pourrait infecter tous les hôtes simplement infectés par le résident. Ceci est dû au fait que le mutant est initialement rare. Cela nous conduit d'ailleurs à supposer que les hôtes infectés deux fois par le mutant sont très rares et donc que $D_{mm} = 0$.

Équilibre de la population d'hôtes

Si on suppose qu'il n'y a qu'une seule souche de parasites dans le système (c'est-à-dire que le mutant n'est pas encore apparu), les seules classes d'hôtes sont S , I_r et D_{rr} . La dynamique de ces

classes est donnée par les équations :

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= (S + I_r + D_{rr}) \rho - (\lambda_r^o + \mu) S \\
 \dot{I}_r &= \lambda_r^o S - (\alpha_r + \lambda_r^o + \mu) I_r \\
 \dot{D}_{rr} &= \lambda_r^o I_r - (\alpha_{rr} + \mu) D_{rr}
 \end{aligned}
 \tag{A.16}$$

$$\text{avec } \lambda_r^o = \beta_r I_r + \beta_r [rr] D_{rr}$$

où λ_r^o est la force de l'infection de la souche résidente quand elle est seule.

Se système se stabilise à un équilibre où toutes les tailles de population sont positives. Nous notons ces tailles (S^*, I_r^*, D_{rr}^*) .

A.9 Calcul du succès reproducteur d'un parasite arrivé en second (B_I)

Équilibre de la population résidente

Nous supposons que la souche de parasite résidente est à l'équilibre ($x_m = \tilde{x}_m$), tout comme les clones de lymphocytes ($\forall j \in [1, n_c] y_j = \tilde{y}_j$). Donc, $\forall j \in [1, n_c]$,

$$0 = (\varphi_r - \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj} \tilde{y}_j) \tilde{x}_r \quad (\text{A.17})$$

$$0 = b + \eta \sigma_{rj} \tilde{x}_r - \delta \tilde{y}_j \quad (\text{A.18})$$

Si $\tilde{x}_r \neq 0$, alors $\forall j \in [1, n_c]$,

$$\varphi_r = \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj} \tilde{y}_j \quad (\text{A.19})$$

$$\tilde{y}_j = \frac{b + \eta \sigma_{rj} \tilde{x}_r}{\delta} \quad (\text{A.20})$$

En infectant cette deuxième équation dans la première il vient :

$$\varphi_r = \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj} \frac{b + \eta \sigma_{rj} \tilde{x}_r}{\delta} \quad (\text{A.21})$$

Ce qui signifie :

$$\tilde{x}_r = \frac{\delta \varphi_r - b \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj}}{\eta \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj}^2} \quad (\text{A.22})$$

À propos de la population mutante

La dynamique de la population de la souche mutante est donnée par l'équation suivante (où l'on suppose que les paramètres de l'hôte sont déterminés par la souche résidente) :

$$\frac{dx_m}{dt} = (\varphi_m - \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{mj} \tilde{y}_j) x_m \quad (\text{A.23})$$

Nous introduisons $\Delta\varphi$ et $\Delta\sigma_j$ définis par

$$\begin{aligned} \Delta\varphi &= \varphi_m - \varphi_r \\ \Delta\sigma_j &= \sigma_{mj} - \sigma_{rj} \end{aligned}$$

On peut alors écrire $\frac{dx_m}{dt}$ tel que

$$\frac{dx_m}{dt} = (\varphi_r + \Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} (\sigma_{rj} + \Delta\sigma_j) \tilde{y}_j) x_m$$

Cela signifie que

$$\frac{dx_m}{dt} = \left(\Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j \right) x_m + \left(\varphi_r - \sum_{j=1}^{n_c} \sigma_{rj} \tilde{y}_j \right) x_m$$

Si on remplace φ_r par la valeur obtenue dans l'équation A.21, nous obtenons au final :

$$\frac{dx_m}{dt} = \left(\Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j \right) x_m \quad (\text{A.24})$$

En intégrant, et en notant ι la valeur $x_m(0)$, il vient

$$x_m(t) = \iota e^{(\Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j)t} \quad (\text{A.25})$$

Calcul de l'intégrale

$$B_I = \int_0^{\infty} F_s(t) a_m x_m(t) dt \quad (\text{A.26})$$

En remplaçant $F_s(t)$ et $x_m(t)$ par leurs expressions, on a :

$$B_I = a_m \int_0^{\infty} e^{-(\mu + \alpha_r)t} \iota e^{(\Delta\varphi - \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j)t} dt \quad (\text{A.27})$$

Ce qui signifie

$$B_I = a_m \iota \int_0^{\infty} e^{-(\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j)t} dt \quad (\text{A.28})$$

Donc,

$$B_I = -a_m \iota \left[\frac{e^{-(\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j)t}}{\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j} \right]_0^{\infty} \quad (\text{A.29})$$

Comme

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-t} = 0$$

nous obtenons enfin :

$$B_I = \frac{a_m \iota}{\mu + \alpha_r - \Delta\varphi + \sum_{j=1}^{n_c} \Delta\sigma_j \tilde{y}_j} \quad (\text{A.30})$$

Table des figures

1.1	Courbe de compromis évolutif entre la transmission (β) et la virulence (α).	19
2.1	Densités de parasite et de lymphocytes dans le cas d'infections aiguës avec (A) un modèle classique et (B) un modèle de type « exploitateur-tueur ».	36
2.2	Densités de parasites et de lymphocytes dans le cas d'infections chroniques avec (A) un modèle prédateur-proie ou (B) un modèle de type prédateur-proie.	39
3.1	Courbe de compromis évolutif entre transmission et virulence.	51
3.2	Influence des paramètres épidémiologiques sur la courbe de compromis évolutif.	52
3.3	Influence des paramètres immunologiques sur la courbe de compromis évolutif.	53
4.1	Taux de transmission de <i>P. falciparum</i> depuis son hôte humain vers le moustique.	69
4.2	Courbe de compromis évolutif (A) et taux de reproduction de base (B) avec transmission linéaire ou sigmoïde.	70
4.3	Effet de la mortalité naturelle de l'hôte (μ) sur les courbes de compromis évolutif avec transmission (A) linéaire ou (B) sigmoïde.	70
4.4	Valeur de R_0 en fonction du taux de maturation du parasite (m) et du taux de croissance intra-hôte (φ).	71
4.5	Effets de traitements ciblant (A) le stade asexué ou (B) le stade sexué du parasite.	73
5.1	Illustration de l'hypothèse « antigène–récepteur ».	83
5.2	Conséquence à long terme de l'infection multiple.	85
5.3	Modèle épidémiologique avec infections multiples.	86
5.4	Effet des infections multiples (ε) sur le taux de croissance optimal du parasite (φ^*).	90
5.5	R_0 d'un parasite mutant arrivant dans une population d'hôtes infectée par une souche résidente à l'équilibre évolutif.	91
A.1	Héraclès et l'hydre de Lerne	110
A.2	Courbes de compromis pour différentes valeurs de n	114
A.3	Effet du taux de maturation du parasite (m) et de son taux de croissance intra-hôte (φ) sur la valeur de R_0 pour $n = 2$ (A) et $n = 100$ (B).	115
A.4	Valeur du R_0 en fonction du taux de maturation du parasite (m) et de son croissance intra-hôte (φ) dans un cas sans effet délétère des gamétocytes.	116
A.5	R_0 du parasite avec (A) ou sans (B) effet délétère des gamétocytes dans un cas de transmission linéaire.	117

Liste des tableaux

1.1	Causes de mortalité dans le monde en 2002.	5
1.2	Virulence prévue en fonction du type d'interaction entre l'hôte et le parasite, d'après Ewald (1983,1994).	21
1.3	Grandes caractéristiques des dynamiques adaptatives et leur origine.	26
3.1	Effet des paramètres sur l'équilibre évolutif	55
5.1	Effet des infections multiples sur l'évolution de la virulence (α) selon les études expérimentales.	79
A.1	Liste des abréviations utilisées.	109

Bibliographie

- Achaz, G., Palmer, S., Kearney, M., Maldarelli, F., Mellors, J. W., Coffin, J. M. et Wakeley, J. 2004. A robust measure of HIV-1 population turnover within chronically infected individuals. *Molecular Biology and Evolution* **21**(10):1902–1912.
- Alizon, S. et Van Baalen, M. 2005. Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *The American Naturalist* **165**(6):E155–E167.
- Anderson, R. M. 1994. Mathematical Studies of Parasitic Infections and Immunity. *Science* **264**:1884–1886.
- Anderson, R. M. 1998. Complex dynamic behaviours in the interaction between parasite populations and the host's immune system. *International Journal for Parasitology* **28**:551–566.
- Anderson, R. M. et May, R. M. 1979. Population biology of infectious diseases. *Nature* **280**:361–367.
- Anderson, R. M. et May, R. M. 1982. Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology* **85**:411–426.
- Anderson, R. M. et May, R. M. 1991. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. — Oxford University Press, Oxford.
- Anderson, R. M., May, R. M. et Gupta, S. 1989. Non-linear phenomena in host-parasite interactions. *Parasitology* **99**:S59–S79.
- André, J.-B. et Day, T. 2005. The effect of disease life-history on the evolutionary emergence of novel pathogens. *Proceedings of the Royal Society of London B* **272**(1575):1949–1956.
- André, J.-B. et Gandon, S. 2006. Vaccination, within-host dynamics, and virulence evolution. *Evolution* **60**(1):13–23.
- André, J.-B. et Godelle, B. 2005. Multicellular organization in bacteria as a target for drug therapy. *Ecology Letters* **8**(8):800–810.
- André, J.-B. et Hochberg, M. E. 2005. Virulence evolution in emerging infectious diseases. *Evolution* **59**(7):1406–1412.
- André, J.-B., Ferdy, J.-B. et Godelle, B. 2003. Within-host parasite dynamics, emerging trade-off, and evolution of virulence with immune system. *Evolution* **57**(7):1489–1497.

- Andreasen, V., Lin, J. et Levin, S. A. 1997. The dynamics of cocirculating influenza strains conferring partial cross-immunity. *Journal of Mathematical Biology* **35**:825–842.
- Anker, M. et Schaaf, D. 2002. WHO Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases, *Rapport WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1*, World Health Organisation, Genève.
- Antia, R., Bergstrom, C. T., Pilyugin, S. S., Kaech, S. M. et Ahmed, R. 2003a. Models of CD8+ responses: 1. What is the antigen-independent proliferation program. *Journal of Theoretical Biology* **221**:585–598.
- Antia, R. et Lipsitch, M. 1997. Mathematical models of parasite responses to host immune defences. *Parasitology* **115**:155–167.
- Antia, R., Levin, B. R. et May, R. M. 1994. Within-host population dynamics and the evolution and maintenance of microparasite virulence. *The American Naturalist* **144**:457–472.
- Antia, R., Nowak, M. A. et Anderson, R. M. 1996. Antigenic variation and the within-host dynamics of parasites. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **93**(3):985–989.
- Antia, R., Regoes, R. R., Koella, J. et Bergstrom, C. T. 2003b. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature* **426**:658–661.
- Ball, G. H. 1943. Parasitism and evolution. *The American Naturalist* **77**(771):345–364.
- Baquero, F. et Blázquez, J. 1997. Evolution of antibiotic resistance. *Trends in Ecology and Evolution* **12**:482–487.
- BBC News 2006. *Aids experts condemn South African minister*. 6 September 2006. — <http://news.bbc.co.uk/1/hi/world/africa/5319680.stm>.
- Bedhomme, S., Agnew, P., Vital, Y., Sidobre, C. et Michalakis, Y. 2005. Prevalence-dependent costs of parasite virulence. *PLoS Biology* **3**(8):e262.
- Bell, A. S., de Roode, J. C., Sim, D. et Read, A. F. 2006. Within-host competition in genetically diverse malaria infections: parasite virulence and competitive success. *Evolution* **60**(7):1358–1371.
- Bell, G. et Gouyon, P.-H. 2003. Arming the enemy: the evolution of resistance to self-proteins. *Microbiology* **149**:1367–1375.
- Bell, G. I., Perelson, A. S. et Pimbley, G. H. 1978. *Theoretical immunology*. — M. Dekker.
- Bonds, M. H. 2006. Host life-history strategy explains pathogen-induced sterility. *The American Naturalist* **168**(3):281–293.
- Bonhoeffer, S., Coffin, J. M. et Nowak, M. A. 1997. Human Immunodeficiency Virus Drug Therapy and Virus Load. *Journal of Virology* **71**(4):3275–3278.
- Bonhoeffer, S. et Nowak, M. A. 1994. Intra-host versus inter-host selection: viral strategies of immune function impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **91**:8062–8066.

- Boyd, M. F. 1949. *A comprehensive survey of all aspects of this group of diseases from a global standpoint*, malariology edn, W. B. Saunders, Philadelphia, chapter Epidemiology: factors related to the definitive host, pp. 608–697.
- Brown, S. P. 1999. Cooperation and conflict in host-manipulating parasites. *Proceedings of the Royal Society of London B* **266**(1431):1899–1904.
- Brown, S. P. 2001. Collective action in RNA virus. *Journal of Evolutionary Biology* **14**(5):821–828.
- Brown, S. P. et Grenfell, B. T. 2001. An unlikely partnership: parasites, concomitant immunity and host defence. *Proceedings of the Royal Society of London B* **268**:2543–2549.
- Brown, S. P. et Johnstone, R. 2001. Cooperation in the dark: signalling and collective action in quorum-sensing bacteria. *Proceedings of the Royal Society of London B* **268**(1470):961–965.
- Brown, S. P., Hochberg, M. E. et Grenfell, B. T. 2002. Does multiple infection select for raised virulence? *Trends in Microbiology* **10**:401–405.
- Brown, S. P., Le Chat, L., De Paepe, M. et Taddei, F. 2006. Ecology of microbial invasions: amplification allows virus-carriers to invade more rapidly when rare. *Current Biology, in press*.
- Brunner, J. L., Richards, K. et Collins, J. P. 2005. Dose and host characteristics influence virulence of ranavirus infections. *Oecologia* **144**(3):399–406.
- Bull, J. J. 1994. Virulence. *Evolution* **48**(5):1423–1437.
- Butler, C. C., Kinnersley, P., Prout, H., Rollnick, S., Edwards, A. et Elwyn, G. 2001. Antibiotics and shared decision-making in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **48**:435–440.
- Caraco, T., Glavanakov, S., Li, S., Maniatty, W. et Szymanski, B. K. 2006. Spatially structured superinfection and the evolution of disease virulence. *Theoretical Population Biology* **69**:367–384.
- Carter, R. et Graves, P. M. 1988. *Malaria: principles and practice of malariology*, Vol. 1, Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, chapter Gametocytes, pp. 253–305.
- Carter, R. et Mendis, K. N. 2002. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical Microbiology Reviews* **15**(4):564–594.
- Casadevall, A. et Pirofski, L. A. 1999. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infection and Immunity* **67**(8):3703–13.
- Cavert, W., Notermans, D. W., Staskus, K., Wietgreffe, S., Zupancic, M., Gebhard, K., Henry, K., Zhang, Z., Mills, R., McDade, H. *et al.* 1997. Kinetics of response in lymphoid tissues to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science* **276**(5314):960–4.
- Chao, L., Hanley, K. A., Burch, C. L., Dahlberg, C. et Turner, P. E. 2000. Kin selection and parasite evolution: higher and lower virulence with hard and soft selection. *The Quarterly Review of Biology* pp. 261–275.

- Chaui-Berlinck, J. G., Barbuto, J. A. M. et Monteiro, L. H. A. 2004. Conditions for pathogen elimination by immune systems. *Theory in Biosciences* **123**:195–208.
- Christopher, G. W., Cieslak, T. J., Pavlin, J. A. et Eitzen, E. M. 1997. Biological warfare: a historical perspective. *JAMA* **278**(5):412–417.
- Cockburn, T. A., Cockburn, E. et Reyman, T. A. 1998. *Mummies, Disease and Ancient Cultures*. — Cambridge University Press.
- Cooper, L. N. 1986. Theory of an immune system retrovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **83**(23):9159–9163.
- Cooper, T. F. et Heinemann, J. A. 2005. Selection for plasmid post-segregational killing depends on multiple infection: evidence for the selection of more virulent parasites through parasite-level competition. *Proceedings of the Royal Society of London B* **272**(1561):403–410.
- Cox, F. E. G. 2001. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology* **122**:S23–S38.
- Crespi, B. J. 2001. The evolution of social behavior in microorganisms. *Trends in Ecology and Evolution* **16**(4):178–183.
- Cuvier, G. 1798. Tableau élémentaire de l’histoire des animaux. *Baudouin, Paris, XVI*.
- Darmon, P. 1999. *L’homme et les microbes*. — Fayard.
- Darwin, C. 1859. *L’origine des espèces au moyen de la sélection naturelle ou la préservation des races favorisées dans la lutte pour la vie*. — Flammarion, Paris.
- Davies, C. M., Fairbrother, E. F. et Webster, J. P. 2002. Mixed strain schistosome infection of snails and the evolution of parasite virulence. *Parasitology* **124**:31–38.
- Dawkins, R. et Krebs, J. R. 1979. Arms races between and within species. *Proceedings of the Royal Society of London B* **205**(1161):489–511.
- Day, K. P., Karamalis, F., Thompson, J., Barnes, D. A., Peterson, C., Brown, H., Brown, G. V. et Kemp, D. J. 1993. Genes necessary for expression of a virulence determinant and for transmission of *Plasmodium falciparum* are located on a 0.3-megabase region of chromosome 9. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **90**:8292–8296.
- Day, K. P., Koella, J. C., Nee, S., Gupta, S. et Read, A. F. 1992. Population genetics and dynamics of *Plasmodium falciparum*: an ecological view. *Parasitology* **104**:S35–S52.
- Day, T. 2001. Parasite transmission modes and the evolution of virulence. *Evolution* **55**(12):2389–2400.
- Day, T. 2002. On the evolution of virulence and the relationship between various measures of mortality. *Proceedings of the Royal Society of London B* **269**:1317–1323.

- Day, T. et Burns, J. G. 2003. A consideration of patterns of virulence arising from host-parasite coevolution. *Evolution* **57**(3):671–676.
- Day, T. et Proulx, S. R. 2004. A general theory for the evolutionary dynamics of virulence. *The American Naturalist* **163**(4):E40–E63.
- De Boer, R. J. et Perelson, A. S. 1994. T cell repertoires and competitive exclusion. *Journal of Theoretical Biology* **169**:375–390.
- De Boer, R. J. et Perelson, A. S. 1995. Towards general function describing T cell proliferation. *Journal of Theoretical Biology* **175**:567–576.
- de Jong, M. C. M. et Janss, L. G. 2002. Virulence management in veterinary epidemiology. — *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 425–435.
- De Leo, G. et Dobson, A. 2002. Virulence management in Wildlife populations. — *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 413–425.
- de Roode, J. C., Culleton, R., Cheesman, S. J., Carter, R. et Read, A. F. 2004. Host heterogeneity is a determinant of competitive exclusion or coexistence in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the Royal Society of London B* **271**:1073–1080.
- de Roode, J. C., Helinski, M. E. H., Anwar, M. A. et Read, A. F. 2005a. Dynamics of Multiple Infection and Within-Host Competition in Genetically Diverse Malaria Infections. *The American Naturalist* **166**(5):531–542.
- de Roode, J. C., Pansini, R., Cheesman, S. J., Helinski, M. E. H., Huijben, S., Wargo, A. R., Bell, A. S., Chan, B. H. K., Walliker, D. et Read, A. F. 2005b. Virulence and competitive ability in genetically diverse malaria infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **102**:7624–7628.
- de Roode, J. C., Read, A. F., Chan, B. H. K. et Mackinnon, M. J. 2003. Rodent malaria parasites suffer from the presence of conspecific clones in three-clone *Plasmodium chabaudi* infections. *Parasitology* **127**:411–418.
- Dennehy, J. J. et Turner, P. E. 2004. Reduced fecundity is the cost of cheating in RNA virus $\Phi 6$. *Proceedings of the Royal Society of London B* **271**(1554):2275–2282.
- Dieckmann, U. 2002. Adaptive dynamics of pathogen-host interactions. — in U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis et K. Sigmund (eds), *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 39–59.
- Dieckmann, U. et Law, R. 1996. The dynamical theory of coevolution: a derivation from stochastic ecological processes. *Journal of Mathematical Biology* **34**(5):579–612.
- Dieckmann, U., Metz, J. A. J., Sabelis, M. W. et Sigmund, K. (eds) 2002. *Adaptive dynamics of infectious diseases. In pursuit of virulence management*. Cambridge studies in adaptive dynamics, — Cambridge University Press, Cambridge, UK.

- Dimopoulos, G. 2003. Insect immunity and its implication in mosquito-malaria interactions. *Cellular Microbiology* **5**(1):3–14.
- Dobzhansky, T. G. 1951. *Genetics and the origin of species*. Number XI in *Columbia biological series*, 3rd edn, — Columbia University Press, New-York.
- Drakeley, C. J., Secka, I., Correa, S., Greenwood, B. M. et Targett, G. A. 1999. Host haematological factors influencing the transmission of *Plasmodium falciparum* gametocytes to *Anopheles gambiae* s.s. mosquitoes. *Tropical Medicine and International Health* **4**(2):131–138.
- Dwyer, G., Levin, S. A. et Buttel, L. 1990. A simulation model of the population dynamics and evolution of myxomatosis. *Ecological Monographs* **60**(4):423–447.
- Dyer, M. et Day, K. P. 2000. Commitment to Gametocytogenesis in *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Today* **16**(3):102–107.
- Ebert, D. 1994. Virulence and local adaptation of a horizontally transmitted parasite. *Science* **265**:1084–1086.
- Ebert, D. 1998. Experimental evolution of parasites. *Science* **282**(5393):1432–1435.
- Ebert, D. et Bull, J. J. 2003. Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible? *Trends in Microbiology* **11**(1):15–20.
- Ebert, D. et Hamilton, W. D. 1996. Sex against virulence: the coevolution of parasitic disease. *Trends in Ecology and Evolution* **11**(2):79–82.
- Ebert, D. et Herre, E. A. 1996. The evolution of parasitic diseases. *Parasitology Today* **12**(3):96–101.
- Ebert, D. et Mangin, K. 1997. The influence of host demography on the evolution of virulence of microsporidian gut parasite. *Evolution* **51**(6):1828–1837.
- Eichner, M., Diebneti, H. H., Molineaux, L., Collins, W. E., Jeffery, G. M. et Dietz, K. 2001. Genesis, sequestration and survival of *Plasmodium falciparum* gametocytes: parameter estimates from fitting a model to malariatherapy data. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **95**:497–501.
- Eigen, M., McCaskill, J. et Schuster, P. 1989. The Molecular Quasispecies. *Advances in Chemical Physics* **75**:149–263.
- Elena, S. F. et Lenski, R. E. 2003. Evolution experiments with microorganisms: The dynamics and genetic bases of adaptation. *Nature Reviews: Genetics* **4**(6):457–469.
- Elliot, S. L., Sabelis, M. W. et Adler, F. R. 2002. Virulence management in biocontrol agents. — *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 448–459.

- Epstein, L. G., Kuiken, C., Blumberg, B. M., Hartman, S., Sharer, L. R., Clement, M. et Goudsmit, J. 1991. HIV-1 V3 domain variation in brain and spleen of children with AIDS: tissue-specific evolution within host-determined quasispecies. *Virology* **180**(2):583–90.
- Escriu, F., Fraile, A. et García-Arenal, F. 2000. Evolution of virulence in natural populations of the satellite RNA of cucumber mosaic virus. *Phytopathology* **90**:480–485.
- Ewald, P. W. 1983. Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity. *Annual Review of Ecology and Systematics* **14**:465–485.
- Ewald, P. W. 1994. *Evolution of Infectious Disease*. — Oxford University Press, Oxford.
- Ewald, P. W. 1996. Guarding against the most dangerous emerging pathogens: insights from evolutionary biology. *Emerging Infectious Diseases* **2**(4):245–257.
- Fabre, G. 1998. *Épidémies et contagions. L'imaginaire du mal en occident*. — Presses Universitaires de France, Paris.
- Fenner, F. 1983. The Florey lecture, 1983: Biological control, as exemplified by smallpox eradication and Myxomatosis. *Proceedings of the Royal Society of London B* **218**(1212):259–285.
- Fenner, F. et Fantini, B. 1999. *Biological control of vertebrate pests: the history of myxomatosis — An experiment in evolution*. — CAB International, Wallingford, UK.
- Fenner, F. et Ratcliffe, F. 1965. *Myxomatosis*. — Press, Cambridge, UK.
- Fenton, A., Lello, J. et Bonsall, M. B. 2006. Pathogen responses to host immunity: the impact of time delays and memory on the evolution of virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B*.
- Ferrière, R. 2000. Adaptive responses to environmental threats: evolutionary suicide, insurance, and rescue. *Options Spring* pp. 12–16, IIASA, Laxenbourg, Austria.
- Frank, S. A. 1993. Specificity versus detectable polymorphism in host–parasite genetics. *Proceedings of the Royal Society of London B* **254**(1341):191–197.
- Frank, S. A. 1996. Models of parasite virulence. *The Quarterly Review of Biology* **71**:37–78.
- Frank, S. A. 2002. *Immunology and Evolution of Infectious Disease*. — Princeton University Press.
- Frost, S. D. W., Dumaurier, M. J., Wain-Hobson, S. et Brown, A. J. L. 2001. Genetic drift and within-host metapopulation dynamics of HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **98**(12):6975–6980.
- Funk, G. A., Jansen, V. A. A., Bonhoeffer, S. et Killingback, T. 2005. Spatial models of virus-immune dynamics. *Journal of Theoretical Biology* **233**(2):221–236.
- Gallet, R., Alizon, S., Comte, P.-A., Gutierrez, A., Depaulis, F., Van Baalen, M., Michel, E. et Müller-Graf, C. D. M. 2006. Predation and disturbance interact to shape prey species diversity. *The American Naturalist* p. *in press*.

- Galvani, A. P. 2003. Epidemiology meets evolutionary ecology. *Trends in Ecology and Evolution* **18**(3):132–139.
- Gandon, S. 1998. The curse of the pharaoh. *Proceedings of the Royal Society of London B* **265**:1545–1552.
- Gandon, S. 2004. Evolution of multihost parasites. *Evolution* **58**(3):455–469.
- Gandon, S. et Michalakis, Y. 2000. Evolution of parasite virulence against qualitative or quantitative host resistance. *Proceedings of the Royal Society of London B* **267**:985–990.
- Gandon, S. et Michalakis, Y. 2002. Multiple infection and its consequences for virulence management. — in U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis et K. Sigmund (eds), *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 150–164.
- Gandon, S., Jansen, V. A. A. et Van Baalen, M. 2001a. Host life-history and the evolution of parasite virulence. *Evolution* **55**(5):1056–1062.
- Gandon, S., Mackinnon, M. J., Nee, S. et Read, A. F. 2001b. Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature* **414**:751–756.
- Gandon, S., Mackinnon, M. J., Nee, S. et Read, A. F. 2003. Imperfect vaccination: some epidemiological and evolutionary consequences. *Proceedings of the Royal Society of London B* **270**(1520):1129–1136.
- Gandon, S., Van Baalen, M. et Jansen, V. A. A. 2002. The evolution of parasite virulence, superinfection and host resistance. *The American Naturalist* **159**(6):658–669.
- Ganusov, V. V. 2003. Evolution of virulence: adaptive or not? *Trends in Microbiology* **11**(3):112–113.
- Ganusov, V. V., Bergstrom, C. T. et Antia, R. 2002. Within-host population dynamics and the evolution of microparasites in a heterogeneous host population. *Evolution* **52**:213–223.
- Ganusov, V. V. et Antia, R. 2003. Trade-offs and the evolution of virulence of microparasites: do details matter? *Theoretical Population Biology* **64**:211–220.
- Ganusov, V. V. et Antia, R. 2006. Imperfect vaccines and the evolution of pathogens causing acute infections in vertebrates. *Evolution* **60**(5):957–969.
- Gardner, A., West, S. A. et Buckling, A. 2004. Bacteriocins, spite and virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B* **271**(1547):1529–1535.
- Gemmell, A. W. et Read, A. F. 1998. Counting the cost of disease resistance. *Trends in Ecology and Evolution* **13**:8–9.
- Geritz, S. A. H., Metz, J. A. J., Kisdi, E. et Meszéna, G. 1997. Dynamics of adaptation and evolutionary branching. *Physical Review Letters* **78**:2024–2027.

- Gilbert, S. C., Plebanski, M., Gupta, S., Morris, J., Cox, M., Aidoo, M., Kwiatkowski, D., Greenwood, B. M., Whittle, H. C. et Hill, A. V. S. A. V. S. H. 1998. Association of malaria parasite population structure, HLA, and immunological antagonism. *Science* **279**:1173–1177.
- Gilchrist, M. A., Coombs, D. et Perelson, A. S. 2004. Optimizing within-host viral fitness: infected cell lifespan and virion production rate. *Journal of Theoretical Biology* **229**:281–288.
- Gilchrist, M. A. et Coombs, D. 2006. Evolution of virulence: Interdependence, constraints, and selection using nested models. *Theoretical Population Biology* **69**(2):145–153.
- Gilchrist, M. A. et Sasaki, A. 2002. Modeling host-parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models. *Journal of Theoretical Biology* **218**:289–308.
- Giraud, A., Matic, I., Radman, M., Fons, M. et Taddei, F. 2002. Mutator bacteria as a risk factor in treatment of infectious diseases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**(3):863–865.
- Gog, J. R. et Grenfell, B. T. 2002. Dynamics and selection of many-strain pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **99**(26):17209–17214.
- Goossens, H., Ferech, M., Stichele, R. V. et Elseviers, M. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* **365**(9459):579–587.
- Gould, S. J. 1981. *The mismeasurement of Man*. — WW Norton, New York.
- Gould, S. J. et Lewontin, R. C. 1979. The spandrels of San Marco and the panglossian paradigm: A critique of the adaptationist programme. *Proceedings of the Royal Society of London B* **205**:581–598.
- Gouyon, P.-H., Henry, J.-P. et Arnould, J. 1997. *Les avatars du gène*. — Belin, Paris.
- Gower, C. M. et Webster, J. P. 2005. Intraspecific competition and the evolution of virulence in a parasitic trematode. *Evolution* **59**(3):544–553.
- Graham, A. L. 2001. Use of an optimality model to solve the immunological puzzle of concomitant infection. *Parasitology* **122**(7):61–64.
- Graham, A. L. 2002. When T-helper cells don't help: immunopathology during concomitant infection. *The Quarterly Review of Biology* **77**(4):409–434.
- Graham, A. L., Allen, J. E. et Read, A. F. 2005. Evolutionary causes and consequences of immunopathology. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics* **36**:373–397.
- GRAIN 2006. *Fowl play: The poultry industry's central role in the bird flu crisis*. — <http://www.grain.org/briefings/?id=194>.
- Grenfell, B. T., Amos, W., Arneberg, P., Bjornstad, O. N., Greenman, J. V., Harwood, J., Lanfranchi, P., McLean, A. R., Norman, R. A., Read, A. F. et Skorping, A. 2001. Visions for future research in wildlife epidemiology. — in P. Hudson, A. Rizzoli, H. Heesterbeek et A. Dobson (eds), *The ecology of wildlife diseases*. Oxford University Press, pp. 151–164.

- Grenfell, B. T., Pybus, O. G., Gog, J. R., Wood, J. L., Daly, J. M., Mumford, J. A. et Holmes, E. C. 2004. Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science* **303**(5656):327–32.
- Griffin, A. S., West, S. A. et Buckling, A. 2004. Cooperation and competition in pathogenic bacteria. *Nature* **430**(7003):1024–1027.
- Guillo, D. 2000. *Sciences sociales et sciences de la vie*. — Presses universitaires de France, Paris.
- Gupta, S., Ferguson, N. et Anderson, R. 1998. Chaos, persistence, and evolution of strain structure in antigenically diverse infectious agents. *Science* **280**(5365):912–915.
- Gupta, S., Trenholme, K., Anderson, R. M. et Day, K. P. 1994. Antigenic diversity and the transmission dynamics of *Plasmodium falciparum*. *Science* **263**:961–963.
- Haldane, J. B. S. 1949. Disease and evolution. *La Ricerca Scientifica* **19**:68–75.
- Hamilton, W. 1964. The genetical evolution of social behaviour (I & II). *Journal of Theoretical Biology* **7**(1):1–52.
- Hamilton, W. D. 1967. Extraordinary sex ratios. *Science* **156**:477–488.
- Hamilton, W. D. 1971. Geometry for the selfish herd. *Journal of Theoretical Biology* **31**(2):295–311.
- Hamilton, W. D. 1980. Sex versus non-sex versus parasite. *Oikos* **35**:282–290.
- Hamilton, W. D., Axelrod, R. et Tanese, R. 1990. Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites (a review). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **87**(9):3566–3573.
- Hardin, G. 1968. The tragedy of the commons. *Science* **162**:1243–1248.
- Harrison, F., Browning, L. E., Vos, M. et Buckling, A. 2006. Cooperation and virulence in acute *Pseudomonas aeruginosa* infections. *BMC Biology* **4**(1):21–5.
- Heeney, J. L., Dalglish, A. G. et Weiss, R. A. 2006. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science* **313**:462–466.
- Heffernan, J. M., Smith, R. J. et Wahl, L. M. 2005. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface* **2**:281–293.
- Heino, M., Metz, J. A. J. et Kaitala, V. 1997. Evolution of mixed maturation strategies in semelparous life-histories: the crucial role of dimensionality of feedback environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **352**(1361):1647–1655.
- Hellriegel, B. 1992. Modelling the immune response to malaria with ecological concepts: short-term behaviour against long-term equilibrium. *Proceedings of the Royal Society of London B* **250**:249–256.
- Herre, E. A. 1993. Population structure and the evolution of virulence in nematode parasites of Fig Wasps. *Science* **259**:1442–1445.

- Hochberg, M. E. 1998. Establishing genetic correlations involving parasite virulence. *Evolution* **52**:1865–1868.
- Hodgson, D. J., Hitchman, R. B., Vanbergen, A. J., Hails, R. S., Possee, R. D. et Cory, J. S. 2004. Host ecology determines the relative fitness of virus genotypes in mixed-genotype nucleopolyhedrovirus infections. *Journal of Evolutionary Biology* **17**:1018–1025.
- Hofbauer, J. et Sigmund, K. 1990. Adaptive dynamics and evolutionary stability. *Applied Mathematical Letters* **3**(4):75–79.
- Holt, R. D. 1977. Predation, apparent competition, and the structure of prey communities. *Theoretical Population Biology* **12**(2):197–229.
- Hood, M. E. 2003. Dynamics of multiple infection and within-host competition by the anther-smut pathogen. *The American Naturalist* **162**(1):122–133.
- Hoshen, M. B., Heinrich, R., Stein, W. D. et Ginsburg, H. 2000. Mathematical modelling of the within-host dynamics of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology* **121**(3):227–235.
- Howatson, M. C. (ed.) 1989. *The Oxford companion to classical literature*. — Oxford University Press, Oxford (éditions Robert Laffont, S. A., Paris, 1993, pour la traduction française).
- Hughes, W. O. H. et Boomsma, J. J. 2004. Let your enemy do the work: within-host interactions between two fungal parasites of leaf-cutting ants. *Proceedings of the Royal Society of London B (Suppl.)* **271**:S104–S106.
- Hyde, J. E. 2005. Drug-resistant malaria. *Trends in Parasitology* **21**(11):494–498.
- Jacob, F. 1970. *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*. — Gallimard.
- Jäkel, T., Scharpfenecker, M., Jitrawang, P., Rückle, J., Kliemt, D., Mackenstedt, U., Hongnark, S. et Khoprasert, Y. 2001. Reduction of transmission stages concomitant with increased host immune responses to hypervirulent *Sarcocystis singaporensis*, and natural selection for intermediate virulence. *International Journal for Parasitology* **31**:1639–1647.
- James, L. C., Roversi, P. et Tawfik, S. 2003. Antibody multispecificity mediated by conformational diversity. *Science* **299**:1362–1367.
- Jansen, V. A. A. et Mulder, G. S. E. E. 1999. Evolving biodiversity. *Ecology Letters* **2**:379–386.
- Jarosz, A. M. 2002. Virulence management in plant-pathogen interactions. — *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 436–447.
- Jeffery, G. M. 1956. Blood meal volume in *Anopheles quadrimaculatus*, *A. albimanus*, and *Aedes aegypti*. *Experimental Parasitology* **5**:371–375.
- Jensen, K. H., Little, T., Skorpung, A. et Ebert, D. V. 2006. Empirical support for optimal virulence in a castrating parasite. *PLoS Biology* **4**(7):e197.

- Kamo, M. et Sasaki, A. 2005. Evolution toward multi-year periodicity in epidemics. *Ecology Letters* **8**(4):378–385.
- Keller, L. (ed.) 1999. *Levels of selection in evolution*. — Princeton University Press.
- Kermack, W. O. et McKendrick, A. G. 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society A* **115**:700–721.
- Koella, J. C., et Boëte, C. 2003. A model for the coevolution of immunity and immune evasion in vector-borne diseases with implications for the epidemiology of malaria. *The American Naturalist* **161**(5):698–707.
- Koella, J. C. et Antia, R. 1995. Optimal pattern of replication and transmission for parasites with two stages in their life cycle. *Theoretical Population Biology* **47**:227–291.
- Koella, J. C., Sørensen, F. L. et Anderson, R. A. 1998. The malaria parasite *Plasmodium falciparum* increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Proceedings of the Royal Society of London B* **265**:763–768.
- Koelle, K., Pascual, M. et Yunus, M. 2005. Pathogen adaptation to seasonal forcing and climate change. *Proceedings of the Royal Society of London B* **272**(1566):971–977.
- Korthals Altes, H. et Jansen, V. A. A. 2000. Intra-host competition between *nef*-defective escape mutants and wildtype human immunodeficiency virus type 1. *Proceedings of the Royal Society of London B* **267**:183–189.
- Kuhn, T. S. 1970. *The structure of scientific revolutions*. — University of Chicago, Chicago.
- Kupiec, J.-J. et Sonigo, P. 2000. *Ni Dieu ni gène. Pour une autre théorie de l'hérédité*. — Seuil, Paris.
- Kwiatkowski, D. 1991. Cytokines and anti-disease immunity to malaria. *Research in Immunology* **142**(8):707–712.
- Lafferty, K. D. et Kuris, A. 2002. Trophic strategies, animal diversity and body size. *Trends in Ecology and Evolution* **17**(11):507–513.
- Lambrechts, L., Fellous, S. et Koella, J. C. 2006. Coevolutionary interactions between host and parasite genotypes. *Trends in Parasitology* **22**(1):12–16.
- Le Gaillard, J.-F., Ferrière, R. et Dieckmann, U. 2003. The adaptive dynamics of altruism in spatially heterogeneous populations. *Evolution* **57**:1–17.
- Lenski, R. E. et Travisano, M. 1994. Dynamics of adaptation and diversification: A 10,000-generation experiment with bacterial populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **91**(15):6808–6814.
- Levin, B. R. et Bull, J. J. 1994. Short-sighted evolution and the virulence of pathogenic microorganisms. *Trends in Microbiology* **2**(3):76–81.

- Levin, S. et Pimentel, D. 1981. Selection of intermediate rates of increase in parasite-host systems. *The American Naturalist* **117**:308–315.
- Lewontin, R. C., Rose, S. et Kamin, L. J. 1984. *Not in our genes: biology, ideology, and human nature*. — Pantheon Books.
- Lion, S., Van Baalen, M. et Wilson, W. G. 2006. The evolution of parasite manipulation of host dispersal. *Proceedings of the Royal Society of London B* **273**:1063–1071.
- Lipsitch, M. et Moxon, E. R. 1997. Virulence and transmissibility of pathogens: what is the relationship? *Trends in Microbiology* **5**:31–37.
- López-Ferber, M., Simon, O., Williams, T. et Caballero, P. 2003. Deffective or effective? Mutualistic interactions between virus genotypes. *Proceedings of the Royal Society of London B* **270**(1523):2249–2255.
- Lord, C. C., Barnard, B., Day, K., Hargrove, J. W., McNamara, J. J., Paul, R. E. L., Trenholme, K. et Woolhouse, M. E. J. 1999. Aggregation and distribution of strains in micro-parasites. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **354**:799–807.
- Mackinnon, M. J. et Read, A. F. 1999a. Genetic relationships between parasite virulence and transmission in the rodent malaria *Plasmodium chabaudi*. *Evolution* **53**:689–703.
- Mackinnon, M. J. et Read, A. F. 1999b. Selection for high and low virulence in the malaria parasite *Plasmodium chabaudi*. *Proceedings of the Royal Society of London B* **266**:741–748.
- Mackinnon, M. J. et Read, A. F. 2003. The effect of host immunity on virulence-transmissibility relationships in the rodent malaria parasite *Plasmodium chabaudi*. *Parasitology* **126**:103–112.
- Mackinnon, M. J. et Read, A. F. 2004a. Immunity promotes virulence evolution in a malaria model. *PLoS Biology* **2**(9):1286–1292.
- Mackinnon, M. J. et Read, A. F. 2004b. Virulence in malaria: an evolutionary viewpoint. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **359**:965–986.
- Mackinnon, M. J., Gaffney, D. J. et Read, A. F. 2002. Virulence of malaria parasites: host genotype by parasite genotype interactions. *Infection, Genetics and Evolution* **1**:287–293.
- Mahida, Y. R., Rose, F. et Chan, W. C. 1997. Antimicrobial peptides in the gastrointestinal tract. *Gut* **40**(2):161–163.
- Manchester, K. 1984. Tuberculosis and leprosy in antiquity: an interpretation. *Medical History* **28**:162–173.
- Margulis, L. 1970. *Origin of eukaryotic cells*. — Yale University Press New Haven.
- Marrack, P. et Kappler, J. 1994. Subversion of the immune-system by pathogens. *Cell* **76**(2):323–332.

- Massey, R. C., Buckling, A. et French Constant, R. 2004. Interference competition and parasite virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B* **271**(1541):785–788.
- Matsuda, H. et Abrams, P. A. 1994. Timid consumers: Self-extinction due to adaptive change in foraging and anti-predator effort. *Theoretical Population Biology* **45**:76–91.
- Maynard Smith, J. 1978. Optimization theory in evolution. *Annual Review of Ecology and Systematics* **9**(1):31–56.
- Maynard Smith, J. 1982. *Evolution and the Theory of Games*. — Cambridge University Press, Cambridge.
- McCormack, R. K. et Allen, L. J. S. 2005. Disease emergence in deterministic and stochastic models for host and pathogen. *Applied Mathematics and Computation* **160**:1281–1305.
- McKenzie, F. E. et Bossert, W. H. 1997. The dynamics of *Plasmodium falciparum* blood-stage infection. *Journal of Theoretical Biology* **188**:127–140.
- McKenzie, F. E. et Bossert, W. H. 1998. The optimal production of gametocytes by *Plasmodium falciparum*. *Journal of Theoretical Biology* **193**:419–428.
- McLean, A. R. et Nowak, M. A. 1992. Models of interactions between HIV and other pathogens. *Journal of Theoretical Biology* **155**(1):69–86.
- McNeill, W. H. 1976. *Plagues and Peoples*. — Doubleday, London.
- Medley, G. F. 2002. The epidemiological consequences of optimisation of the individual host immune response. *Parasitology* **125**:S61–S70.
- Mendelsohn, J. A. 1998. From eradication to equilibrium: How epidemics became complex after World War I. — in C. Lawrence et G. Weisz (eds), *Greater than the Parts: Holism in biomedicine, 1920–1950*. Oxford University Press, pp. 303–331.
- Mendelsohn, J. A. 2002. ‘Like all that lives’: biology, medicine and bacteria in the age of Pasteur and Koch. *History and Philosophy of the Life Sciences* **24**(1):3–36.
- Messenger, S. L., Molineux, I. J. et Bull, J. J. 1999. Virulence evolution in a virus obeys a trade-off. *Proceedings of the Royal Society of London B* **266**:397–404.
- Meszéna, G., Kisdi, É., Dieckmann, U., Geritz, S. A. H. et Metz, J. A. J. 2001. Evolutionary optimisation models and matrix games in the unified perspective of adaptive dynamics. *Selection* **2**(1):193–220.
- Metz, J. A. J. et Dieckmann, O. 1986. The dynamics of physiologically structured populations. *Lecture notes in biomathematics*.
- Metz, J. A. J., Mylius, S. D. et Dieckmann, O. 1996. *When does evolution optimise? On the relation between types of density-dependence and evolutionarily stable life-history parameters*. — International Institute for Applied Systems Analysis.

- Metz, J. A. J., Nisbet, R. M. et Geritz, S. A. H. 1992. How should we define 'fitness' for general ecological scenarios? *Trends in Ecology and Evolution* **7**(6):198–202.
- Molineaux, L. et Dietz, K. 1999. Review of intra-host models of malaria. *Parassitologia* **41**:221–231.
- Morange, M. 2003. *La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice*. — Odile Jacob, Paris.
- Moret, Y. et Schmid-Hempel, P. 2000. Survival for immunity: The price of immune system activation for bumblebee workers. *Science* **290**:1166–1168.
- Mosquera, J. et Adler, F. R. 1998. Evolution of virulence — a unified framework for coinfection and superinfection. *Journal of Theoretical Biology* **195**:293–313.
- Muller, V., Marée, A. F. M. et De Boer, R. J. 2001. Small variations in multiple parameters account for wide variations in HIV-1 set-points: a novel modelling approach. *Proceedings of the Royal Society of London B* **268**:235–242.
- Mylius, S. D. et Diekmann, O. 1995. On evolutionarily stable life-histories, optimization and the need to be specific about density dependence. *Oikos* **74**(2):218–224.
- Nicholls, J. M., Poon, L. L. M., Lee, K. C., Ng, W. F., Lai, S. T., Leung, C. Y., Chu, C. M., Hui, P. K., Mak, K. L. *et al.* 2003. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* **261**:1773–1778.
- Nielsen, F. 1994. Sociobiology and sociology. *Annual Review of Sociology* **20**:267–303.
- Nowak, M. 1992. What is a quasispecies? *Trends in Ecology and Evolution* **7**:118–121.
- Nowak, M. A. et May, R. M. 1992. Coexistence and competition in HIV infections. *Journal of Theoretical Biology* **155**:329–342.
- Nowak, M. A. et May, R. M. 1994. Superinfection and the evolution of parasite virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B* **255**:81–89.
- Nowak, M. A., May, R. M. et Anderson, R. M. 1990. The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease. *AIDS* **4**:1095–1103.
- O'Brien, T. 2002. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clinical Infectious Diseases* **34**(3):S78–S84.
- O'Keefe, K. J. et Antonovics, J. 2002. Playing by different rules: the evolution of virulence in sterilizing pathogens. *The American Naturalist* **159**(6):597–605.
- Paine, R. T. 1969. A note on trophic complexity and community stability. *The American Naturalist* **103**:91–93.
- Palumbi, S. R. 2001. Humans as the World's greatest evolutionary force. *Science* **293**(5536):1786–1790.

- Pasteur, L., Chamberlain, C. E. et Roux, E. 1881. Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-le-Fort, près Melun, sur la vaccination charbonneuse. *Comptes-rendus des séances de l'Académie des Sciences* **92**:1378–83.
- Paul, R. E. L., Brey, P. T. et Robert, V. 2002. *Plasmodium* sex determination and transmission to mosquitoes. *Trends in Parasitology* **18**(1):32–38.
- Paul, R. E. L., Lafond, T., Müller-Graf, C. D. M., Nithiuthai, S., Brey, P. T. et Koella, J. C. 2004. Experimental evaluation of the relationship between lethal or non-lethal virulence and transmission success in malaria parasite infections. *BMC Evolutionary Biology* **4**:30.
- Perreten, V., Schwarz, V., Cresta, L., Boeglin, M., Dasen, G. et Teuber, M. 1997. Antibiotic resistance spread in food. *Nature* **389**:801–802.
- Perron, G. G., Zasloff, M. et Bell, G. 2006. Experimental evolution of resistance to an antimicrobial peptide. *Proceedings of the Royal Society of London B* **273**(1583):251–256.
- Petney, T. N. et Andrews, R. H. 1998. Multiparasite communities in animals and humans: frequency, structure and pathogenic significance. *International Journal for Parasitology* **28**:377–393.
- Pichot, A. 1995. *L'Eugénisme, ou les généticiens saisis par la philanthropie*. — Hatier, Paris.
- Poinar Jr., G. O. et Herre, E. A. 1991. Speciation and adaptive radiation in the fig wasp nematode, Parasitodiplagaster (*Diplogasteridae*: *Rhabditida*) in Panama. *Revue de Nématologie* **14**(3):361–374.
- Poulin, R. 1995. Evolution of parasite life-history traits: myths and reality. *Parasitology Today* **11**(9):342–5.
- Poulin, R. 1998. *Evolutionary ecology of parasites: from individuals to communities*. — Chapman and Hall, London.
- Poulin, R. et Combes, C. 1999. The concept of virulence: interpretations and implications. *Parasitology Today* **15**(12):474–475.
- Poulin, R. et Morand, S. 2000. The diversity of parasites. *The Quarterly Review of Biology* **75**(3):277–293.
- Pradeu, T. et Carosella, E. 2006. The self model and the conception of biological identity in immunology. *Biology and Philosophy* **21**(2):235–252.
- Price, P. W. 1977. General concepts on the evolutionary biology of parasites. *Evolution* **31**(2):405–420.
- Råberg, L., de Roode, J. C., Bell, A. S., Stamou, P., Gray, D. et Read, A. F. 2006. The role of immune-mediated apparent competition in genetically diverse malaria infections. *The American Naturalist* **168**(1):in press.

- Raso, G., Vounatsou, P., Singer, B. H., NGoran, E. K., Tanner, M. et Utzinger, J. 2006. An integrated approach for risk profiling and spatial prediction of *Schistosoma mansoni*–hookworm coinfection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **103**(18):6934–6939.
- Read, A. 1994. The evolution of virulence. *Trends in Microbiology* **2**(3):73–76.
- Read, A. F. et Taylor, L. H. 2001. The ecology of genetically diverse infections. *Science* **292**:1099–1102.
- Read, A. F., Mackinnon, M. J., Anwar, M. A. et Taylor, L. H. 2002. Kin-selection models as evolutionary explanations of malaria. — in U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis et K. Sigmund (eds), *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 165–178.
- Recker, M., Nee, S., Bull, P. C., Kinyanjui, S., Marsh, K., Newbold, C. et Gupta, S. 2004. Transient cross-reactive immune responses can orchestrate antigenic variation in malaria. *Nature* **429**(6991):555–558.
- Regoes, R. R., Ebert, D. et Bonhoeffer, S. 2002. Dose-dependent infection rates of parasites produce the Allee effect in epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London B* **269**:271–279.
- Regoes, R. R., Nowak, M. A. et Bonhoeffer, S. 2000. Evolution of virulence in a heterogeneous host population. *Evolution* **54**(1):64–71.
- Reid, G., Howard, J. et Gan, B. S. 2001. Can bacterial interference prevent infection. *Trends in Microbiology* **9**(9):424–428.
- Restif, O. et Grenfell, B. T. 2006. Integrating life-history and cross-immunity into the evolutionary dynamics of pathogens. *Proceedings of the Royal Society of London B* **273**(1585):409–416.
- Restif, O. et Koella, J. C. 2004. Concurrent evolution of resistance and tolerance to pathogens. *The American Naturalist* **164**(4):E90–E102.
- Rolff, J. et Siva-Jothy, M. T. 2003. Invertebrate Ecological Immunology. *Science* **301**:472–475.
- Sabelis, M. W. et Metz, J. A. J. 2002. Taking stock: relating theory to experiment. — in U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis et K. Sigmund (eds), *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 379–398.
- Sahlins, M. D. 1976. *The use and abuse of biology*. — University of Michigan Press Ann Arbor.
- Sasaki, A. et Iwasa, Y. 1991. Optimal growth schedule of pathogens within a host: Switching between lytic and latent cycles. *Theoretical Population Biology* **39**:201–239.
- Schjørring, S. et Koella, J. C. 2003. Sub-Lethal effects of pathogens can lead to the evolution of lower virulence in multiple infections. *Proceedings of the Royal Society of London B* **270**:189–193.

- Schmid-Hempel, P. et Ebert, D. 2003. On the evolutionary ecology of specific immune defenses. *Trends in Ecology and Evolution* **18**(1):27–32.
- Sheldon, B. C. et Verhulst, S. 1996. Ecological immunology: costly parasite defenses and trade-offs in evolutionary ecology. *Trends in Ecology and Evolution* **11**(8):317–321.
- Skorping, A. et Read, A. F. 1998. Drugs and parasites: global experiments in life-history evolution? *Ecology Letters* **1**(1):10.
- Smith, T. 1904. Some problems in the life-history of pathogenic microorganism. *Science* **20**(520):817–832.
- Smith, T. 1921. Parasitism as a factor in disease. *Science* **54**(1388):99–108.
- Stearns, S. C. 1999. *Evolution in health and disease*, Oxford University Press, chapter Introducing evolutionary thinking, pp. 3–15.
- Stearns, S. C. et Ebert, D. 2001. Evolution in health and disease: work in progress. *The Quarterly Review of Biology* **76**:417–432.
- Stephens, P. A., Sutherland, W. J. et Freckleton, R. P. 1999. What is the Allee effect? *Oikos* **87**(1):185–190.
- Stollenwerk, N. et Jansen, V. A. A. 2003. Meningitis, pathogenicity near criticality: the epidemiology of meningococcal disease as a model for accidental pathogens. *Journal of Theoretical Biology* **222**:347–359.
- Taddei, F., Radman, M., Maynard-Smith, J., Toupance, B., Gouyon, P.-H. et Godelle, B. 1997. Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature* **387**(6634):659–661.
- Taubenberger, J. K., Reid, A. H., Lourens, R. M., Wang, R., Jin, G. et Fanning, T. G. 2005. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* **437**(7060):889–893.
- Tauber, A. I. V. et Podolsky, S. H. V. 1994. Frank Macfarlane Burnet and the immune self. *Journal of the History of Biology* **27**(3):531–573.
- Taylor, L. H. et Read, A. F. 1997. Why So Few Transmission Satges? Reproductive Restraint by Malaria Parasites. *Parasitology Today* **13**(4):135–140.
- Taylor, L. H., Walliker, D. et Read, A. F. 1997. Mixed-genotypes infections of the rodent malaria *Plasmodium chabaudi* are more infectious to mosquitoes than single-genotype infections. *Parasitology* **115**:121–132.
- Taylor, P. D., Day, T., Nagy, D., Wild, G., André, J.-B. et Gardner, A. 2006. The evolutionary consequences of plasticity in host–pathogen interactions. *Theoretical Population Biology* **69**:323–331.
- Toft, C. A. et Karter, A. J. 1990. Parasite-host coevolution. *Trends in Ecology and Evolution* **5**(10):326–329.

- Turner, P. E. et Chao, L. 1999. Prisoner's dilemma in an RNA virus. *Nature* **398**:441–443.
- Turner, P. E. et Chao, L. 2003. Escape from prisoner's dilemma in RNA phage $\Phi 6$. *The American Naturalist* **161**(3):497–505.
- Van Baalen, M. 1998. Coevolution of recovery ability and virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B* **265**:317–325.
- Van Baalen, M. 2002. Dilemma's in virulence management. — in U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis et K. Sigmund (eds), *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, pp. 60–70.
- Van Baalen, M. et Jansen, V. A. A. 2001. Dangerous liaisons: the ecology of private interest and common good. *Oikos* **95**:211–224.
- Van Baalen, M. et Sabelis, M. W. 1995a. The dynamics of multiple infection and the evolution of virulence. *The American Naturalist* **146**:881–910.
- Van Baalen, M. et Sabelis, M. W. 1995b. The milker-killer dilemma in spatially structured predator-prey interactions. *Oikos* **74**:391–400.
- Van Baalen, M. et Sabelis, M. W. 1995c. The scope for virulence management: A comment on Ewald's view on the evolution of virulence. *Trends in Microbiology* **3**:414–416.
- van Beneden, P. J. 1875. *Les commensaux et les parasites dans le règne animal*. — G. Baillière, Paris.
- Van der Kolk, M., Tebo, A. E., Nimpaye, H., Ndombol, D. N., Sauerwein, R. W. et Eling, W. M. 2003. Transmission of *Plasmodium falciparum* in urban Yaounde, Cameroon, is seasonal and age-dependent. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **97**(4):375–379.
- Van Valen, L. 1973. A new evolutionary law. *Evolutionary Theory* **1**(1):1–30.
- Velicer, G. J. 2003. Social strife in the microbial world. *Trends in Microbiology* **11**(7):330–337.
- Vignuzzi, M., Stone, J. K., Arnold, J. J., Cameron, C. E. et Andino, R. 2006. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* **439**(7074):344–348.
- Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M., Bruining, H. A., White, J., Nicolas-Chanoin, M. H., Wolff, M., Spencer, R. C., Hemmer, M. *et al.* 1995. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* **274**(8):639–44.
- Vizoso, D. B. V. et Ebert, D. V. 2005. Mixed inoculations of a microsporidian parasite with horizontal and vertical infections. *Oecologia* **143**(1):157–166.
- Weiss, R. A. 2002. Virulence and pathogenesis. *Trends in Microbiology* **10**(7):314–318.

- West, S. A. et Buckling, A. 2003. Cooperation, virulence and siderophore production in bacterial parasites. *Proceedings of the Royal Society of London B* **270**:37–44.
- West, S. A., Griffin, A. S., Gardner, A. et Diggle, S. P. 2006. Social evolution theory for microorganisms. *Nature Reviews Microbiology* **4**:597–607.
- Wilkinson, D. M. 1999. Bacterial ecology, antibiotics and selection for virulence. *Ecology Letters* **2**:207–209.
- Williams, G. C. et Nesse, R. M. 1991. The Dawn of Darwinian Medicine. *The Quarterly Review of Biology* **66**(1):1–22.
- Wilson, E. O. 1975. *Sociobiology: the new synthesis*. — Belknap Press of Harvard University Press.
- Wilson, E. O. 1978. *On Human Nature*. — Harvard University Presse, Cambridge.
- Windsor, D. A. 1998. Most of the species on Earth are parasites. *International Journal for Parasitology* **28**(12):1939–41.
- Wodarz, D. 2006. Ecological and evolutionary principles in immunology. *Ecology Letters* **9**:694–705.
- Wodarz, D., Page, K. M., Arnaout, R. A., Thomsen, A. R., Lifson, J. D. et Nowak, M. A. 2000. A new theory of cytotoxic T-lymphocyte memory: implications for HIV treatment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **355**:329–343.
- Woolhouse, M. E. J., Dye, C., Etard, J. F., Smith, T., Charlwood, J. D., Garnett, G. P., Hagan, P., Hii, J. L. K., Ndhlovu, P. D., Quinnell, R. J. *et al.* 1997. Heterogeneities in the transmission of infectious agents: Implications for the design of control programs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **94**:338–342.
- Woolhouse, M. E. J., Webster, J. P., Domingo, E., Charlesworth, B. et Levin, B. R. 2002. Biological and biomedical implications of the coevolution of pathogens and their hosts. *Nature Genetics* **32**:569–577.
- World Health Organisation 2004. Changing history, *The world health report*, World Health Organisation, Genève.
- World Health Organization 2001. WHO global strategy for the containment of anti-microbial resistance, *Rapport WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2*, World Health Organization, Genève.
- World Health Organization 2003. The Africa malaria report, *Rapport WHO/CDS/MAL/2003.1093*, WHO & UNICEF, Genève.
- Yang, D., Biragyn, A., Kwak, L. W. et Oppenheim, J. J. 2002. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends in Immunology* **23**(6):291–296.
- Yudell, M. et DeSalle, R. 2000. Essay Review: Sociobiology: Twenty-five years later. *Journal of the History of Biology* **33**(3):577–584.

Zasloff, M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* **415**:389–395.

Zimmerman, P. A., Mehlotra, R. K., Kasehagen, L. J. et Kazura, J. W. 2004. Why do we need to know more about mixed *Plasmodium* species infections in humans? *Trends in Parasitology* **20**(9):440–447.

Résumé

L'évolution des parasites est un enjeu sanitaire majeur, qui a souvent été négligé. L'objet de cette thèse est de comprendre l'évolution de la virulence des micro-parasites grâce à une approche théorique basée sur des modèles intra-hôtes intégrés dans une dimension épidémiologique, aussi appelés modèles emboîtés.

La réponse immunitaire de l'hôte exerce une pression de sélection majeure sur la virulence des parasites. En parasitologie, la plupart des modèles incluent le système immunitaire en tant que système dynamique mais dans ces modèles le résultat de l'infection est souvent une hypothèse *a priori*. Ces modèles ouvrent toutefois de nouvelles perspectives pour l'étude de l'évolution de la virulence.

La plupart des études supposent qu'un parasite ne peut augmenter son taux de transmission sans nuire davantage à son hôte. Pourtant, l'existence d'une telle relation de compromis évolutif entre transmission et virulence est toujours remise en cause. Grâce à un modèle emboîté, nous étudions à quelles conditions un compromis évolutif peut émerger et quelles sont alors ses caractéristiques. En appliquant cette approche aux parasites à vecteur, nous montrons comment les aspects spécifiques du parasite et de son interaction avec l'hôte affectent le compromis. Finalement, nous étudions les conséquences des infections multiples sur l'évolution de la virulence.

Les résultats de notre travail ont des implications sanitaires car nos modèles permettent de prévoir l'effet potentiel de traitements anti-parasitaires sur l'évolution de la virulence. Il serait judicieux de prendre en compte ces effets dans l'élaboration de politiques de santé afin d'éviter une « course aux armements » entre hôtes et parasites.

Mots clés : évolution de la virulence, parasites, modèles emboîtés, système immunitaire, écologie évolutive, traitements